

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL ВЕСТНИК

Том/Volume 11
№ 4, 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТУТОРИАЛ ПО СТАТИСТИКЕ:

Диаграммы Венна
и теория вероятностей

ПЕРЕДОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ — ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ:

Применение алирокумаба
в реальной
клинической практике

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ:

Саркопения, ожирение,
остеопороз и старость

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнaru — канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 1575889100

Научный редактор

М.Ю. Надинская — канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева — канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Редакционный совет

• **Е. Айкава** — канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **В.Б. Аникин** — канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **Г.Б. Белякович** — д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **О.Б. Блюсс** — канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Э. Грандоне** — д-р мед. наук, проф., госпиталь Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **А.А. Заикин** — канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.М. Казарян** — д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Д.Б. Мунблит** — канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **С. Петанидис** — канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** — д-р мед. наук, проф. госпиталь Cristo Re (Пим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** — д-р мед. наук, проф., Бернский университет (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свистунов** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** — д-р мед. наук, проф., директор отделения клиниче-

ских нейронов нейроцентра Latium NCL (Пим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>; Scopus Author ID: 7005531516 • **В.В. Фокин** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 34769949900

Редакционная коллегия

• **А.Н. Герасимов** — д-р физ.-мат. наук, проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 8203895400 • **С.В. Готье** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6701401494 • **С.В. Грачев** — д-р мед. наук, акад. РАН, проф., каф. патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 16541638600 • **И.И. Дедов** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ эндокринологии (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 • **В.Т. Иващенко** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **П.Ф. Литвицкий** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6602403952 • **А.Д. Макария** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д.А. Напалков** — д-р мед. наук, проф., каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Ч.С. Павлов** — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** — д-р мед. наук, проф., каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Секачова** — д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфианов** — д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **В.А. Хачатрян** — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 • **А.Ф. Черноусов** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 • **В.И. Чиссов** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006207122 • **А.С. Шершев** — д-р мед. наук, проф., Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Выход в свет: 28.12.2020

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2020

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «ПРЕССА РОССИИ» — 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «БЕАН»

Адрес: 603003, Нижегородская обл, Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1

Формат 60×90 %

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL



Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru — MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia — MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva — MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Editorial Council

• **Elena Aikawa** — MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Vladimir B. Anikin** — MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Goran B. Bjelaković** — MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Oleg B. Blyuss** — PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Elvira Grandone** — MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Alexey A. Zaikin** — PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Airazat M. Kazaryan** — MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Daniel B. Munblit** — MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Savvas Petanidis** — PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** — MD, DMSc, Professor, Hospital Cristo Re (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** — MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** — MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Victor V. Fomin** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-rector for Healthcare and Continuing Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 34769949900

Editorial Board

• **Andrey N. Gerasimov** — PhD, D.Sc, Professor, Head of Medical Computer Science and Statistics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 8203895400 • **Sergey V. Gautier** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Academician Shumakov Center of Transplantation and Artificial Organs (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6701401494 • **Sergey V. Grachev** — MD, PhD, DMSc, Academician of RAS, Professor, Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 16541638600 • **Ivan I. Dedov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 • **Vladimir T. Ivashkin** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Peter F. Litvitskiy** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6602403952 • **Alexander D. Makatsariya** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Dmitrii A. Napalkov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** — MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **William A. Khachatryan** — MD, PhD, Professor, Head of Pediatric Neurosurgery Department, Polenov Russian Neurosurgical Institute (Saint Petersburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 • **Alexander F. Chernousov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Burdenko Faculty Surgery Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 • **Valeriy I. Chissov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006207122 • **Alexander S. Shershever** — MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Published: 28.12.2020

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2020

Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog — 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by LLC BEAN

Address: 603003, Russian Federation, Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Barrikad str., 1
Format 60×90 % . Off set print. Print run 1000 copies.

ОТ РЕДАКЦИИ

ВВЕДЕНИЕ К СБОРНИКУ СТАТЕЙ ОБ ОСНОВАХ МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ

РУКОВОДСТВО ПО БИМЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАГРАММ ВЕННА И ТЕОРИИ ВЕРОЯТНОСТЕЙ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Н.М. Буланов, О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит, Т.В. Назаренко, Д.В. Бутнару, М.Ю. Надинская, А.А. Заикин

ПЕРЕДОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ — ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

АЛИРОКУМАБ В ПРАКТИКЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.О. Буверов, П.О. Богомолов, А.А. Кучеров, В.Е. Сюткин

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

САРКОПЕНИЯ, ОЖИРЕНИЕ, ОСТЕОПОРОЗ И СТАРОСТЬ

С.В. Тополянская

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ РОДОВ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ДЕФИЦИТЕ VII ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ:

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

А.Ю. Буланов, С.Е. Работинский, Е.Л. Буланова, И.Б. Симарова, Т.С. Котомина, И.Ю. Сизова

МЕТАСТАЗ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ В МОЗЖЕЧКЕ

Н.В. Севян, Ю.А. Цыбульская, В.Б. Карахан, А.Х. Бекяшев, Е.В. Прозоренко

ВОПРОСЫ КОМОРБИДНОСТИ

ШКАЛА «КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ» КАК ИНСТРУМЕНТ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

Т.Е. Морозова, Т.С. Попова, Е.А. Барабанова, Е.О. Самохина

ГИНЕКОЛОГИЯ

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т.С. Качалина, М.Е. Богатова, С.С. Кузнецов, В.Ф. Лазукин

EDITORIAL

- 4 INTRODUCTION TO COLLECTION OF PAPERS ABOUT FUNDAMENTALS OF RESEARCH METHODOLOGY IN MEDICINE

BIOMEDICAL STATISTICS TUTORIAL

- 5 VENN DIAGRAMS AND PROBABILITY IN CLINICAL RESEARCH

Nikolay M. Bulanov, Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit, Tatiana V. Nazarenko, Denis V. Butnaru, Maria Yu. Nadinskaia, Alexey A. Zaikin

THE CUTTING EDGE OF SCIENCE — TO THE MEDICAL PRACTITIONER

- 15 ALIROKUMAB IN THE PRACTICE OF A MULTIDISCIPLINARY OUTPATIENT HOSPITAL: RESULTS OF AN OPEN, NONCOMPARATIVE PROSPECTIVE STUDY

Alexey O. Bueverov, Pavel O. Bogomolov, Alexey A. Kuchеров, Vladimir E. Syutkin

INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

- 23 SARCOPENIA, OBESITY, OSTEOPOROSIS AND OLD AGE

Svetlana V. Topolyanskaya

- 36 THE FEATURES OF THE MODE OF DELIVERY IN PATIENTS WITH CONGENITAL DEFICIENCY OF COAGULATION FACTOR VII: CASE REPORTS

Andrey Yu. Bulanov, Stanislav E. Rabotinsky, Ekaterina L. Bulanova, Irina B. Simarova, Tatiana S. Kotomina, Irina Yu. Sizova

- 43 METASTASIS OF CLEAR CELL ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CORPUS TO THE CEREBELLUM

Nadezhda V. Sevyan, Yulia A. Tsybul'skaya, Vladislav B. Karakhan, Ali Kh. Bekyashev, Evgeniy V. Prozorenko

QUESTIONS OF COMORBIDITY

- 50 THE "COMORBID PATIENT" SCALE AS A GENERAL PRACTITIONER'S TOOL TO INCREASE TREATMENT ADHERENCE IN PATIENTS LIVING IN RURAL AREAS

Tatiana E. Morozova, Tatyana S. Popova, Elena A. Barabanova, Elena O. Samokhina

GYNAECOLOGY

- 60 RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF OVARIAN ENDOMETRIOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT: RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Tatyana S. Kachalina, Marina E. Bogatova, Sergey S. Kuznetsov, Valeriy F. Lazukin

Introduction to collection of papers about Fundamentals of Research Methodology in Medicine

This paper opens a series of publications about fundamentals of research methodology in medicine. Fast development of evidence-based medicine includes placing the practice of medicine on a solid scientific basis, the development of more sophisticated hierarchies of evidence, analysis of high-dimensional and longitudinal data, and the development of the algorithms for generating reliable recommendations for clinical decision making. Explosion-like growth of available digital data accompanying each patient increased the role of biomedicine statistics, but the fundamentals of research methodology in medicine include many other topics.

In the present series of papers, we will try to review basics of these approaches as a guideline for every PhD student or practicing clinician who plans to include research related topics in the everyday practice. These topics extend from standard approaches to scientometric information and general principles of functioning of international medical journals to basic principles of evidence-based medicine and the possibility of applying

clinical epidemiology and the results of clinical trials in practice.

Covering different topics from fundamentals of trial design and sample size estimations to such sophisticated methodology as principal component analysis, we plan to publish self-consistent collection of instructions to simplify the life of a medical worker.

Our aim is to present a structured collection of methodology descriptions correlated with the courses taught in the Sechenov University. To be more detailed, we plan to cover such topics as basics of statistics and the Venn diagrams, fundamentals of trial design, sample size and power calculation, preprocessing of data, basics in descriptive and inferential statistics, usage of testing, classification, predictive modelling and many others. The topics we cover will not be limited to the technical recommendations on how to execute a research in clinical practice, as we will draw a significant amount of attention to how to prepare a correct statistical analysis plan or perform a meta-analysis.

Team of authors

Введение к сборнику статей об основах методологии исследований в медицине

Эта статья открывает серию публикаций об основах методологии исследований в медицине. Быстрое развитие доказательной медицины создало возможности для формирования медицинской практики на прочной научной основе, разработки более сложных иерархий доказательств, анализа многомерных и серийных данных и разработки алгоритмов создания надежных рекомендаций для принятия решений во врачебной практике. Взрывной рост количества доступных цифровых данных, сопровождающих каждого пациента, укрепил роль в первую очередь биомедицинской статистики, однако основы методологии исследований в медицине включают в себя также множество других тем.

В данной серии статей мы попытаемся рассмотреть основные подходы к проведению научных исследований в медицине, которые могли бы послужить руководством и для аспиранта, и для практикующего врача, планирующих интегрировать элементы научной работы в повседневную практику. Мы рассмотрим широкий спектр тем: от стандартных подходов к наукометрической информации и общих принципов функционирования международных медицинских журналов до основных принципов доказательной медицины и возможностей применения

клинической эпидемиологии и результатов клинических исследований на практике.

Охватывая различные темы, от основ дизайна исследования и оценки размера выборки до такой сложной методологии, как метод главных компонентов, мы планируем создать непротиворечивый сборник инструкций, позволяющий упростить жизнь врача-исследователя.

Наша цель — представить структурированную систему методик, связанных с курсами, преподаваемыми в Сеченовском Университете. Мы планируем включить в наш курс теоретические основы статистики и диаграммы Венна, основы дизайна исследований, определение размера выборки и расчета мощности исследования, подходы к предварительной обработке данных, основы описательной и аналитической статистики, проверку статистических гипотез, классификации, прогнозное моделирование и многие другие. Темы, которые мы рассмотрим, не будут ограничиваться техническими рекомендациями по проведению исследований в клинической практике, поскольку мы также обратим особое внимание на обсуждение того, как подготовить правильный план статистического анализа или выполнить метаанализ.

Коллектив авторов



Venn diagrams and probability in clinical research

Nikolay M. Bulanov^{1,✉}, Oleg B. Blyuss^{1,2}, Daniil B. Munblit^{1,3}, Tatiana V. Nazarenko⁴,
Denis V. Butnaru¹, Maria Yu. Nadinskaia¹, Alexey A. Zaikin^{1,4}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

²University of Hertfordshire
College Lane, Hatfield, AL10 9AB, United Kingdom

³Imperial College London
Exhibition Rd, South Kensington, London, SW7 2BU, United Kingdom

⁴University College London
Gower Street, London, WC1E 6BT, United Kingdom

Abstract

Statistics is the science dealing with the collecting, summarizing and interpreting of associations in research data, and has a leading role in medical research. This article is an introductory publication in a series devoted to biomedical statistics. The aim of this article is to acquaint the readers with the basic concepts of Venn diagrams, probability and set theory, which are required to further understand descriptive and inferential statistics. First, we discuss the applications of Venn diagrams in current clinical research. Then we discuss the definitions of sample space, events, basic set operations (union and intersection) and their implementation in the classical approach to probability theory. All examples are introduced with Venn diagrams to illustrate the cases.

Keywords: statistics; set theory; probability; Venn diagram

MeSH terms:

CLINICAL STUDIES AS TOPIC

PROBABILITY THEORY

STATISTICS AS TOPIC

For citation: Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., Nazarenko T.V., Butnaru D.V., Nadinskaia M.Yu., Zaikin A.A. Venn diagrams and probability in clinical research. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(4): 5–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.5-14>

CONTACT INFORMATION:

Nikolay M. Bulanov, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (919) 100-22-79

E-mail: nmbulanov@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 01.10.2020

The article approved for publication: 26.10.2020

Date of publication: 28.12.2020

Применение диаграмм Венна и теории вероятностей в клинических исследованиях

Н.М. Буланов^{1,✉}, О.Б. Блюсс^{1,2}, Д.Б. Мунблит^{1,3}, Т.В. Назаренко⁴, Д.В. Бутнару¹,
М.Ю. Надинская¹, А.А. Заикин^{1,4}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² Университет Хартфордшира

Колледж-лейн, Хатфилд, AL10 9AB, Великобритания

³ Имперский колледж Лондона

Экзибишн-роуд, Южный Кенсингтон, Лондон, SW7 2BU, Великобритания

⁴ Университетский колледж Лондона

Гоуэр-стрит, Лондон, WC1E 6BT, Великобритания

Аннотация

В настоящее время статистика играет ключевую роль при проведении медицинских исследований, объектом ее изучения являются накопление и обобщение данных, а также интерпретация взаимосвязей между экспериментальными данными. Данная статья открывает вводный цикл, посвященный проблемам биомедицинской статистики, и знакомит читателей с диаграммами Венна, а также с базовыми концепциями теории вероятностей и теории множеств, понимание которых необходимо для освоения принципов описательной статистики и статистики вывода. В статье представлено применение диаграмм Венна в современных клинических исследованиях, а также определены пространство элементарных событий, базовые операции с множествами (объединение, пересечение) и их применение в контексте классической теории вероятностей. Все примеры проиллюстрированы диаграммами Венна.

Ключевые слова: статистика; теория множеств; вероятность; диаграмма Венна

Рубрики MeSH:

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ТЕМА

ТЕОРИЯ ВЕРОЯТНОСТИ

СТАТИСТИКА КАК ТЕМА

Для цитирования: Буланов Н.М., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., Назаренко Т.В., Бутнару Д.В., Надинская М.Ю., Заикин А.А. Применение диаграмм Венна и теории вероятностей в клинических исследованиях. Сеченовский вестник. 2020; 11(4): 5–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.5-14>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Буланов Николай Михайлович, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (919) 100-22-79

E-mail: nmbulanov@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 01.10.2020

Статья принята к печати: 26.10.2020

Дата публикации: 28.12.2020

Statistics is the science of the collecting, summarizing, presenting and interpreting of data; using them to estimate the magnitude of associations and test hypotheses [1]. Today statistics has a leading role in medical and biological research. Therefore, it is crucial for all doctors and researchers to understand and be able to apply at least the basic concepts of data analysis to their studies. However, most healthcare providers in Russia have almost no training in mathematics and a very limited understanding of statistics resulting in the misinterpretation and uncritical acceptance of published medical data, as well as an inability to organize, perform and analyze their own research properly. For this reason, we decided to publish this introductory course on biomedical statistics in a series of articles.

This course was originally designed for Master and PhD students at University College London and was later adapted for students and postgraduate trainees at Sechenov University. The main idea of the course is to take a practical approach, and this is why the current and further articles will focus on the most important concepts, techniques and statistical tests required for the critical understanding of state-of-art clinical research and the preparation of manuscripts for submission to high-ranking medical journals.

We encourage the readers to learn to present data adequately, apply the basic statistical tests properly and interpret their results without help from a professional statistician. Nevertheless, we have also included in this course some advanced statistical methods such as basic machine-learning algorithms in order to acquaint the reader with their possible applications. Another aim of the course is to achieve efficient cooperation between doctors and statisticians in terms of creating rational clinical research study designs, formulating realistic inquiries, choosing optimal approaches and interpreting the results of the research. All of the discussed methods can be universally applied in any statistical software, both commercial (SPSS, Stata, SAS, MatLab, etc.) and freeware (R).

The material is designed to be understandable by the readers who are not mathematical specialists. However, some mathematical concepts and expressions will be introduced throughout the course in a simplified form since the authors believe it is the most adequate and accurate way to present the underlying ideas of statistical techniques. It was decided to present the course both in English and Russian to familiarize readers with the terms frequently used in scientific publications.

The first article will discuss the concepts of the set theory and probability theory with some examples illustrated by Venn diagrams.

VENN DIAGRAMS

Venn diagrams (also called Set diagrams) are widely used in clinical and population health research reports to represent the logical relationships between two or more sets of data. A Venn Diagram involves overlapping circles or other closed curves, which present how things are organized, including their common and different sets. Venn diagrams were developed in 1880 by John Venn, lecturer in Moral Science at Caius College, Cambridge University in a paper entitled, "On the diagrammatic and mechanical representation of propositions and reasonings" [2]. It is noteworthy that the use of diagrams in formal logic is easily traced historically, and the diagrams normally associated with Venn, probably originated much earlier [3]. More information on the history of Venn diagrams can be found in other publications [4].

As our knowledge of the complexity of physiological and molecular functions expands, the study of multi-omics and Big Data become more and more important. There is an increasing need for novel methods to study multiple datasets [5], for even such a classical method of visualization as the Venn diagram has undergone further development. Venn diagrams are currently widely used in clinical research, for example, to study a core microbiome [6], or in obstructive lung diseases [7], and even genetic studies often include them. For example, one of the most effective ways of examining the overlap of resulting gene lists is a Venn diagram [8]. The graphic way to represent interactions can be read easily because it shows all the logical relations and overlaps between the sets.

Numerous online Venn programs are currently available to work with up to four independent datasets; with examples being Pangloss Venn diagram generator¹ or Venny². These programs provide a convenient resource but only generate images without the relevant output information. BioVenn [9] is another available program allowing the generation of area-proportional Venn set analyses. Programs such as GeneVenn³ and VennMaster⁴ have the additional feature of linking genes within each group to related information in the NCBI Entrez Nucleotide database or the Gene Ontology database. However, these programs are still limited to the analysis of two or three gene lists [8, 10].

For microarray datasets GeneSpring and SilicoCytte can be used, both of which are specifically designed for microarray data with several visualizations, including Venn diagrams. For more than three data sets, the intersections can start to become problematic in terms of visualization as the representation of all overlapping

¹ <http://www.pangloss.com/seidel/Protocols/venn.cgi>

² <https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>

³ <http://genevenn.sourceforge.net/>

⁴ <https://sysbio.uni-ulm.de/?Software:VennMaster>

regions and symmetry can be lost. Venn himself performed visualization using additional ellipses that intersect with the primary circles [2]. A.W.F. Edwards also developed an elegant method of displaying the diagram composed of higher number of sets that feature some interesting symmetries [11]. VENNTURE⁵ [5] is a novel freely available Venn diagram-generating tool, and is a good example of an Edwards—Venn diagram, which can easily be performed with the program.

Using the VENNTURE program can allow us to generate the Edwards—Venn diagram for an abstract example: Let us assume that there are 6 pharmacies in the city that can sell 26 types of drugs and let us designate these drugs with the letters of the English alphabet. However, each pharmacy can only accommodate 20 different types of drugs due to storage restrictions. If the drugs were randomly distributed between pharmacies, then one could use the Venn diagrams to analyse how the different drugs were distributed between the pharmacies. This is seen in the Fig. 1 for 2 (A),

⁵ <https://www.nia.nih.gov/research/resource/vennture>

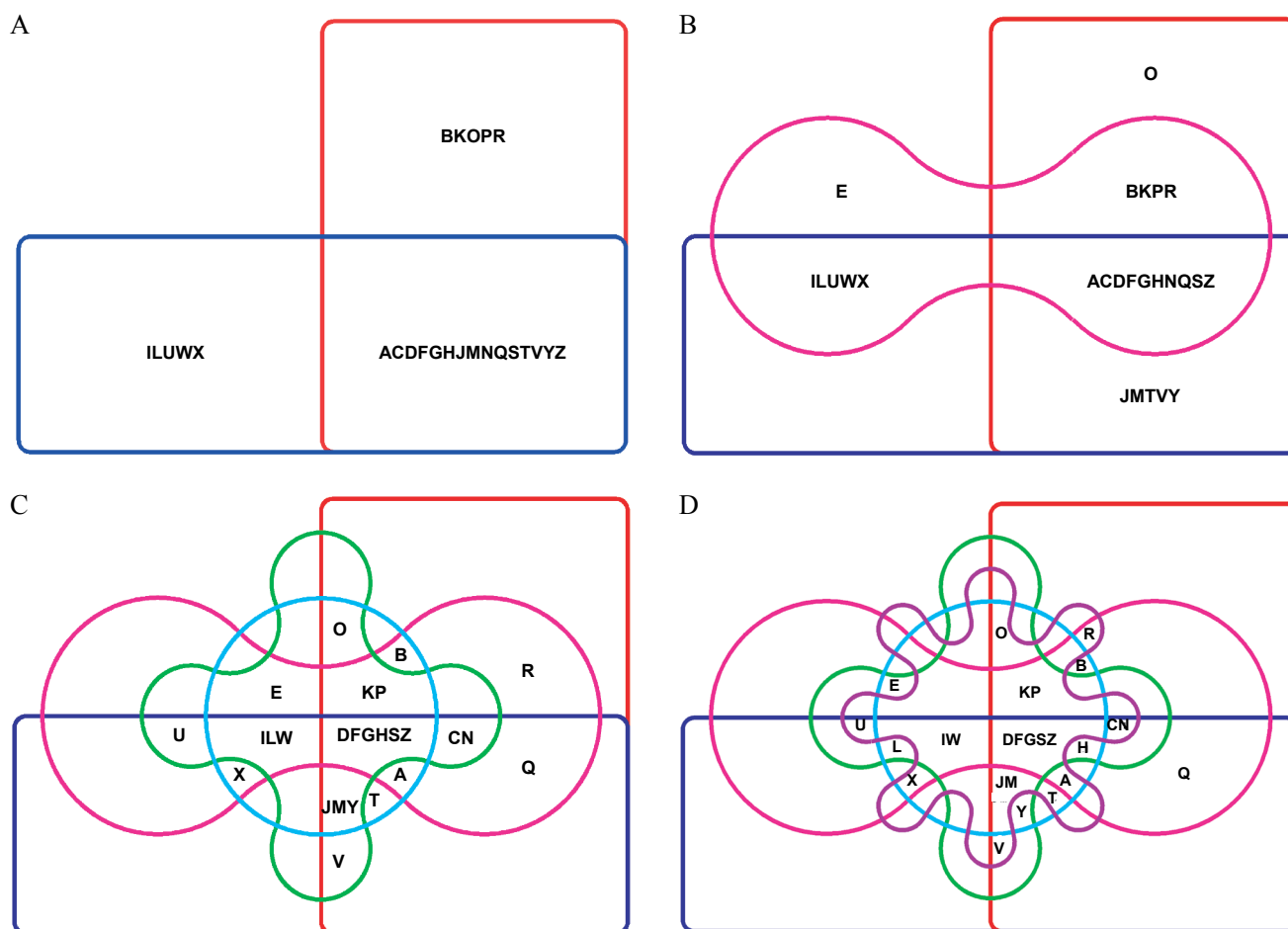


FIG. 1. Edwards—Venn diagram representing overlaps of 2 (A), 3 (B), 5 (C) and 6 (D) datasets in a symmetric way.

Рис. 1. Диаграммы Эдвардса — Венна, симметрично изображающие пересечения 2 (A), 3 (B), 5 (C) и 6 (D) наборов данных.

Note. The symbols, which are common in the corresponding sets, are displayed at the intersections between these datasets.

Примечание. Символы, которые являются общими для соответствующих наборов данных, изображены в области их пересечения.

3 (B), 5 (C) and 6 (D) datasets representing current list of letters-drugs in the corresponding pharmacies. From Fig. 1A we can see that 15 drugs are offered in both pharmacies because they are at the intersection of the datasets corresponding to the first (red) and second (blue) pharmacy. Five drugs can only be found in one of the two pharmacies. Suggested visualization method enables representation for up to 6 datasets. For example, Fig. 1B shows that drug “O” can only be found in the first pharmacy, whereas 10 drugs are being sold in all three pharmacies under analysis. One can also see that only 6 drugs can be found in 5 pharmacies (Fig. 1C) and 5 drugs are sold on all 6 pharmacies (Fig. 1D) because only the letters “DFGSZ” are at the intersection area of all 6 datasets.

TUTORIAL: SET THEORY AND VENN DIAGRAMS

Venn diagrams can be best understood if we review the concept of probability and the link between the theory of sets and Venn diagrams. Probability is

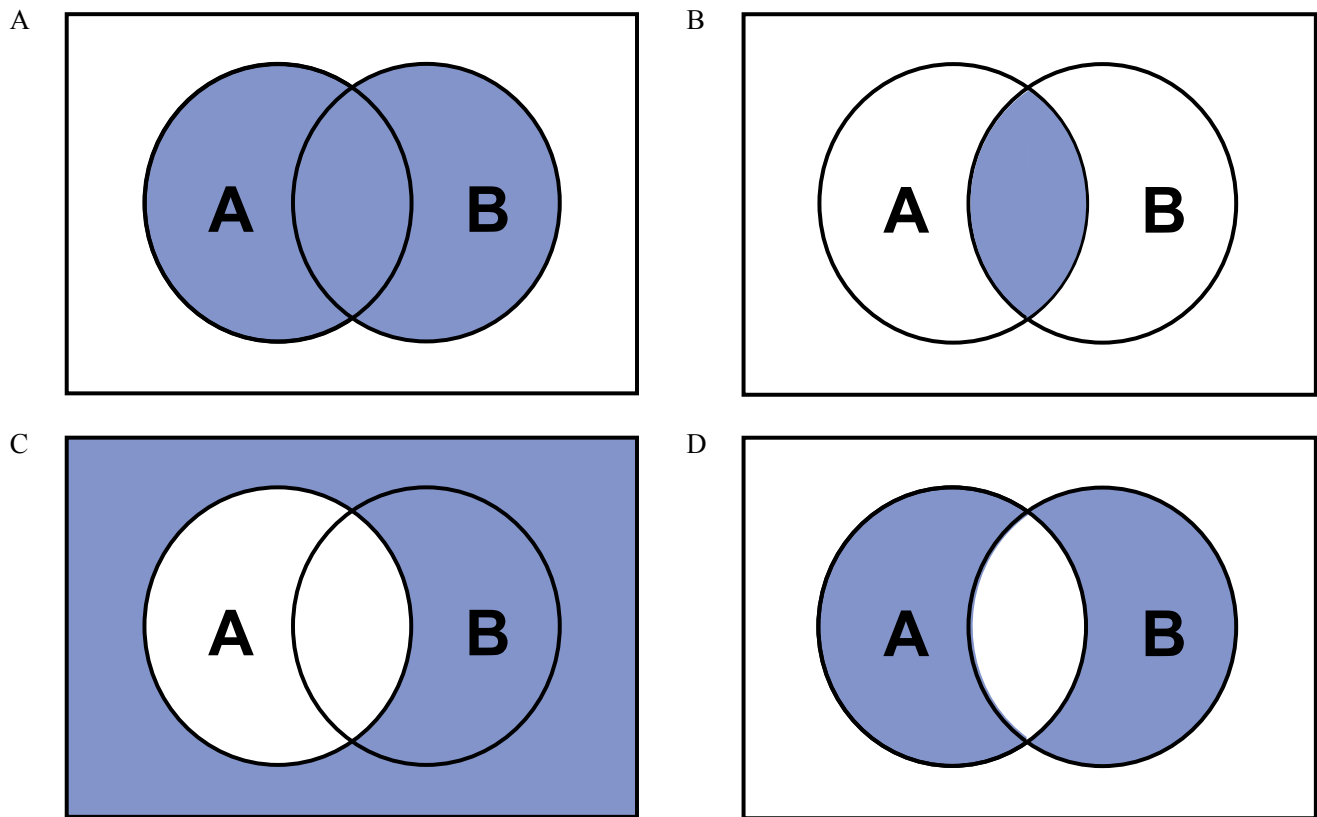


FIG. 2. Venn diagram are represented in blue: a union of events A and B, shown by two circles (A); an intersection of events A and B (B); complement to event A denoted $\bar{A}$ (C); and a symmetric difference of A and B (D).

РИС. 2. Диаграммы Венна, на которых синим цветом обозначено: объединение A и B, представленных двумя окружностями (A); пересечение A и B (B); событие, противоположное A, обозначаемое $\bar{A}$ (C); симметричная разность A и B (D).

a way of expressing knowledge or belief that some event has occurred or will occur. Any process of observing the events in the real-world setting is referred to as “experiment”. The results of experiments are the outcomes. In general, probability is required to formalize the mechanisms that generate the data we get from the observations. Any model given in terms of probability (“ideal world” of the model) can be studied through the mathematical properties which can help understand the patterns and predict some events that are likely to happen in the future or under different settings (e.g., in a clinical trial). In contrast, statistics studies the frequency of past events that have happened in real world settings (e.g., historical data or a clinical trial) to assess the probability of observed events and create or test a suitable probability model.

To define probability mathematically we need to define set S consisting of all possible outcomes of the experiment. An element “s” of S is called a sample point. A sample space S is called:

- *discrete* if it consists of a finite number of sample points;

- *countable* if the elements can be placed in one-to-one correspondence with positive integers (1, 2, 3, 4, ...);

- *continuous* if the sample points constitute a continuum;

- *empty* or *null set* if it contains no elements; in that case this set is denoted by $\emptyset$.

Several operations can be performed with the sets of outcomes and the results can be graphically represented with the Venn diagrams (Fig. 2):

Union of events (Fig. 2A)

Given events A and B in set S, we can build a new larger event as their *union*. The union $A \cup B$ occurs when at least one of these two events occurs:

$$A \cup B = \{\text{all outcomes in either A or in B or in both}\}$$

If we have a number of events E_i equal to n (where i is a number from 1 to n) their union is denoted as:

$$\bigcup_{i=1}^n E_i = E_1 \cup E_2 \dots \cup E_n = \{\text{at least one of the } E_i \text{ occurred}\}$$

The union has the following *properties*:

1. The union of event A with an empty set is event A (identity law):

$$A \cup \emptyset = A$$

2. The union of event A with itself is event A (idempotent law):

$$A \cup A = A$$

3. The union of event A with the sample space is the sample space, or in other words, the event is dominated by the sample space (domination law):

$$A \cup S = S$$

4. The union of A and B is exactly the same as the union of B and A (commutative law):

$$A \cup B = B \cup A$$

Examples:

1.1. If one tosses a coin the resulting events can be denoted as A corresponding to heads ($A = \{H\}$) and B corresponding to tails ($B = \{T\}$). The union of A and B will include two elements — both heads and tails ($A \cup B = \{H, T\}$), corresponding to the whole sample space.

1.2. If one rolls a die and denote the results 1, 3 and 4 as event E ($E = \{1,3,4\}$) and results 1, 2 and 3 as event F ($F = \{1,2,3\}$), then the union of these two event E and F will be 1,2,3,4 ($E \cup F = \{1,2,3,4\}$). Note that results 1 and 3 are presented in both sets but only included once.

1.3. If one is playing roulette, the union of all uneven results and zero is $S = \{0\} \cup \{1,3, \dots, 33\}$

Intersection of events (Fig. 2B)

Given events A and B, we can build a new event as their intersection $A \cap B$, which includes all the outcomes in both A and B and occurs when both A and B occur.

$$A \cap B = \{\text{all outcomes in both A and B}\}$$

Note that the intersection of multiple events E_i equal to n (where i is a number from 1 to n) is denoted as:

$$\bigcap_{i=1}^n E_i = E_1 \cap E_2 \dots \cap E_n = \\ = \{\text{all of the } E_i \text{ occurred}\}$$

Complement and symmetric difference (Fig. 2C and 2D)

Complement of event A is the event “not A” ($\bar{A}$), which includes all outcomes not present in the event A (Fig. 2C). An extension of the complement is the symmetric difference, which represents for sets A and B all outcomes in A without B and in B without A (Fig. 2D):

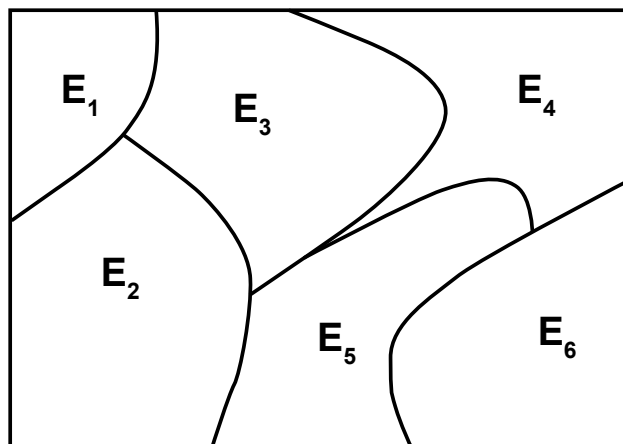


FIG. 3. Events E_1 – E_6 form the partition of the sample space.

РИС. 3. События E_1 – E_6 образуют разбиение пространства элементарных событий.

$$A \Delta B = (A \setminus B) \cup (B \setminus A)$$

TUTORIAL: PARTITION OF THE SAMPLE SPACE

Using two basic operations, union and intersection, the partition of the sample space can be defined. If the intersection of two events A and B is zero ($A \cap B = \emptyset$), then these events are called mutually exclusive. Mutually exclusive events cannot happen together, or in other words, have no common elements. Events are called exhaustive if they include all possible outcomes (like the union of events A and B in example 1.1 with coins). If events $E_1, E_2, \dots, E_n$ are mutually exclusive and exhaustive and are said to form a partition of sample space (Fig. 3).

We can use the set theory to describe the aspects of the real world in a manipulable notation. Some operations can help to reveal relations between set and probability terminology (Table 1).

TUTORIAL: PROBABILITY THEORY

Probability is a measure of quantifying the likelihood that events will occur. There are several possible interpretations of probability. The first one is frequentist, which is based on long-run sequences in repeated trials or, in other words, on counting the proportion of occasions some event occurred. However, the classical interpretation, given by a Russian mathematician A.N. Kolmogorov, defines probability as a measure shared equally among all the possible outcomes. So the classical probability of an event is the fraction of the total number of possibilities in which the event occurs. For example, if one tosses a coin which can only result in two possible outcomes, heads or tails, the probability of each event will be 0.5.

Table 1. Summary of set operations and probability equivalents
Таблица 1. Эквиваленты операций над множествами в теории вероятностей

Notation	Set terminology	Probability terminology
S	All outcomes	Sample space
s	Point in S	Elementary event, outcome
A	Subset of S	Event where some outcome in A occurs
$\bar{A}, A^c$	Complement of A	Event where no outcome in A occurs
$A \cap B$	Intersection	Both A and B
$A \cup B$	Union	Either A or B, or both
$A \setminus B$	Difference	A, but not B
$A \Delta B$	Symmetric difference	Either A or B, but not both
$A \in B$	Inclusion	If A, then B
$\emptyset$	Empty set	Impossible event
S	Whole space	Certain event

The frequentist approach can be illustrated with a following example:

We repeat an experiment N number of times under exactly the same conditions. Event A may occur or may not occur on each repetition. If N(A) is a number of times A occurs in these N observations, then we would expect that the ratio of N(A)/N would tend to probability (p) as N tends to infinity:

$$\frac{N(A)}{N} \rightarrow p \text{ as } N \rightarrow \infty$$

In that case p is the constant showing the probability of event A occurrence in any particular experiment — P(A). In that case this notion has the following properties.

1. If A is equal to zero, then the event never occurs and its probability is equal to 0:

$$\text{if } A = \emptyset, \text{ then } N(\emptyset) = 0, \text{ and } \frac{N(\emptyset)}{N} = 0$$

2. If A includes all sample space, then the event occurs in every experiment and its probability is equal to 1:

$$\text{if } A = S, \text{ then } N(S) = N, \text{ and } \frac{N(S)}{N} = 1$$

3. If A and B are disjoint events, then number of occasions we see their union will be equal to the sum of N(A) and N(B), so their total probability will be equal to the sum of probabilities:

$$\frac{N(A \cup B)}{N} = \frac{N(A) + N(B)}{N}$$

To describe this experiment, we can also use the **classical** approach, where the experiment is considered as sample space S. For event A, which belongs to the sample space S, we assume there is a set probability

function P(A) that assigns a weight to A. Probability function P(A) satisfies the following properties:

1. It should be between zero and 1:

$$0 \leq P(A) \leq 1.$$

2. Probability of the whole sample space should be equal to 1:

$$P(S) = 1.$$

3. If two events A and B do not overlap (their intersection is equal to 0), then the probability of their union will be equal to the sum of probabilities of each event:

$$\text{if } A \cap B = \emptyset, \text{ then } P(A \cup B) = P(A) + P(B)$$

Using these axioms, we can produce the probability function. And for each sequence of events $A_1, A_2, \dots$ that are mutually exclusive, the probability of the union will be equal to the sum of their individual probabilities:

$$P\left(\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i\right) = \sum_{i=1}^{\infty} P(A_i)$$

One should keep in mind that probability is countably additive. It means that to measure a set we can decompose it into finitely many disjoint parts (events), measure each part separately and then add up the results. If some event A is certain (happens in all observations), then its probability is equal to 1 (100%):

$$P(A) = 1, \text{ if } A \text{ is certain}$$

If event A is impossible (never happens), then its probability is equal to zero:

$$P(A) = 0, \text{ if } A \text{ is impossible}$$

Using this approach, we can consider several examples.

Probability of the complement

Consider event A, represented by a white circle on the Venn diagram (Fig. 2C). Let us assess the probability of the complement of this event — $\bar{A}$, which denotes that no outcome in A occurs — it is

given in blue on the Venn diagram. By using the previously discussed postulates we can conclude the following:

The probability of the total sample space is equal to 1:

$$P(S) = 1 \quad P(S) = 1. \quad (I)$$

Event A and its complement are mutually exclusive so their total probability is equal to the sum of probabilities of each event:

$$A \cap \bar{A} = \emptyset \quad P(A \cup \bar{A}) = P(A) + P(\bar{A}) \quad (II)$$

Events A and $\bar{A}$ are mutually exclusive and exhaustive so their union is equal to the total sample space S:

$$(A \cup \bar{A}) = S \quad (A \cup \bar{A}) = S \quad (III)$$

Considering steps I–III we can conclude that since the probability of S is equal to the probability of the union of events A and $\bar{A}$, which in itself is equal to the sum of their probabilities, then the sum of probabilities of these events is equal to 1:

$$1 = P(S) = P(A \cup \bar{A}) = P(A) + P(\bar{A})$$

Therefore, in this setting, the probability of an event can be derived by the probability of its complement:

$$P(A) = 1 - P(\bar{A})$$

Probability of the union

Consider two possible events A and B in the set S (shown in blue on the Venn diagram, Fig. 2A). Let us assess the probability of outcome in either A or B, which obviously is the probability of their union. The problem is that an intersection between A and B exists. That is why if we just add up the probabilities of A and B we would count this section twice, which is wrong. To measure the probability of a union properly we should take into account the following:

The union of A and B is equal to the union of A and the intersection between the area outside A (its complement, $\bar{A}$) and event B:

$$A \cup \bar{A} = A \cup (\bar{A} \cap B)$$

And the probability of the union of A and B is equal to the sum of these probabilities:

$$P(A \cup \bar{A}) = P(A) \cup P(\bar{A} \cap B) \quad (I)$$

On the other hand, the event B is equal to the union of intersection of A and B and intersection of area outside A ($\bar{A}$) and B:

$$B = (A \cap B) \cup (\bar{A} \cap B)$$

$$P(B) = P(A \cap B) + P(\bar{A} \cap B) \quad (II)$$

Using statements I and II, we can rearrange the equations and substitute their parts to reach the expression for the probability of the union between events, which is equal to the sum of probabilities of A and B minus probability of their intersection:

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B)$$

Repeated coin tossing

A fair coin (probability of getting head or tail is equal to 0.5 each) is tossed repeatedly. Using the probability theory, we may show that with total certainty, i.e. with probability equal to 1, head turns up sooner or later.

First, we need to assess the probability of the complement — that no head will ever appear. It is equal to the limit of n (n tends to infinity) the probability that no head occurs in the first n tosses. The probability that we get only tails is equal to $\frac{1}{2}^n$ times. As n tends to infinity, this equation tends to 0:

$$P(\text{no head ever}) = \lim_{n \rightarrow \infty} P(\text{no head for the first } n \text{ tosses}) = \lim_{n \rightarrow \infty} (2^{-n}) = 0$$

The probability that head turns up is equal to one minus its complement (no head appears), which tends to zero. Therefore, the required probability is equal to:

$$P(\text{head turns up}) = 1 - P(\text{no head ever}) = 1 - 0 = 1$$

Probability equal to 1 means that head will turn up with total certainty sooner or later.

Lifetime of cells

The last example demonstrates a simple implementation of probability theory in biomedical research.

The experiment consisted of measuring the lifetime of 200 cells (table 2). The results are shown in table 2.

Our task is to compute the probability that a cell lifetime is less than or equal to 1500 hours. First, we need to define the events: Sh — short, for event lasting less than 1000 hours; M — medium, for event lasting between 1000 and 1500 hours; L — long, for events lasting more than 1500 hours.

To assess the probability of lifetime to be ≤ 1500 hours we need to assess the probability of the union of events Sh and M, which is equal to the sum of their probabilities, as their intersection is equal to zero (disjoint events):

$$P(h \leq 1500) = P(\text{Sh} \cup \text{M}) = P(\text{Sh}) + P(\text{M}) = 0.225 + 0.4 = 0.625$$

Note that since events Sh, M and L are not only disjoint, but also exhaustive, they form a partition of sample space.

CONCLUSION

In this first introductory article, we have briefly reviewed the current applications of Venn diagrams in

Table 2. Lifetime of cells analysis example

Таблица 2. Пример анализа продолжительности жизни клеток

Lifetime, h	Number of cells	Proportion
<1000	45	0.225
1000–1500	80	0.400
>1500	75	0.375

clinical research and shown that even such a classical way of visualization is still under development. We have then given several tutorials discussing the basic concepts of probability as well as its relation to the set theory and the application of the Venn diagrams for graphical

representation of these concepts. We understand that this material may give the impression of being purely abstract, however we stress that it is crucial to reach a good understanding of the principles of statistical analysis since Venn diagrams are often used in research papers.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nikolay M. Bulanov, Alexey A. Zaikin, Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit, Tatiana V. Nazarenko and Maria Yu. Nadinskaia, participated in writing the text of the manuscript. Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit and Tatiana V. Nazarenko searched and analyzed the literature on the review topic. Alexey A. Zaikin and Denis V. Butnaru developed the general concept of the article and supervised its writing. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.М. Буланов, А.А. Заикин, О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит, Т.В. Назаренко и М.Ю. Надинская участвовали в написании текста рукописи. О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит и Т.В. Назаренко выполняли поиск и анализ литературы по теме обзора. А.А. Заикин и Д.В. Бутнару разработали общую концепцию статьи и осуществлял руководство ее написанием. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- 1 Kirkwood B.R., Sterne J.A.C. Essential Medical Statistics (2nd ed.), Wiley-Blackwell, 2003. 512 p.
- 2 Venn J. On the diagrammatic and mechanical representation of propositions and reasonings. The London, Edinburgh, and Dublin philosophical magazine and journal of science, 1880; 10(59): 1–18. <https://doi.org/10.1080/14786448008626877>
- 3 Bultena B., Ruskey F. Venn diagrams with few vertices. Electronic Journal of Combinatorics. 1998; 5: R44: 1–21. <https://doi.org/10.37236/1382>
- 4 Baron M. E. A note on the historical development of logic diagrams: Leibniz, Euler and Venn. The Mathematical Gazette. 1969; 53(384): 113–125. <https://doi.org/10.2307/3614533>
- 5 Martin B., Chadwick W., Yi T., et al. VENNTURE — a novel Venn diagram investigational tool for multiple pharmacological dataset analysis. PLoS One. 2012; 7(5): e36911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036911> Erratum in: PLoS One. 2012; 7(5): <https://doi.org/10.1371/annotation/27f1021c-b6f2-4b90-98bc-fcaad2679185> PMID: 22606307
- 6 Shade A., Handelsman J. Beyond the Venn diagram: the hunt for a core microbiome. Environ Microbiol. 2012 Jan; 14(1): 4–12. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02585.x> PMID: 22004523.
- 7 Soriano J.B., Davis K.J., Coleman B., et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. Chest. 2003 Aug; 124(2):474–81. <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.474> PMID: 12907531
- 8 Pirooznia M., Nagarajan V., Deng Y. GeneVenn — A web application for comparing gene lists using Venn diagrams. Bioinformatics. 2007 Apr 10; 1(10): 420–2. <https://doi.org/10.6026/97320630001420> PMID: 17597932
- 9 Hulsen T., de Vlieg J., Alkema W. BioVenn — a web application for the comparison and visualization of biological lists using area-proportional Venn diagrams. BMC Genomics. 2008 Oct 16; 9: 488. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-488> PMID: 18925949
- 10 Kestler H.A., Müller A., Kraus J.M., et al. VennMaster: area-proportional Euler diagrams for functional GO analysis of microarrays. BMC Bioinformatics. 2008 Jan 29; 9: 67. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-67> PMID: 18230172
- 11 Edwards A. Venn diagrams for many sets. New Scientist, 1989; 121(1646): 51–6.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Nikolay M. Bulanov[✉], Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Oleg B. Blyuss, Cand. of Sci. (Phys. and Math.), Associate Professor, Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Senior Lecturer, School of Physics, Astronomy and Mathematics, University of Hertfordshire.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>

Daniil B. Munblit, PhD, Professor, Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Honorary Senior Lecturer, Inflammation, Repair and Development Section, National Heart and Lung Institute, Faculty of Medicine, Imperial College London.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Буланов Николай Михайлович[✉], канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Блюсс Олег Борисович, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
Старший преподаватель, Школа физики, астрономии и математики, Университет Хартфордшира.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>

Мунблит Даниил Борисович, PhD, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
Почетный старший преподаватель, Секция воспаления, регенерации и развития, Национальный институт сердца и легких, Медицинский факультет, Имперский колледж Лондона.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Tatiana V. Nazarenko, Research Fellow, Institute for Women's Health (Women's Cancer), University College London.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-7346>

Denis V. Butnaru, Cand. of Sci. (Medicine), Vice-rector for Research, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Maria Yu. Nadinskaia, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Alexey A. Zaikin, Cand. of Sci. (Phys. and Math.), Deputy Director, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Professor of Systems Medicine, Institute for Women's Health and Department of Mathematics, University College London.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

Назаренко Татьяна Валерьевна, научный сотрудник, Институт женского здоровья (Женская онкология), Университетский колледж Лондона.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-7346>

Бутнару Денис Викторович, канд. мед. наук, проректор по научной работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Надинская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Заикин Алексей Анатольевич, канд. физ.-мат. наук, заместитель директора Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Профессор системной медицины, Институт женского здоровья и кафедра математики, Университетский колледж Лондона.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

Алирокумаб в практике многопрофильного дневного стационара: результаты открытого несравнительного проспективного исследования

А.О. Буеверов^{1,2,✉}, П.О. Богомолов^{1,2}, А.А. Кучеров², В.Е. Сюткин³

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1, г. Москва, 129110, Россия

² АО «Группа компаний «Объединенные медицинские системы»

ул. Большая Академическая, д. 39, г. Москва, 125008, Россия

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»

Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения алирокумаба у пациентов с атерогенной дислипидемией в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В проспективном несравнительном исследовании изучены 92 пациента (61 мужчина; средний возраст $59,8 \pm 9,6$ года) с атерогенной дислипидемией и отсутствием достижения целевых уровней липидов. Алирокумаб (Пралуэнт, «Санофи») вводился в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 2 недели в течение 3 мес. Первичной конечной точкой являлось достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Дополнительно оценивался уровень липопротеина(а) (ЛП(а)) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Для оценки безопасности исследовались печеночные тесты, уровень креатинина и гликемии; изучены побочные эффекты. Для проверки статистических гипотез применялся парный *t*-тест и критерий Вилкоксона.

Результаты. Через 3 мес. терапии наблюдалось статистически значимое снижение ХС-ЛПНП: $1,45 [0,99; 2,14]$ vs $3,00$ ммоль/л [$2,17; 3,81$] исходно ($p < 0,0001$); медиана снижения составила $-47\% [-25; -65]$; целевой уровень ХС-ЛПНП достигнут у 40 (43%) пациентов. Отмечено повышение ХС-ЛПВП: через 3 мес. лечения их уровень составил $1,36 \pm 0,41$ vs $1,31 \pm 0,38$ ммоль/л исходно ($p < 0,01$). Концентрация ЛП(а) повторно измерена у 21 пациента с исходным уровнем > 30 мг/дл: достигнуто статистически значимое снижение через 3 мес. $67 [46; 155]$ vs 85 мг/дл [$58; 187$] исходно ($p < 0,001$). Показатели печеночных тестов, креатинина и гликемии натошак значимо не менялись. Побочные эффекты и нежелательные явления не зафиксированы.

Заключение. В реальной клинической практике через 3 мес. лечения алирокумабом наблюдалось значимое снижение уровня ХС-ЛПНП, целевые уровни достигнуты у 43% пациентов, отмечено значимое снижение уровня ЛП(а) и повышение ХС-ЛПВП.

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия; лечение; алирокумаб; липопротеин(а); трансплантация печени

Рубрики MeSH:

ДИСЛИПИДЕМИЯ — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ПРОПРТЕИН-КОНВЕРТАЗА — АНТАГОНИСТЫ И ИНГИБИТОРЫ

ПРОПРТЕИН-КОНВЕРТАЗА — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Для цитирования: Буеверов А.О., Богомолов П.О., Кучеров А.А., Сюткин В.Е. Алирокумаб в практике многопрофильного дневного стационара: результаты открытого несравнительного проспективного исследования. Сеченовский вестник. 2020; 11(4): 15–22. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.15-22>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Буеверов Алексей Олегович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; заместитель председателя правления АО «Группа компаний «Объединенные медицинские системы»

Адрес: ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1, г. Москва, 129110, Россия

Тел.: +7 (916) 678-43-94

E-mail: bcl72@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Пациенты получали терапию за счет средств Фонда обязательного медицинского страхования.

Статья поступила в редакцию: 20.10.2020

Статья принята к печати: 27.11.2020

Дата публикации: 28.12.2020

Alirokumab in the practice of a multidisciplinary outpatient hospital: results of an open, noncomparative prospective study

Alexey O. Bueverov^{1,2,✉}, Pavel O. Bogomolov^{1,2}, Alexey A. Kucherov², Vladimir E. Syutkin³

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute
61/2, bld 1, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia

² Joint stock company "Group of companies "United medical systems"
Bolshaya Akademicheskaya str., 39, Moscow, 125008, Russia

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
of the Moscow Health Department,
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of efficacy and safety of alirocumab in patients with atherogenic dyslipidemia in real clinical practice.

Materials and methods. Patients with atherogenic dyslipidemia and failure to achieve target lipid levels were included in a prospective, non-comparative study. For the final analysis, the data of 92 patients were studied: 61 men and 31 women; average age 59.8 ± 9.6 years. Alirokumab (Praluent, Sanofi) was administered at a dose of 150 mg subcutaneously once every 2 weeks for 3 months. The primary endpoint was the achievement of the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Additionally, the level of lipoprotein(a) (LP(a)) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was assessed. To assess safety, liver tests, creatinine levels and glycemia were examined; side effects have been studied. To test statistical hypotheses, a paired t-test and Wilcoxon's test were used.

Results. After 3 months therapy, there was a statistically significant decrease in LDL-C: $1.45 [0.99; 2.14]$ vs 3.00 mmol / L [$2.17; 3.81$] initially ($p < 0.0001$); the median of the decline was $-47\% [-25; -65]$; the target level of LDL-C was achieved in 40 (43%) patients. An increase in HDL-C was noted after 3 months treatment, their level was $1.36 \pm 0.41 \text{ mmol / L}$ vs $1.31 \pm 0.38 \text{ mmol / L}$ at baseline ($p < 0.01$). The concentration of LP(a) was re-measured in 21 patients with a baseline level $> 30 \text{ mg / dL}$: a statistically significant decrease was achieved after 3 months: 67 mg / dL [$46; 155$] vs 85 mg / dL [$58; 187$] initially ($p < 0.001$). Indicators of liver function tests, creatinine and fasting glycemia did not change significantly. Side effects and undesirable effects were not recorded.

Conclusion. In real clinical practice, after 3 months treatment with alirocumab there was a significant decrease in the level of LDL-C, target levels were achieved in 43% of patients, there was a significant decrease in the level of LP(a) and an increase in HDL-C.

Keywords: atherogenic dyslipidemia; treatment; alirocumab; lipoprotein (a); liver transplantation

MeSH terms:

DYSLIPIDEMIA — DRUG THERAPY

PROTEIN CONVERTASE — ANTAGONISTS & INHIBITORS

PROTEIN CONVERTASE — THERAPEUTIC USE

For citation: Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Kucherov A.A., Syutkin V.E. Alirokumab in the practice of a multidisciplinary outpatient hospital: results of an open, noncomparative prospective study. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(4): 15–22. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.15-22>

CONTACT INFORMATION:

Alexey O. Bueverov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Hepatology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Deputy Chairman of the Board, Joint stock company "Group of companies "United medical systems"

Address: 61/2, bld 1, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia
Tel.: +7 (916) 678-43-94
E-mail: bcl72@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. Patients received therapy at the expense of the Mandatory Health Insurance Fund.

The article received: 20.10.2020

The article approved for publication: 27.11.2020

Date of publication: 28.12.2020

Список сокращений:

PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, про-протеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9

АЛТ — аланиновая трансаминаза

АСТ — аспарагиновая трансаминаза

ЛП(а) — липопротеин(а)

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

р-ЛПНП — рецепторы липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Атерогенная дислипидемия сопровождается многие заболевания печени. Наиболее типичны нарушения липидного обмена у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [1], хроническим внутривенным холестазом [2], реципиентов донорской печени (27–71%) [3]. Нарушения липидного обмена у пациентов с патологией печени сопряжены с серьезными осложнениями и нередко непосредственно влияют на прогноз. Так, в метаанализе, включавшем популяционные исследования и исследования типа «случай-контроль», продемонстрировано увеличение сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, на 64% у пациентов после трансплантации печени по сравнению с общей популяцией [4].

Применение статинов и фибратов при хронических холестатических болезнях печени, в частности при первичном билиарном холангите (циррозе), может быть оправдано не только в связи со снижением риска сердечно-сосудистой патологии, но и в отношении позитивного влияния на печеночные функциональные тесты [5, 6]. Вместе с тем традиционные средства для борьбы с дислипидемией у пациентов с печеночной патологией нередко оказываются неэффективными.

В связи с этим представляет интерес алирокумаб — гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, мишенью которого служит пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9). PCSK9 связывается с рецепторами липопротеинов низкой плотности (р-ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, способствуя деградации р-ЛПНП в печени. Функция р-ЛПНП заключается в выведении из системного кровотока циркулирующих ЛПНП, поэтому уменьшение количества р-ЛПНП при связывании их с PCSK9 приводит к повышению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в крови.

Ингибируя связывание PCSK9 с р-ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество р-ЛПНП, снижая, таким образом, концентрацию ХС-ЛПНП в крови [7]. Механизм действия алирокумаба представлен на рисунке 1.

р-ЛПНП также связывают богатые триглицеридами ремнантные липопротеины очень низкой плотности и липопротеины промежуточной плотности. В связи с этим алирокумаб снижает также уровень этих ремнантных липопротеинов, о чем свидетельствует, в частности, уменьшение их содержания в аполипопротеине В. Необходимо отметить, что алирокумаб, в отличие от статинов, снижает уровень липопротеина(а) (ЛП(а)), представляющего собой ЛПНП с присоединенным аполипопротеином(а), который гомологичен плазминогену и, как было показано *in vitro*, ингибирует фибринолиз.

Уровень ЛП(а) генетически обусловлен и не зависит от пола, возраста, диеты и массы тела. Повышенный уровень ЛП(а) ассоциирован со значительным риском заболеваний, обусловленных атеросклерозом и атеротромбозом.

Эра применения ингибиторов PCSK9, начавшаяся в 2015 г., позволила совершить прорыв в лечении пациентов с различными вариантами дислипидемий, включая наследственные формы гиперхолестеринемии. Опубликованы работы, в которых показано, что длительная терапия алирокумабом снижает смертность от острого коронарного синдрома при высоком исходном уровне ХС-ЛПНП [8, 9]. Кумулятивный анализ 14 исследований продемонстрировал безопасность алирокумаба, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета [10].

Несмотря на высокую эффективность, опыт клинического использования препаратов этой группы в России остается ограниченным, что, по всей видимости, связано как с низкой осведомленностью специалистов, так и с высокой стоимостью терапии.

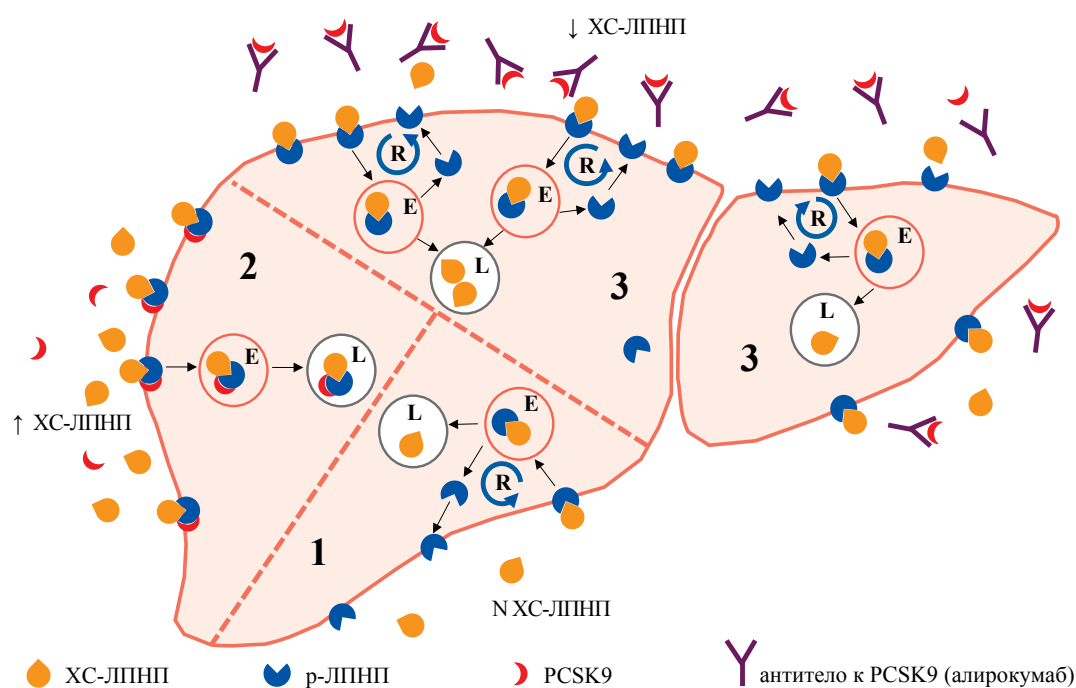


РИС. 1. Функция PCSK9 и ее ингибирование алирокумабом.

FIG. 1. PCSK9 function and its inhibition by alirocumab.

Примечание. PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, p-ЛПНП — рецепторы липопротеинов низкой плотности, XC-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, E — эндосома, L — лизосома, R — рециркуляция p-ЛПНП.

1. XC-ЛПНП захватывается p-ЛПНП, и комплекс посредством E попадает в гепатоцит. Далее XC-ЛПНП подвергается расщеплению в L, а p-ЛПНП возвращается на поверхность гепатоцита, что обеспечивает R.

2. PCSK9 связывается с p-ЛПНП на гепатоцитах, что препятствует R и способствует повышению концентрации XC-ЛПНП.

3. Антитела к PCSK9 (алирокумаб) ингибируют связывание PCSK9 с p-ЛПНП, что увеличивает R, тем самым снижая концентрацию XC-ЛПНП в крови.

Note. PCSK9 — proprotein convertase subtilisin / kexin type 9, r-LDL — low-density lipoprotein receptors, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, E — endosome, L — lysosome, R — r-LDL recirculation.

1. LDL-C is taken up by r-LDL, and the complex enters the hepatocyte through E. After that LDL-C is degraded into L, and p-LDL returns to the surface of the hepatocyte, which provides the R.

2. PCSK9 binds to r-LDL on hepatocytes, which inhibits the R and increases the concentration of LDL-C.

3. Antibodies to PCSK9 (alirocumab) inhibit the binding of PCSK9 to r-LDL, which increases the R, contributing to a decrease in the concentration of LDL-C in the blood.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения алирокумаба у пациентов с атерогенной дислипидемией в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное несравнительное исследование применения алирокумаба в рамках реальной клинической практики. Исследование проведено на базе клиник АО «Группа компаний «Объединенные медицинские системы» с 01.11.2018 по 31.01.2020 г. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом АО «Группа компаний «Объединенные медицинские системы» 30.10.2018 г.

Критерии включения в исследование (наличие показаний к назначению алирокумаба):

- возраст старше 18 лет;
- атерогенная дислипидемия с отсутствием достижения целевых уровней липидов в соответствии

с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (European Society of Cardiology, ESC and the European Atherosclerosis Society, EAS) [11] на максимальной дозе статинов и эзетимиба. Целевой уровень XC-ЛПНП для пациентов высокого риска составлял <1,8 ммоль/л, для пациентов очень высокого риска — <1,4 ммоль/л;

- наличие высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в соответствии с рекомендациями ESC/ EAS 2019 года [11];
- семейная гетерозиготная дислипидемия;
- непереносимость статинов;
- противопоказания для назначения или продолжения терапии статинами (более чем трехкратное повышение уровня трансаминаз от верхней границы нормы, мышечная слабость или миалгия);
- подписанное информированное согласие.

Критерии не включения:

- беременность;
- лактация;
- указания на гиперчувствительность к алирокумабу.

Критерии исключения:

- реакция в месте введения препарата;
- реакция гиперчувствительности;
- желание пациента прекратить исследование.

Критериям включения/невключения соответствовало 118 пациентов, из которых 92 получили терапию алирокумабом (Пралуэнт, «Санофи») в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 2 недели в течение 3 мес., 44 пациентам терапия проводилась в течение 6 мес. (рис. 2).

Первичной конечной точкой являлось достижение целевого уровня ХС-ЛПНП. Оценка ХС-ЛПНП проводилась каждые 3 месяца. Первичная конечная точка оценивалась через 3 и 6 мес. лечения. Дополнительно оценивался уровень ЛП(а) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Исследование уровня ХС-ЛПНП проводилось прямым измерением, колориметрией с использованием холестеролоксидазы и холестеролэстеразы, ХС-ЛПВП — гомогенным энзиматическим колориметрическим анализом и ЛП(а) — методом иммуно-турбидиметрии.

Для оценки безопасности исследовались печеночные функциональные тесты: уровни аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), билирубин; а также уровень креатинина и гликемия натощак.

Оценивались такие побочные эффекты, как системные и местные реакции гиперчувствительности, реакции со стороны верхних дыхательных путей (боль при глотании, ринорея), кожный зуд.

Статистический анализ

Для проверки гипотез на нормальность применялись критерии Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Переменные с нормальным распределением представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение, переменные с ненормальным распределением — медиана и интерквартильный размах [25-й; 75-й процентиля].

При сравнении данных в процессе лечения для проверки статистических гипотез применяли: парный t -тест (при нормальном распределении) и критерий Вилкоксона для переменных с ненормальным распределением. При сравнении показателей частот использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Данные обрабатывались с помощью программы Statistica 13.0 (TIBCO, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый анализ включены данные 92 пациентов: 61 (66%) мужчины и 31 (34%) женщины в возрасте от 36 до 82 лет (средний возраст $59,8 \pm 9,6$ года).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Почти все пациенты имели признаки периферического атеросклероза, 75 (81)% — указания на ишемическую болезнь сердца, 67% проводились эндоваскулярные процедуры (баллонная



РИС. 2. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.
FIG. 2. Patient enrollment flowchart.

ангиопластика, стентирование). Семейная гиперхолестеринемия отмечена у каждого третьего пациента. Ожирение и НАЖБП встречались у 24 и 21% соответственно, сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 13% пациентов, один пациент перенес ортотопическую трансплантацию печени. Из всех пациентов к подгруппе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений отнесены 75 (82%) пациентов, остальные соответствовали подгруппе высокого риска.

Характеристика липидного спектра и биохимических параметров безопасности, до, в процессе и по завершении терапии алирокумабом представлена в таблице 2.

За время терапии наблюдалось статистически значимое снижение ХС-ЛПНП, из всей группы пациентов 40 (43%) достигли целевого уровня ХС-ЛПНП через 3 мес. терапии алирокумабом (6 инъекций).

Среди подгруппы пациентов, закончивших 6-мес. курс лечения, также наблюдалось статистически значимое снижение ХС-ЛПНП через 3 месяца лечения (исходно 2,80 [2,29; 3,55] ммоль/л, через 3 мес. 1,63 [1,20; 2,25] ммоль/л, $p < 0,0001$) и дальнейшее снижение еще через 3 мес. до 1,37 [1,10; 1,93] ммоль/л. Медиана снижения уровня ХС-ЛПНП через 3 мес. составила -47% [-25; -65]. Разница уровней ХС-ЛПНП между 6 и 3 мес. лечения была близка к статистически значимому уровню ($p = 0,083$). Целевого уровня ХС-ЛПНП в этой

подгруппе достигли 16 (36%) пациентов к окончанию 3 мес. лечения и еще 7 (16%) пациентов — к 6 мес. лечения.

Наблюдалась положительная динамика уровня ХС-ЛПВП: к окончанию 3 мес. лечения их уровень статистически значимо повышался. Концентрация ЛП(а) исходно определена у 40 пациентов и составила 106,5 [65,5; 159,0] мг/дл, превышение уровня 30 мг/дл отмечено у 39 (98%) пациентов. Повторно, через 3 мес., уровень ЛП(а) измерен у 21 пациента (табл. 2). Через 3 мес. лечения алирокумабом отмечалось статистически значимое снижение ЛП(а), медиана снижения составила 20% [-27,5; -14,1]. Уровень ЛП(а) <30 мг/дл через 3 мес. лечения достигнут у 2 (10%) пациентов.

Показатели печеночных функциональных тестов: АЛТ, АСТ и общего билирубина существенно не изменялись на фоне трехмесячного курса терапии. Не было отмечено также изменения уровня креатинина и гликемии натощак.

У пациента после ортотопической трансплантации печени с крайне высоким сердечно-сосудистым риском наблюдался 2b тип дислипидемии по Фредриксону с повышением уровня ХС-ЛПНП до 3,66 ммоль/л и триглицеридов. Терапия алирокумабом проводилась на фоне применения такролимуса, циклоспорина и энтекавира. Через 3 мес. терапии уровень ХС-ЛПНП снизился более чем на 73% и достиг 0,97 ммоль/л.

Таблица 1. Коморбидные заболевания и состояния у пациентов с атерогенной дислипидемией (n = 92)

Table 1. Comorbidity in patients with atherogenic dyslipidemia (n = 92)

Заболевание/состояние	Число пациентов (% от общего числа)
Периферический атеросклероз	89 (97)
Ишемическая болезнь сердца	75 (81)
Реваскуляризация миокарда и стентирование периферического сосудистого русла	62 (67)
Семейная гиперхолестеринемия	31 (34)
Ожирение	22 (24)
НАЖБП	19 (21)
Сахарный диабет 2-го типа	12 (13)
Трансплантация печени	1 (1)

Таблица 2. Липидный спектр и биохимические параметры безопасности на фоне терапии алирокумабом

Table 2. Lipid spectrum and biochemical safety parameters during alirolumab therapy

Показатель	Исходно	Через 3 мес. лечения	Значение p
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,00 [2,17; 3,81]	1,45 [0,99; 2,14]	<0,0001
ХС-ЛПНП, целевой уровень, n (%)		40 (40%)	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,31 ± 0,38	1,36 ± 0,41	<0,01
ЛП(а) >30 мг/дл (n = 21)	85 [58; 187]	67 [46; 155]	<0,001
АЛТ, ед/л	23,0 [16,5; 33,8]	21,1 [17,2; 34,5]	ns
АСТ, ед/л	22,8 [18,2; 30,7]	21,9 [18,8; 27,0]	ns
Билирубин общий, мкмоль/л	8,5 [5,8; 11,0]	8,0 [6,1; 11,2]	ns
Креатинин, мкмоль/л	82,5 [69,0; 92,0]	80,5 [68; 90]	ns
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [5,0; 5,7]	5,5 [5,0; 6,0]	ns

Примечание. ns: not significant, не значимо.

Note. ns: not significant.

Терапия алирокумабом переносилась хорошо, побочные эффекты и нежелательные явления не зафиксированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недавнее появление на фармацевтическом рынке нового класса липидснижающих лекарственных средств — ингибиторов PCSK9 позволило достичь значительных успехов в лечении больных атерогенной дислипидемией с неэффективностью либо непереносимостью статинов.

Применение алирокумаба в реальной клинической практике продемонстрировало убедительную эффективность в снижении уровня ХС-ЛПНП у пациентов с атерогенной дислипидемией. Принимая во внимание, что в исследование включались пациенты с отсутствием достижения целевых уровней липидов на максимальной дозе статинов и эзетимиба, можно говорить о клинически значимой эффективности алирокумаба в лечении дислипидемии; дополнительно к этому алирокумаб снижал уровень ЛП(а).

Медиана снижения ХС-ЛПНП составляла —47% через 3 мес. лечения, что несколько меньше по сравнению с исследованием ODYSSEY [12], где через 4 мес. уровень ХС-ЛПНП снижался по сравнению с плацебо на 62,7%.

В нашей работе за время наблюдения медиана снижения ЛП(а) составила 20% от исходного, что аналогично данным регистрационного исследования ODYSSEY [12], в рамках которого снижение этого показателя достигало 21,9%.

Несмотря на ограниченность клинического опыта, можно с осторожностью говорить об эффективности алирокумаба при терапии резистентной смешанной гиперхолестеринемии у группы пациентов, находящихся на постоянной иммуносупрессии после ортотопической трансплантации печени при наличии у них коморбидной сердечно-сосудистой патологии. С учетом отсутствия достижения целевых значений атерогенных липидов у данной группы пациентов на терапии ограниченным спектром статинов использование ингибиторов PCSK9 может быть единственно возможным фармакологическим ресурсом для достижения целевых уровней атерогенных липидов и предотвращения сердечно-сосудистых катастроф у этих пациентов в будущем.

Терапия алирокумабом хорошо переносилась; не было отмечено ни одного из побочных явлений,

указанных в инструкции по использованию препарата. Ранее проведенные исследования продемонстрировали положительные эффекты ингибиторов PCSK9 на биохимическую картину у пациентов с НАЖБП, вне зависимости от влияния на уровень ЛПНП и течение сердечно-сосудистой патологии. Высокие как циркулирующие, так и внутрипеченочные уровни PCSK9 увеличивают депонирование липидов в мышцах и печени, тем самым внося свой вклад в патогенез НАЖБП. Результаты исследований на животных и людях, направленных на подавление PCSK9, указывают на регресс стеатоза посредством индукции деградации печеночного белка HNF1 и преодоления инсулинорезистентности [13]. В нашей работе, несмотря на обширный спектр коморбидности у большинства больных, на фоне терапии алирокумабом ни у одного из них не отмечено значимого роста трансаминаз. Влияние на этот показатель у большей части пациентов было либо нейтральным, либо позитивным. Этот факт подтверждает не только безопасность, но и весьма вероятные патогенетические терапевтические эффекты алирокумаба на процессы повреждения печеночных клеток, требующие дальнейшего изучения.

Наше исследование имеет очевидные ограничения, обусловленные в первую очередь отсутствием группы сравнения и рандомизации пациентов. Тем не менее оно может быть полезным для практикующих врачей, имеющих дело с резистентной к статинам атерогенной дислипидемией. Представляет интерес планирование исследований, позволяющих оценить эффективность и безопасность алирокумаба у отдельных категорий больных, в частности с хронической патологией печени и разной степенью нарушения ее функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реальной клинической практике результаты лечения алирокумабом оказались сходными с регистрационными исследованиями. Через 3 и 6 мес. лечения наблюдалось снижение уровня ХС-ЛПНП, целевые уровни достигнуты у 36–43 и 52% пациентов соответственно; также отмечено снижение уровня ЛП(а) на 20%, повышение ХС-ЛПВП. Показатели АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина и гликемии натошак значимо не менялись. Побочные эффекты и нежелательные явления не зафиксированы.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexey O. Bueverov proposed the main concept and developed the design of the study, supervised its conduct, took a part in writing the article. Pavel O. Bogomolov filed an idea of research, participated in the design of the design. Alexey A. Kuchеров held a set of patients, their treatment, took a part in writing the article. Vladimir E. Syutkin statistically processed the results of the study. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.О. Бугверов предложил основную концепцию и разработал дизайн исследования, контролировал его проведение, принимал участие в написании статьи. П.О. Богомолов подал идею исследования, принимал участие в разработке дизайна. А.А. Кучеров провел набор пациентов, их лечение, принимал участие в написании статьи. В.Е. Сюткин статистически обработал результаты исследования. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- 1 Stols-Gonçalves D., Hovingh G.K., Nieuwdorp M., Holleboom A.G. NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin? *Trends Endocrinol Metab.* 2019 Dec; 30(12): 891–902. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.08.008> PMID: 31630897
- 2 Assis D.N. Chronic complications of cholestasis: evaluation and management. *Clin Liver Dis.* 2018; 22(3): 533–44. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.014> PMID: 30259851
- 3 Hüsing A., Kabar I., Schmidt H.H. Lipids in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(12): 3315–24. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i12.3315> PMID: 27022213
- 4 Madhwal S., Atreja A., Albeldawi M., et al. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl.* 2012; 18: 1140–6. <https://doi.org/10.1002/lt.23508> PMID: 22821899. Erratum in: *Liver Transpl.* 2013 Jan; 19(1): 113. Albeldawi, Mazen [corrected to Albeldawi, Mazen]. <https://doi.org/10.1002/lt.23594> PMID: 22821899
- 5 Balmer M.L., Dufour J.F. Treatment of hypercholesterolemia in patients with primary biliary cirrhosis might be more beneficial than indicated. *Swiss Med Wkly.* 2008 Jul 26; 138(29–30): 415–9. PMID: 18654866
- 6 Burman B.E., Jhaveri M.A., Kowdley K.V. An update on the treatment and follow-up of patients with primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2017; 21(4): 709–23. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.06.005> PMID: 28987258
- 7 Roth E.M., Davidson M.H. PCSK9 inhibitors: mechanism of action, efficacy, and safety. *Rev Cardiovasc Med.* 2018; 19(S1): S31–46. PMID: 30207556
- 8 Tomlinson B., Hu M., Zhang Y., et al. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2017; 17(5): 633–43. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1305354> PMID: 28277798
- 9 Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2019; 140(2): 103–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840> PMID: 31117810
- 10 Leiter L.A., Tinahones F.J., Karalis D.G., et al. Alirocumab safety in people with and without diabetes mellitus: pooled data from 14 ODYSSEY trials. *Diabet Med.* 2018; 35(12): 1742–51. <https://doi.org/10.1111/dme.13817> PMID: 30183102
- 11 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020; 41: 111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455> PMID: 31591002
- 12 Stroes E., Guyton J.R., Lepor N., et al. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep 13; 5(9). PII: e003421. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003421> PMID: 27625344
- 13 Theocharidou E., Papademetriou M., Reklou A., et al. The role of PCSK9 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and the effect of PCSK9 inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(31): 3654–7. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181010123127> PMID: 30317984

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бугверов Алексей Олегович , д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУ МЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; заместитель председателя правления АО «Группа компаний «Объединенные медицинские системы»».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Богомолов Павел Олегович, канд. мед. наук, научный руководитель отделения гепатологии ГБУ МЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; председатель правления АО «Группа компаний «Объединенные медицинские системы»».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Кучеров Алексей Алексеевич, заведующий отделением кардиологии клиники АО «Группа компаний «Объединенные медицинские системы»».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9256-6674>

Сюткин Владимир Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Alexey O. Bueverov , Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Hepatology Department of GBU MZ MO MONIKI named after M.F. Vladimirovsky; Deputy Chairman of the Board, Joint stock company “Group of companies “United medical systems””.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Pavel O. Bogomolov, Cand. of Sci. (Medicine), Scientific Head of the Department of Hepatology of GBU MZ MO MONIKI named after M.F. Vladimirovsky; Chairman of the Board, Joint stock company “Group of companies “United medical systems””.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Alexey A. Kucherov, Head of the Cardiology Department of the Clinic JSC “Group of Companies “United Medical Systems””.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9256-6674>

Vladimir E. Syutkin, Dr. of Sci. (Medicine), leading researcher in the liver transplantation department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Обзор / Review

УДК 616-053.9-092(048)

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35>**Саркопения, ожирение, остеопороз и старость****С.В. Тополянская***ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия***Аннотация**

В обзоре отражены современные представления о композиционном составе тела у лиц старческого возраста. Особое внимание уделено возможным причинам и основным аспектам патогенеза саркопении, а также современным диагностическим подходам к ее распознаванию. Процессы старения неизбежно сочетаются с многообразными изменениями состава тела. Эту возрастную эволюцию можно описать тремя основными процессами: уменьшение роста и минеральной плотности костной ткани (остеопения и остеопороз); прогрессирующее снижение мышечной массы; нарастание жировой ткани (саркопения и саркопеническое ожирение) с ее перераспределением в сторону центрального и висцерального накопления жира. Саркопению и остеопороз рассматривают в качестве основных гериатрических синдромов, которые способствуют значительному снижению качества жизни у пациентов пожилого и старческого возраста, создают условия для потери независимости и обуславливают необходимость в длительном уходе, увеличивают частоту госпитализаций и в итоге приводят к неблагоприятным исходам.

Ключевые слова: состав тела; саркопения; мышечная масса; сила мышц; жировая ткань; висцеральное ожирение; остеопороз; минеральная плотность костной ткани; переломы; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; старение; старческий возраст

Рубрики MeSH:

ПРЕСТАРЕЛЫЕ

ЧЕЛОВЕК

ТЕЛА СОСТАВ

САРКОПЕНИЯ — ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ОСТЕОПОРОЗ — ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ВОЗРАСТНЫЕ ФАКТОРЫ

Для цитирования: Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость. Сеченовский вестник. 2020; 11(4): 23–35. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Тополянская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 031-51-88

E-mail: sshekshina@yahoo.com

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 13.08.2020

Статья принята к печати: 15.10.2020

Дата публикации: 28.12.2020

Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age**Svetlana V. Topolyanskaya***Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Modern concepts about body composition in the elderly are described in the review. Particular attention is paid to possible causes and pathogenetic aspects of sarcopenia, as well as modern diagnostic approaches to its recognition. The ageing process is inevitably combined with diverse changes in body composition. This age-related evolution can be described by three main processes: a decrease in the growth and mineral density of bone tissue (osteopenia and osteoporosis); progressive decrease in muscle mass; an increase in adipose tissue (sarcopenia and sarcopenic obesity) with its redistribution towards central and visceral fat accumulation. Sarcopenia and osteoporosis are considered the main geriatric syndromes. These pathological conditions contribute to a significant decrease in the quality of life in the elderly; create conditions for the loss of independence and require long-term care, increase the frequency of hospitalizations and ultimately result in adverse outcomes.

Keywords: body composition; sarcopenia; muscle mass; muscle strength; adipose tissue; visceral obesity; osteoporosis; bone mineral density; fractures; dual-energy X-ray absorptiometry; ageing; elderly

MeSH terms:

AGED

HUMAN

BODY COMPOSITION

SARCOPENIA — PHYSIOPATHOLOGY

OSTEOPOROSIS — PHYSIOPATHOLOGY

AGE FACTORS

For citation: Topolyanskaya S.V. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(4): 23–35. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35>

CONTACT INFORMATION

Svetlana V. Topolyanskaya, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 031-51-88

E-mail: sshekshina@yahoo.com

Conflict of interests. The author declares that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 13.08.2020

The article approved for publication: 15.10.2020

Date of publication: 28.12.2020

Список сокращений:

EWGSOP — The European Working Group on Sarcopenia in Older People, Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых

RANKL — Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B

Ligand, лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В

ИЛ — интерлейкин

МКБ — Международная классификация болезней

ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Старение неизбежно сопровождается изменениями в составе тела	Ageing is inevitably accompanied by changes in body composition
Уменьшение мышечной массы и силы наблюдается у абсолютного большинства пациентов старческого возраста	Decrease in muscle mass and strength is observed in the vast majority of elderly patients
По мере старения увеличивается масса жировой ткани и происходит ее перераспределение по центральному типу	With ageing the fat mass increases and it is redistributed according to the central type
В старческом возрасте уменьшается минеральная плотность костной ткани, что приводит к сенильному остеопорозу и увеличению риска переломов	In old age bone mineral density decreases, which results in senile osteoporosis and increased risk of fractures

Хорошо известно, что процессы старения затрагивают практически все органы и системы человеческого организма, однако изменения в композиционном составе тела обычно наиболее заметны. Старение неизбежно приводит к уменьшению мышечной массы и силы, увеличению доли жира, а также к снижению минеральной плотности костной ткани, что нередко способствует возникновению саркопенического ожирения и остеопороза (в англоязычной литературе используется термин «остеосаркопеническое ожирение») [1] (рис. 1).

САРКОПЕНИЯ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Под саркопенией (*sarx*, *греч.*, — плоть, тело и *penia*, *греч.*, — утрата) понимают уменьшение мышечной массы и силы (обычно у лиц пожилого и старческого возраста), которое может привести к ухудшению функциональных способностей человека. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра, клиническая модификация (International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification, ICD-10-CM) код диагноза саркопении — M62.84.

Унифицированный подход к терминологии саркопении до сих пор отсутствует, однако наиболее принятыми во всем мире считают определение и классификацию Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых (The European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) [2, 3].

Следует отметить, что в последних рекомендациях EWGSOP по саркопении (2018 г.) на первый план

выступает не столько мышечная масса, сколько мышечная сила, поскольку она точнее позволяет предсказать развитие неблагоприятного исхода [3, 4].

Поскольку мышечную силу в настоящее время рассматривают в качестве наиболее надежной оценки мышечной функции, то EWGSOP2 использует сейчас низкую мышечную силу как основной параметр саркопении [3].

В соответствии с вышеуказанными рекомендациями диагноз саркопении вероятен при наличии низкой мышечной силы. Данный диагноз подтверждают на основании сниженного количества или ухудшения качества скелетной мускулатуры. При наличии трех критериев — низкая мышечная сила, сокращение количества или изменение качества мышц, а также низкая физическая активность — саркопению считают тяжелой [3].

Саркопения увеличивает риск падений и низкоэнергетических переломов, существенно повышает частоту госпитализаций и их стоимость, способствует инвалидизации и ухудшает качество жизни лиц пожилого и старческого возраста, а также приводит к значительному увеличению их смертности [2, 4–8].

Уменьшение мышечной массы является основным компонентом не только саркопении, но и кахексии, представляющей собой прогрессирующую и непроизвольную потерю массы скелетных мышц и жировой ткани вследствие различных тяжелых заболеваний (злокачественных новообразований, хронической обструктивной болезни легких, хронической сердечной недостаточности). Кахексию рассматривают как одну из форм вторичной саркопении,

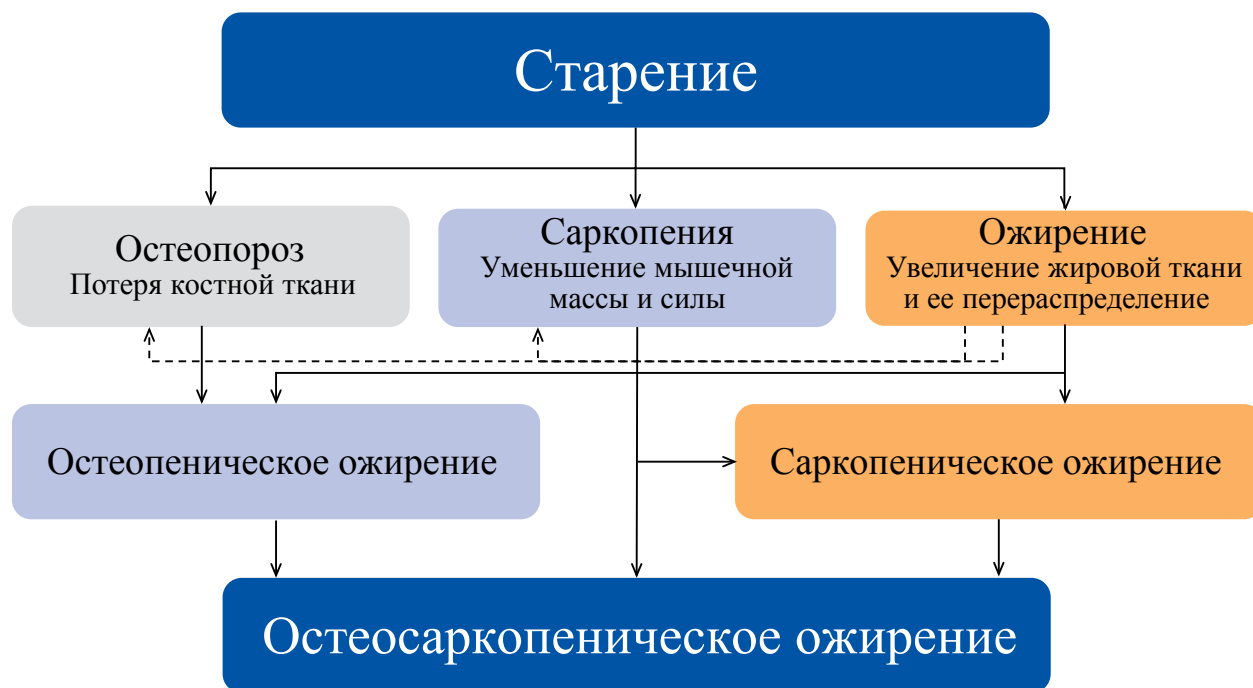


РИС. 1. Изменения композиционного состава тела по мере старения (*no JafariNasabian P., с изменениями*) [1]
FIG. 1. Changes in body composition with ageing (*JafariNasabian P., with changes*) [1]

характеризующейся не только потерей веса, но и феноменом мальнутриции вследствие метаболического дисбаланса и системной воспалительной реакции с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов, вызывающих как протеолиз, так и липолиз [9].

В основе саркопии лежат обычно несколько патологических процессов: снижение числа мышечных волокон, уменьшение их размера, нарушения иннервации миофибрилл, а также жировая инфильтрация мышц (миостеатоз) [9, 10]. Одной из особенностей ассоциированной со старением саркопии считают относительное несоответствие между мышечной массой и мышечной функцией, что может быть отчасти обусловлено миостеатозом [9, 10]. Жировую инфильтрацию мышц также рассматривают как часть процессов старения, причем не всегда зависящую от наличия системного ожирения. В основе миостеатоза может лежать возрастное сокращение физической активности, а жировая инфильтрация мышц приводит, в свою очередь, к дополнительному ослаблению их сократительной активности, уменьшению мышечной силы и функциональных способностей людей преклонного возраста. В возникновении миостеатоза определенную роль играют также адипокины (главным образом лептин), половые гормоны, глюкокортикостероиды и нарушения метаболизма глюкозы. В ряде исследований показано, что жировая инфильтрация мышц не только приводит к потере

мышечной массы и силы, но и способствует возникновению инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа [9].

Следует отметить, что в последние годы взгляд на функции скелетной мускулатуры существенно изменился. Если прежде основной ее функцией считали механическую, то сейчас установлено, что мышечная ткань также представляет собой своеобразный эндокринный орган и принимает активное участие в регуляции метаболических процессов в других органах и тканях. Была предложена концепция «мышцы — секреторный орган», объясняющая многогранное воздействие мышечной системы синтезом и секрецией различных миокинов [9, 11]. Миокины представляют собой цитокины и иные пептиды, реализующие свои эффекты в других органах и системах и имеющие большое значение для понимания не только процессов саркопии, но и разнообразной другой патологии [9, 11] (рис. 2).

В качестве одного из важнейших миокинов в последнее время рассматривают такой классический провоспалительный цитокин, как интерлейкин-6 (ИЛ-6). Примечательно, что физические упражнения способны вызывать десятикратное возрастание концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови за счет его синтеза и высвобождения из скелетных мышц [12]. Наряду с этим показано, что ИЛ-6 может увеличивать доступность глюкозы и липидов посредством

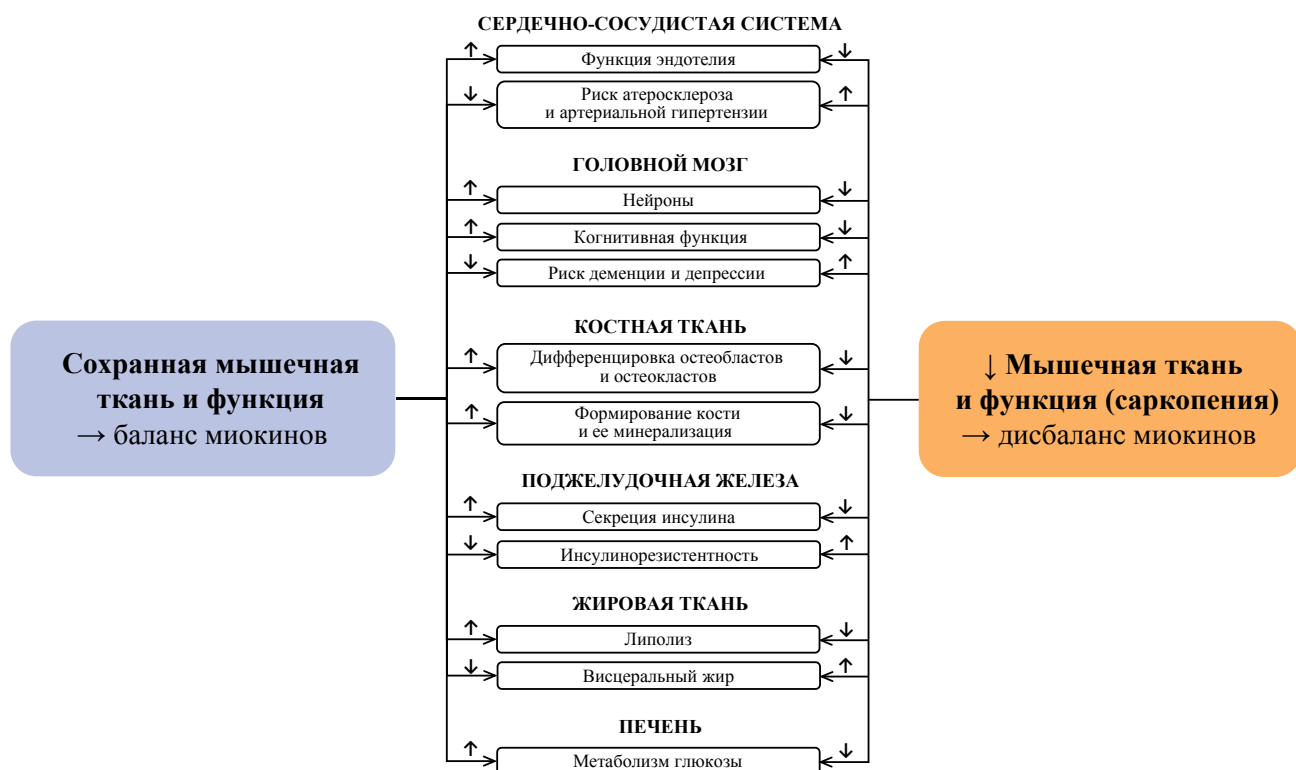


РИС. 2. Роль миокинов в норме и патологии

FIG. 2. The role of myokines in health and disease

Примечание: ↑ — эффект увеличения / стимуляции; ↓ — эффект уменьшения / ингибирования

Note: ↑ — increase / stimulation effect; ↓ — reduction / inhibition effect

стимуляции гликогенолиза и липолиза в скелетных мышцах, а также способен вмешиваться в передачу сигналов инсулина [9, 11, 13]. Такой миокин, как ИЛ-15, способен обеспечивать взаимодействие между мышечной и жировой тканью, а ИЛ-8 вовлечен в процессы ангиогенеза [11].

Поскольку синтез миокинов связан с сокращением мышц, то отсутствие физической активности может вызвать дисбаланс миокинов, что, в свою очередь, будет способствовать каскаду развития саркопении, накоплению жировой ткани, стимуляции субклинического воспаления, метаболическим и другим нарушениям [9, 11] (рис. 2). Уменьшение двигательной активности по мере старения человека вполне естественно и может быть обусловлено множеством различных причин, в частности наличием заболеваний, вызывающих болевые синдромы или астению [10, 14].

В целом саркопению можно считать результатом уменьшения анаболических стимулов (физической активности, гормонов (инсулиноподобного фактора роста-1, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона и эстрогенов), потребляемых протеинов, действия инсулина) при увеличении катаболических стимулов (субклинического воспаления, синтеза катаболических цитокинов, в частности ИЛ-6 и ИЛ-1, а также фактора некроза опухоли-альфа, ФНО- α) [6, 10, 14–16]. В развитии и прогрессировании саркопении определенную роль играет тканевая гипоксия и нарушение синтеза нейротрофических факторов. Установлено, например, что к саркопении может приводить дисбаланс между стимуляторами роста мышц (такими, как костные морфогенетические белки, нейротрофический фактор мозга, фоллистатин и иризин) и отрицательными регуляторами мышечной массы (трансформирующим фактором роста- β , миостатином, активинами А и В, фактором роста и дифференцировки-15) [17]. Апоптоз (программируемая гибель клеток) также способен стимулировать процессы саркопении, а его ускорение может быть связано с более выраженным снижением мышечной массы и замедлением скорости ходьбы у лиц преклонного возраста [18]. Вне всякого сомнения, еще один вероятный фактор возникновения саркопении: утрата по мере старения способности к регенерации и замещению скелетных мышц, что обусловлено патологическими изменениями стволовых мышечных клеток и уменьшением скорости их миграции [6, 19].

По механизму возникновения саркопению подразделяют на первичную (обусловленную только процессами старения) и вторичную, возникающую при наличии какой-либо патологии, способной повлиять на состояние мышечной ткани (например, при системных воспалительных заболеваниях) [2, 3]. К развитию саркопении может приводить также недостаточная физическая активность вследствие сидячего образа жизни или заболеваний,

ограничивающих подвижность человека [20]. Саркопения может развиваться и в результате неадекватного потребления белка, в частности при анорексии, нарушении всасывания, ограничении доступа к здоровой пище [3, 21].

Саркопения в пожилом и старческом возрасте обусловлена, как правило, многими факторами, поэтому в большинстве случаев точная диагностика первичного или вторичного характера саркопении у людей преклонного возраста не представляется возможной [2]. В рекомендациях EWGSOP2 выделены еще два варианта саркопении — острая и хроническая. Острая саркопения связана обычно с острым заболеванием или травмой, а хроническая — с хроническими и прогрессирующими патологическими состояниями [3]. В рекомендациях EWGSOP 2010 года выделяли также стадию «пресаркопении», характеризующуюся низкой мышечной массой, но нормальной мышечной силой и функциональными способностями [2].

Для диагностики саркопении целесообразно применять предложенный EWGSOP2 алгоритм “F-A-C-S”, который означает «Найти (Find) — Оценить (Assess) — Подтвердить (Confirm) — Тяжесть (Severity)» [3] (рис. 3). В соответствии с этими рекомендациями желательно использовать опросник SARC-F¹, чтобы найти лиц с вероятной саркопенией. Мышечную силу рекомендуют оценивать с помощью определения силы сжатия кисти (динамометрии) или теста вставания со стула. Для оценки тяжести саркопении рекомендуют анализ физической активности (тест «Встань и иди», ходьба на 400 м или краткая батарея тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB) [3]. Уменьшение мышечной массы в клинической практике подтверждают обычно с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или биоимпедансного анализа [3].

Стоит отметить, что для оценки состояния мышечной ткани можно использовать различные методы исследования, отличающиеся между собой точностью, сложностью, стоимостью, а также рядом других параметров [3, 9, 22–24] (табл.).

Однако в рутинной клинической практике для диагностики саркопении опираются чаще всего на антропометрические методики (определение окружности голени, окружности средней трети плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом, а также индекса массы тела), которые обладают малой информативностью и зачастую недостаточно верны, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [22, 24]. Так, уменьшение эластичности кожи

¹ Клинические рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. Приложение Г11. Опросник SARC-F для скрининга саркопении. http://cr.rosminzdrav.ru/schema/616#doc_b (дата обращения: 03.06.2020).



ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, БИА — биоимпедансный анализ, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография

РИС. 3. Алгоритм диагностики саркопении (по Cruz-Jentoft A.J., с изменениями) [3]

FIG. 3. Sarcopenia diagnostic algorithm (Cruz-Jentoft A.J., with changes) [3]

и преимущественное распределение жира в области туловища приводят к неправильной трактовке результатов измерения окружностей конечностей или кожно-жировой складки над трицепсом у людей преклонного возраста [22].

Наиболее часто применяемыми на практике методами для диагностики саркопении являются тест «Встань и иди» и динамометрия. При снижении силы сжатия кисти (менее 16 кг у женщин и 27 кг у мужчин), скорости ходьбы (менее 0,8 метра в секунду)

или при невозможности самостоятельно встать со стула пациентов желательно направлять на исследование композиционного состава тела посредством одного из вышеописанных инструментальных методов диагностики [3, 5].

ОСОБЕННОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Помимо саркопении, старение связано с увеличением общего содержания жировой ткани в организме

Таблица. Методы диагностики саркопении
Table. Diagnostic methods for sarcopenia

Метод	Основные изучаемые параметры	Преимущества	Недостатки
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	Общее содержание тощей ткани, тощая ткань верхних и нижних конечностей, скелетно-мышечный индекс	Относительно недорогое исследование, низкая лучевая нагрузка, возможность определения общей массы жировой и костной ткани, а также их содержания в разных участках тела	Отсутствие портативных аппаратов, невозможность раздельного определения подкожного и висцерального жира
Компьютерная томография	Размер мышечных волокон, интенсивность эхосигнала	Высокая точность результатов, возможность определения висцерального и подкожного жира	Сложность, дороговизна, лучевая нагрузка
Магнитно-резонансная томография	Размер мышечных волокон, атрофия мышц, жировая инфильтрация мышц	Точность изучения композиционного состава тела, возможность определения и мониторинга структурных изменений в мышцах, отсутствие лучевой нагрузки	Сложность метода, его дороговизна, ограниченная доступность, отсутствие стандартизованных протоколов исследования состава тела, наличие противопоказаний к применению
Биоимпедансный анализ	Масса жировой и мышечной ткани	Низкая стоимость, простота в применении	Относительно частые ошибки в точности определения как мышечной, так и жировой массы

вплоть до глубокой старости, когда жировая масса может уменьшаться [25–27]. Последствия утраты жировой ткани в конце жизни не совсем понятны, но этот фактор можно расценивать как важное свидетельство ухудшения здоровья [28].

Предполагают, что увеличение жировой массы по мере старения связано отчасти с дисбалансом между потреблением энергии и ее расходом, обусловленным избыточной продолжительностью сидячего образа жизни. Некоторые нарушения зависят также от сопряженной с возрастом перестройки эндокринной системы и процессов метаболизма [27].

Увеличение содержания общего жира при старении происходит нередко вне зависимости от изменений массы тела, так что количество жира может меняться на протяжении жизни из-за сопутствующего уменьшения мышечной ткани. Таким образом, стабильная или уменьшенная масса тела в пожилом возрасте способна маскировать увеличение содержания жира в организме [25].

Увеличение жировой ткани в организме пожилых людей играет важную роль в повышении уровня провоспалительных цитокинов. По данным ряда авторов, жировая ткань секретирует ИЛ-6 и ФНО- α [26, 29]. Относительное содержание жировой ткани в туловище по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии коррелирует с уровнями данных цитокинов в крови [30].

Повышение содержания жировой ткани по мере старения различается у мужчин и у женщин. Согласно результатам ряда исследований, абсолютная масса жира и его процентное содержание нередко остаются относительно стабильными у пожилых мужчин, но могут уменьшаться с возрастом у пожилых женщин [27]. Возрастное накопление абдоминального и висцерального жира (как у мужчин, так и у женщин) происходит главным образом в среднем возрасте, в то время как общая масса жира остается примерно постоянной или слегка увеличивается в последующие десятилетия [27]. По другим данным, у мужчин наблюдается постепенная эволюция жировой ткани с заметным ее повышением после 60 лет и вплоть до 80-летнего возраста [31]. У женщин содержание жировой ткани увеличивается до 60–74 лет, а после 75 лет — снижается [32]. При наблюдении за составом тела у пожилых людей обнаружено общее увеличение жировой ткани в старшей когорте, но этот возрастной прирост был ослаблен у женщин, тогда как у мужчин этот эффект не отмечался [33].

Старение связано не только с повышением, но и с перераспределением жировой ткани в организме от подкожных депо к другим отложениям, включая мышцы и внутренние органы [34]. Увеличение висцерального жира, внутриклеточное накопление липидов в печени и мышцах связано в известной мере с возрастной дерегуляцией метаболизма липидов в подкожных адипоцитах [35]. К централизации

жира в организме приводит, очевидно, сочетание нескольких возрастных факторов, в том числе изменение уровня половых гормонов и потребления жирных кислот, снижение физической активности и резистентность к лептину [35].

Висцеральная жировая ткань менее эффективна в хранении жирных кислот, и поэтому при висцеральном ожирении наблюдается сопутствующее увеличение циркулирующих свободных жирных кислот, что способствует инсулинорезистентности, повышению концентрации глюкозы в крови и в итоге развитию сахарного диабета 2-го типа [34]. При висцеральном накоплении жира повышение уровня свободных жирных кислот в крови сопровождается увеличением факторов риска смерти от всех причин, и от сердечно-сосудистых заболеваний в том числе [36].

С возрастом у лиц с избыточной и нормальной массой тела содержание интраабдоминального жира повышается как по отношению к подкожному жиру передней брюшной стенки, так и количественно. Площадь интраабдоминального жира, измеренная с помощью компьютерной томографии, также линейно увеличивается с возрастом даже без значительных изменений всей жировой массы [37].

Основные параметры, характеризующие распределение жира по центральному типу, у мужчин и женщин (особенно во второй половине жизни) различны. У мужчин прогрессивно нарастает содержание жировой ткани, распределенной по андроидному типу, а также доля висцерального жира, в то время как в популяции здоровых женщин наблюдается тенденция к менее выраженному андроидному или висцеральному распределению жира даже в более поздние десятилетия жизни [31].

У женщин депо подкожного жира значительно выше в молодом и среднем возрасте и почти сравнивается в возрасте 50–70 лет с содержанием подкожного жира у мужчин [31]. По некоторым данным, масса абдоминального жира увеличивается у мужчин до 55 лет, оставаясь затем стабильной, в то время как у женщин она постоянно увеличивается до 70-летнего возраста [38]. Как уже отмечалось, центральное (абдоминальное или андроидное) ожирение сопряжено с более высоким риском развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

По данным Coin A. и соавт. [39], по мере старения обнаружено общее снижение тощей ткани и в верхних, и в нижних конечностях, но у женщин сохранялось более благоприятное соотношение жировой и тощей ткани в руках. Снижение тощей ткани в конечностях связано прежде всего с увеличением жировой ткани. Обеднение тощей ткани начиналось у мужчин после 40 лет (особенно заметно после 50 лет), тогда как у женщин — после 50 лет [39]. По некоторым данным, содержание жировой ткани в конечностях прогрессивно увеличивается

до 60–74 лет, когда наблюдается пик жировой массы (как у мужчин, так и у женщин), а затем снижается. Тощая ткань конечностей сохраняется стабильной до 35–59 лет с последующим снижением и у мужчин, и у женщин [31].

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И ОСТЕОПОРОЗ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

По мере старения неизбежно уменьшается и минеральная плотность костной ткани, что приводит к одному из наиболее распространенных возраст-ассоциированных заболеваний — остеопорозу. Остеопороз представляет собой системное заболевание костной ткани, характеризующееся снижением ее массы и ухудшением качества, что способствует, в свою очередь, увеличению риска переломов даже при отсутствии какой-либо травмы. По данным Российской ассоциации по остеопорозу, это патологическое состояние можно диагностировать примерно у 14 млн жителей Российской Федерации, а остеопению — еще у 20 млн человек [40].

Костная ткань очень активна и меняется на протяжении всей жизни. Ремоделирование кости происходит вследствие совместного действия остеокластов и остеобластов. Остеобласты, равно как адипоциты, фибробласты, хондробласты и миобласты, происходят из мезенхимальных стволовых клеток, тогда как остеокласты — из кроветворных клеток и могут генерироваться из моноклеарных предшественников. Координированная связь между клетками, формирующими кость и разрушающими ее, необходима для поддержания костного гомеостаза [41]. Для генерации остеокластов нужны два основных цитокина: макрофагальный колониестимулирующий фактор и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B, RANKL). Следует отметить, что экспрессию RANKL подавляют эстрогены, трансформирующий фактор роста бета и механические воздействия. В результате этих эффектов уменьшаются синтез и дифференцировка остеокластов, а в конечном счете снижается резорбция костной ткани [42].

Остеопороз возникает вследствие любого дисбаланса между активностью остеобластов и остеокластов, что приводит к избыточной деградации костной ткани. В большинстве исследований зарегистрировано уменьшение остеопрогениторных клеток и активности остеобластов в костном мозге по мере старения. Характерной особенностью старения костного мозга считают переход от остеобластогенеза к адипогенезу, что обуславливает накопление жира в костном мозге и замещение им красного костного мозга [41]. При использовании гистоморфометрии костей обнаружено снижение костеобразования с возрастом. В ряде исследований отмечено также увеличение маркеров формирования

кости и резорбции кости у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе; этот процесс свидетельствует о высокой скорости ремоделирования, подтвержденной данными гистоморфометрии. Деградация костей, выявленная с помощью биохимических маркеров, у пожилых мужчин также увеличивается [41].

Существуют два типа инволютивного остеопороза — постменопаузальный, или тип 1, и сенильный, или тип 2. Первый тип остеопороза относят к быстрой фазе потери костной массы; он наблюдается примерно в течение 5–10 лет после наступления менопаузы и затрагивает в основном трабекулярную кость, что проявляется клинически переломами дистального отдела лучевой кости и позвонков [43]. Если постменопаузальный остеопороз обусловлен дефицитом эстрогенов, то сенильный остеопороз сопряжен с процессами старения, и в первую очередь с дисфункцией остеобластов. Остеопороз 2-го типа поражает как трабекулярную, так и кортикальную кость; для него характерны переломы позвонков и бедренной кости [44].

В качестве основополагающей причины потери костной ткани рассматривают дефицит эстрогенов, причем как в раннем, так и в более позднем постменопаузальном периоде. Резкое снижение функции яичников ведет к быстрому уменьшению секреции эстрадиола, что, в свою очередь, стимулирует активность остеокластов за счет увеличения синтеза RANKL, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [45]. Стоит подчеркнуть, что эстрогены оказывают многогранное влияние на костную ткань и минеральный обмен. Эстрадиол ингибирует синтез и активность остеокластов посредством стимуляции остеопротегерина. Дефицит эстрогенов вызывает также дерегуляцию Т-лимфоцитов с преимущественной их активацией, за счет чего увеличивается синтез RANKL и ФНО- α , и в конечном счете стимулируется остеокластогенез [41]. Увеличение резорбции кости сопровождается потерей костной ткани и ухудшением ее микроархитектоники.

Потеря костной массы с возрастом более заметна у женщин. В первые годы после менопаузы костная масса теряется быстрее, в основном в трабекулярном отделе, что сопровождается перфорацией трабекул с последующей потерей всей трабекулы [45]. После исчезновения трабекул доступная для костной резорбции поверхность уменьшается, и потеря губчатой кости замедляется. Потеря кортикальной кости также возрастает по мере старения и проявляется её истончением и увеличением пористости. За быстрой фазой потери костной массы, примерно через 5–10 лет после наступления менопаузы, начинается более медленная фаза непрерывной потери костной ткани. К 80 годам количество трабекулярной и кортикальной кости у женщин существенно уменьшается и составляет около 40%

от предменопаузальной минеральной плотности костной ткани [45].

Медленная потеря костной массы у мужчин начинается вскоре после достижения пика минеральной плотности костной ткани, а затем ускоряется экспоненциально после 70 лет [44]. Потеря трабекулярной кости у мужчин проявляется, главным образом, ее истончением, что в меньшей степени снижает прочность кости, по сравнению с потерей всей трабекулы, как у женщин. Механизм потери кортикальной кости одинаков для обоих полов, но в меньшей степени наблюдается у мужчин. Потеря как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани на протяжении всей жизни у мужчин составляет от 20 до 25%. Таким образом, пиковая минеральная плотность костной ткани у мужчин больше, а связанная со старением потеря костной ткани меньше, поэтому частота остеопоротических переломов у них ниже, чем у женщин [45].

Известно, что секреция половых гормонов у мужчин преклонного возраста снижается достаточно медленно; более того, у многих пожилых мужчин общий уровень тестостерона остается в пределах нормы [46]. Остеопороз у мужчин может развиваться на фоне гипогонадизма. В специальном исследовании мужчин, проживавших в домах престарелых, у 66% пациентов с переломами бедра выявлялся гипогонадизм. Снижение уровня тестостерона оказывает прямое влияние на кортикальную и трабекулярную костную массу, что вызывает уменьшение минеральной плотности костной ткани у лиц с гипогонадизмом [44]. Хотя дефицит тестостерона явно связан с потерей костной массы, основным половым стероидом, регулирующим обмен костной ткани у мужчин, становится эстрадиол и особенно его биодоступная фракция [47]. У мужчин с самыми низкими уровнями биодоступного эстрадиола минеральная плотность костной ткани меньше, тогда как уровни биохимических маркеров костного метаболизма выше, потеря костной массы происходит быстрее, а переломы позвонков и бедренных костей встречаются чаще [47]. Можно сказать, что эстрогены имеют решающее значение для нормальной функции костей как у женщин, так и у мужчин. Однако, в отличие от резкого прекращения функции яичников во время менопаузы, при старении у мужчин отмечается устойчивое, но небольшое снижение уровня эстрадиола и тестостерона [41].

Помимо снижения уровня половых гормонов, одним из ключевых факторов уменьшения минеральной плотности костной ткани у пожилых людей становится дефицит витамина D [45]. Низкое содержание витамина D у пожилых людей возникает в результате недостатка солнечного света, неадекватного питания или различных заболеваний, например почечной недостаточности [41]. К снижению синтеза активной формы витамина D (1,25-дигидроксикальциферола) предрасполагает также возрастное

уменьшение активности фермента 1 α -гидроксилазы в почках [45]. Одним из основных эффектов активного метаболита витамина D становится, как известно, увеличение кишечной абсорбции кальция. При дефиците витамина D снижается всасывание кальция в кишечнике, что может способствовать гипокальциемии и, соответственно, повышению уровня паратиреоидного гормона. Вторичному гиперпаратиреозу способствуют также дефицит кальция в потребляемых продуктах питания и снижение всасывания кальция на фоне дефицита эстрогенов. Высокое содержание паратгормона обуславливает, в свою очередь, усиление резорбции кости и потерю костной массы (преимущественно кортикальной кости) [45].

По результатам эпидемиологических исследований установлено несколько факторов, повышающих риск переломов; наиболее значимыми из них считают низкую минеральную плотность костной ткани, пожилую и старческую возраст, женский пол, европеоидную расу и наличие переломов в анамнезе [45]. Низкая костная масса представляет собой далеко не единственный фактор, способствующий переломам у лиц пожилого и старческого возраста. Поскольку при одной и той же плотности костной ткани риск переломов увеличивается с возрастом, следует учитывать и другие факторы, обуславливающие риск возникновения низкотравматических переломов: общий состав кости (доля минералов, коллагена, жидкости и матриксных белков), физические и биохимические характеристики этих компонентов (например, степень минерализации), морфологию и архитектуру кости (ее размер, геометрию, трабекулярную микроархитектуру) [48].

Не менее, если не более, важны в качестве факторов риска переломов падения. Как минимум у одной трети лиц старше 65 лет случается не менее одного падения в год [49]. Чем чаще человек падает, тем скорее возникает риск переломов. Повышается он при различных патологических состояниях, ведущих к увеличению риска падений (гемипарез, дисфункция нижних конечностей, болезнь Паркинсона, сердечно-сосудистые заболевания с ортостатической гипотензией, а также фармакотерапия с использованием нейролептиков, антидепрессантов, антигипертензивных и других препаратов) [45]. Падениям может содействовать и низкий уровень витамина D: поскольку рецепторы этого витамина экспрессируются в скелетных мышцах, его дефицит предрасполагает к уменьшению мышечной силы и увеличению частоты падений [49].

Установлено также, что паратгормон является независимым предиктором падений у пожилых людей, особенно с наличием старческой астении (код по МКБ-10 — R54). Даже у относительно здоровых женщин среднего и пожилого возраста высокие уровни паратгормона ассоциируются с ухудшением равновесия и увеличением риска падений [50].

Классическими остеопоротическими переломами считают компрессионные переломы позвонков, дистального отдела предплечья и проксимального отдела бедренной кости [40]. Хорошо известно, что частота подобных переломов неизбежно увеличивается с возрастом. Следует отметить, что наиболее высокая кумулятивная частота переломов регистрируется у женщин 80 лет и старше; так, частота переломов бедра в этой группе составляет около 30%. Переломы позвонков встречаются еще чаще, причем распространенность их достигает примерно 20% у женщин моложе 75 лет и более 40% у женщин старше 80 лет. По мере старения резко возрастает и число иных переломов, не связанных с повреждением позвоночника. На долю женщин старше 80 лет приходится свыше 30% всех переломов, обусловленных остеопорозом, и более 60% всех переломов позвонков [51].

У лиц старческого возраста остеопороз сочетается, как правило, с высокой частотой других заболеваний. Важно отметить, что остеопороз и связанные с ним переломы встречаются преимущественно у лиц с выраженной старческой астенией, способствующей увеличению смертности, снижению функциональных способностей организма и ухудшению качества жизни [52]. Старческая астения связана со значительно более высоким риском повторных падений и переломов, причем этот риск не зависит, по сути, от возраста [53]. Старческую астению, наряду с остеопорозом и саркопенией, рассматривают как одну из наиболее важных проблем в пожилом и старческом возрасте [52].

Снижение минеральной плотности костной ткани нередко наблюдается на фоне сокращения мышечной массы, что приводит к развитию остеосаркопении. Так, по данным Reiss J. и соавт. [54], в выборке из 148 пациентов старшего возраста (в среднем 80,6 года) у 15,6% из них выявлялся только остеопороз, у 13,5% — только саркопения, тогда как у 14,2% — сочетание того и другого (остеосаркопении). Частота остеопороза заметно повышалась при саркопении. Авторы пришли к выводу, что остеосаркопению надо рассматривать как распространенное явление, более связанное с мальнутрицией, нежели изолированный остеопороз или саркопения [54].

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ТОЩЕЙ, ЖИРОВОЙ И КОСТНОЙ ТКАНЬЮ

Между костной, жировой и тощей (включая мышечную) тканью существуют важные взаимосвязи. Хорошо известны, например, прямые взаимоотношения между жировой тканью и минеральной плотностью костной ткани [55]. Сюда входит прежде всего положительный эффект механической нагрузки (особенно при избыточной массе тела), стимулирующей формирование костной ткани за счет уменьшения апоптоза и увеличения пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеоклотов [56, 57]. Кроме того, взаимосвязь между жировой и костной тканью может опосредоваться различными биологическими активными веществами, в частности лептином и эстрогенами, синтезируемыми адипоцитами, а также склеростинном и остеокальцином, синтезируемыми остеобластами

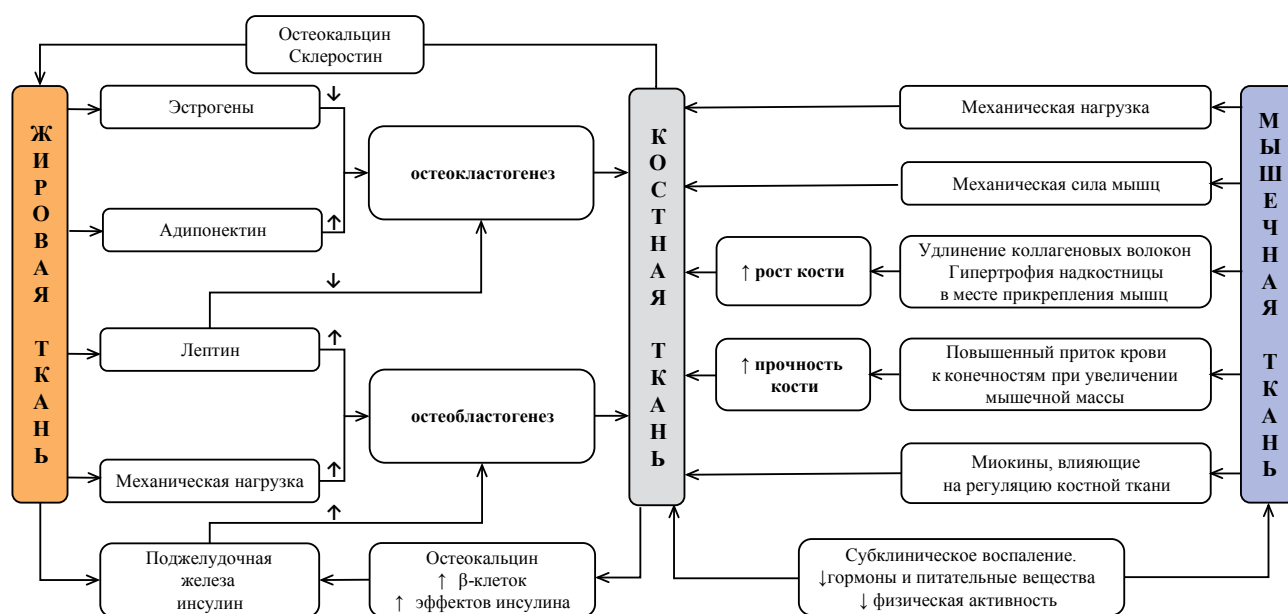


РИС. 4. Возможные взаимосвязи между жировой, костной и мышечной тканью у лиц старческого возраста
FIG. 4. Possible relationships between adipose, bone and muscle tissue in elderly patients

Примечание: ↑ — эффект увеличения / стимуляции; ↓ — эффект уменьшения / ингибирования
 Note: ↑ — increase / stimulation effect; ↓ — reduction / inhibition effect

и стимулирующими секрецию адипокинов и инсулина [1, 56].

Следует отметить, что все эффекты жировой ткани на состояние минеральной плотности костной ткани до конца не выяснены; они могут меняться (от позитивного до негативного) в зависимости от массы и распределения жира — подкожного или висцерального [1]. По мнению ряда авторов, увеличение содержания жира в организме свыше 35–40% может негативно влиять на минеральную плотность костной ткани, тогда как меньшая его доля действует позитивно [58]. Возможные взаимоотношения между жировой и костной тканью отражены на рисунке 4.

Взаимозависимость между костной и мышечной тканью может объясняться несколькими факторами. Прежде всего при увеличении мышечной массы возрастает нагрузка на кость, что способствует ее укреплению [56]. Увеличение мышечной массы приводит к удлинению коллагеновых волокон и гипертрофии надкостницы в месте прикрепления мышц, что стимулирует рост кости в этой области. Приток крови к конечностям увеличивается пропорционально мышечной массе, а повышение притока крови к кости способствует, очевидно, увеличению прочности кости [59]. Мышцы выполняют также эндокринную функцию, синтезируя биологически активные молекулы (миокины), способные влиять на регуляцию костной ткани [1]. В уменьшении костной и мышечной ткани по мере старения могут лежать одинаковые

патогенетические факторы: субклиническое воспаление, дефицит гормонов и питательных веществ, а также снижение физической активности [1]. Возможные взаимоотношения между мышечной и костной тканью отражены на рисунке 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя пристальное внимание к особенностям композиционного состава тела и саркопении в различных группах пациентов было привлечено относительно недавно, к настоящему времени уже проведено много исследований по изучению данной проблемы как у лиц пожилого возраста, так и у пациентов с рядом хронических заболеваний. Однако научных работ по изучению композиционного состава тела у лиц старческого возраста и долгожителей не так много, а их результаты достаточно противоречивы. Наряду с этим, несмотря на большое внимание к глобальной проблеме остеопороза, диагностике и лечению остеопороза у лиц старческого возраста и долгожителей по-прежнему уделяют недостаточно внимания, что объясняется отчасти тем, что большинство ключевых исследований по остеопорозу проведено с участием женщин не старше 70 лет в постменопаузе. В то же время значимость проблем саркопении и остеопороза может лишь возрастать вследствие неуклонного старения населения. Учитывая вышеизложенное, необходимы дальнейшие исследования по изучению особенностей композиционного состава тела у лиц старческого возраста и долгожителей.

ВКЛАД АВТОРА

С.В. Тополянская разработала общую концепцию статьи, выполнила поиск и анализ литературы по теме обзора, написала весь текст рукописи и утвердила окончательную версию публикации.

AUTHOR CONTRIBUTION

Svetlana V. Topolyanskaya developed the general concept of the article, searched and analyzed the literature on the review topic wrote the entire text of the manuscript, and approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- JafariNasabian P., Inglis J.E., Reilly W., et al. Aging human body: Changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. *J Endocrinol.* 2017; 234(1): R37–51. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0603> PMID: 28442508
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010; 39(4): 412–23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034> PMID: 20392703
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48(1): 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169> PMID: 31081853
- Schaap L.A., Van Schoor N.M., Lips P., Visser M. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: The longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73(9): 1199–204. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx245> PMID: 29300839
- Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J., et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12(4): 249–56. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003> PMID: 21527165
- Walston J.D. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(6): 623–7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328358d59b> PMID: 22955023
- Antunes A.C., Araújo D.A., Verissimo M.T., Amaral T.F. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Diet.* 2017; 74(1): 46–50. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12287> PMID: 28731551
- Steffl M., Sima J., Shiells K., Holmerova I. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: Results from the survey of health, ageing and retirement in Europe (SHARE). *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 2003–7. <https://doi.org/10.2147/CIA.S150826> PMID: 29225462
- Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol.* 2019; 20(2): 205–17. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0479> PMID: 30672160
- Keller K., Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013; 3(4): 346–50. <https://doi.org/10.11138/mltj/2013.3.4.346> PMID: 24596700
- Ilich J.Z., Kelly O.J., Inglis J.E., et al. Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular,

- hormonal, and whole body levels. *Ageing Res Rev.* 2014; 15: 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.02.007> PMID: 24632496
- 12 Pedersen B.K., Fischer C.P. Beneficial health effects of exercise — the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28(4): 152–6. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.002> PMID: 17331593
 - 13 Kelly M., Gauthier M., Saha A.K., Ruderman N.B. Activation of AMP-Activated Protein Kinase by Interleukin-6 in Rat Skeletal Muscle. *Diabetes.* 2009; 58(9): 1953–60. <https://doi.org/10.2337/db08-1293> PMID: 19502419
 - 14 Morley J.E. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract.* 2012; 29(suppl. 1): i44–8. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmr063> PMID: 22399555
 - 15 Sayer A.A., Robinson S.M., Patel H.P., et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing.* 2013; 42(2): 145–50. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs191> PMID: 23315797
 - 16 Jo E., Lee S.R., Park B.S., Kim J.S. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging Clin Exp Res.* 2012; 24(5): 412–22. <https://doi.org/10.3275/8464> PMID: 22717404
 - 17 Kalinkovich A., Livshits G. Sarcopenia — The search for emerging biomarkers. *Ageing Res Rev.* 2015; 22: 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.05.001> PMID: 25962896
 - 18 Armand A.S., Laziz I., Dieghloul D., et al. Apoptosis-inducing factor regulates skeletal muscle progenitor cell number and muscle phenotype. *PLoS One.* 2011; 6(11): e27283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027283> PMID: 22076146
 - 19 Collins-Hooper H., Woolley T.E., Dyson L., et al. Age-related changes in speed and mechanism of adult skeletal muscle stem cell migration. *Stem Cells.* 2012; 30(6): 1182–95. <https://doi.org/10.1002/stem.1088> PMID: 22593017
 - 20 Mijnders D.M., Koster A., Schols J.M., et al. Physical activity and incidence of sarcopenia: The population-based AGES-Reykjavik Study. *Age Ageing.* 2016; 45(5): 614–20. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw090> PMID: 27189729
 - 21 Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J., et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr.* 2010; 29(2): 154–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.004> PMID: 20060626
 - 22 Beaudart C., McCloskey E., Bruyère O., et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016; 16(1): 170. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4> PMID: 27716195
 - 23 Gonzalez M.C., Heymsfield S.B. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8(2): 187–9. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12159> PMID: 28145079
 - 24 Cooper C., Fielding R., Visser M.V., et al. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int.* 2013; 93(3): 201–10. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9757-z> PMID: 23842964
 - 25 Santoro A., Bazzocchi A., Guidarelli G., et al. A cross-sectional analysis of body composition among healthy elderly from the European NU-AGE study: Sex and country specific features. *Front Physiol.* 2018; 9: 1693. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01693> PMID: 30555339
 - 26 Tchkonja T., Morbeck D.E., Von Zglinicki T., et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell.* 2010; 9(5): 667–84. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x> PMID: 20701600
 - 27 Mantovani G. Cachexia and Wasting: A Modern Approach. *Pathophysiology of Body Composition Changes in Elderly People.* Milan: Springer, 2006: 369–76.
 - 28 Cheng F.W., Gao X., Jensen G.L. Weight Change and All-Cause Mortality in Older Adults: A Meta-Analysis. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2015; 34(4): 343–68. <https://doi.org/10.1080/21551197.2015.1090362> PMID: 26571354
 - 29 Lisko I., Tainen K., Stenholm S., et al. Inflammation, adiposity, and mortality in the oldest old. *Rejuvenation research.* 2012; 15(5): 445–52. <https://doi.org/10.1089/rej.2011.1310> PMID: 22998329
 - 30 Pedersen M., Bruunsgaard H., Weis N., et al. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mech Ageing Dev.* 2003; 124(4): 495–502. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(03\)00027-7](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(03)00027-7) PMID: 12714258
 - 31 Bazzocchi A., Diano D., Ponti F., et al. Health and ageing: A cross-sectional study of body composition. *Clin. Nutr.* 2013; 32(4): 569–78. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.10.004> PMID: 23111003
 - 32 Kyle U.G., Genton L., Hans D., et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001; 55(8): 663–72. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601198> PMID: 11477465
 - 33 Hughes V.A., Frontera W.R., Roubenoff R., et al. Longitudinal changes in body composition in older men and women: Role of body weight change and physical activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76(2): 473–81. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.473> PMID: 12145025
 - 34 Pararasa C., Bailey C.J., Griffiths H.R. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology.* 2015; 16(2): 235–48. <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9536-x> PMID: 25367746
 - 35 Mancuso P., Bouchard B. The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Front Endocrinol.* 2019; 10: 137. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00137> PMID: 30915034
 - 36 Rost S., Freuer D., Peters A., et al. New indexes of body fat distribution and sex-specific risk of total and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2018; 18(1): 427. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5350-8> PMID: 29609587
 - 37 Hunter G.R., Gower B. A., Kane B.L. Age related shift in visceral fat. *Int. J. Body Compos. Res.* 2010; 8(3): 103–8. PMID: 24834015
 - 38 Henche S.A., Torres R.R., Pellico L.G. An evaluation of patterns of change in total and regional body fat mass in healthy Spanish subjects using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62(12): 1440–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602883> PMID: 17717537
 - 39 Coin A., Giannini S., Minicuci N., et al. Limb fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20-80 year-old Italian population. *Clin. Nutr.* 2012; 31(4): 506–11. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.01.012> PMID: 22342050
 - 40 International Osteoporosis Foundation (IOF). Lesnyak O, Nauroy L. The Eastern European & Central Asian regional audit epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010. International Osteoporosis Foundation; 2010: 43–8. URL: https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2019-06/2010_Eastern_European_Central_Asian_Audit_English.pdf (дата обращения: 13.06.2020).
 - 41 Pietschmann P., Rauner M., Sipos W., Kersch-Schindl K. Osteoporosis: An age-related and gender-specific disease — A mini-review. *Gerontology.* 2009; 55(1): 3–12. <https://doi.org/10.1159/000166209> PMID: 18948685
 - 42 Khosla S., Melton L.J., Riggs B.L. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: Is a revision needed? *J Bone Miner Res.* 2011; 26(3): 441–51. <https://doi.org/10.1002/jbmr.262> PMID: 20928874
 - 43 Wijnands J. M., Boonen A., Dagnelie P.C., et al. The cross-sectional association between uric acid and atherosclerosis and the role of low-grade inflammation: The CODAM study. *Rheumatol. (United Kingdom).* 2014; 53(11): 2053–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu239> PMID: 24917566

- 44 Katz J.D., Walitt B. Rheumatic diseases in older adults. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44(3): XIII–XIV. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.05.001> PMID: 30001792
- 45 Szulc P., Bouxsein M.L., Compston J.E. Overview of osteoporosis: Epidemiology and clinical management. Nyon, Switzerland: International Osteoporosis Foundation. 2011: 65. https://www.researchgate.net/publication/313894090_Overview_of_osteoporosis_epidemiology_and_clinical_management (дата обращения: 13.06.2020).
- 46 Kaufman J. M., Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005; 26(6): 833–76. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0013> PMID: 15901667
- 47 Khosla S., Amin S., Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* 2008; 29(4): 441–64. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0002> PMID: 18451258
- 48 Kuroshima S., Kaku M., Ishimoto T., et al. A paradigm shift for bone quality in dentistry: A literature review. *J Prosthodont Res.* 2017; 61(4): 353–62. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2017.05.006> PMID: 28633987
- 49 Annweiler C., Montero-Odasso M., Schott A.M., et al. Fall prevention and vitamin D in the elderly: An overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil.* 2010; 7(1): 50. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-7-50> PMID: 20937091
- 50 Bird M.-L., Haber N.E., Batchelor F., et al. Vitamin D and parathyroid hormone are associated with gait instability and poor balance performance in mid-age to older aged women. *Gait Posture.* 2018; 59: 71–5. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.09.036> PMID: 29017107
- 51 Vandenbroucke A., Luyten F.P., Flamaing J., Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin. Interv. Aging.* 2017; 12: 1065–77. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131023> PMID: 28740372
- 52 Gielen E., Bergmann P., Bruyère O., et al. Osteoporosis in Frail Patients: A Consensus Paper of the Belgian Bone Club. *Calcif. Tissue Int.* 2017; 101(2): 111–31. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0266-3> PMID: 28324124
- 53 Tom S.E., Adachi J.D., Anderson F.A. Jr., et al. Frailty and fracture, disability, and falls: A multiple country study from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61(3): 327–34. <https://doi.org/10.1111/jgs.12146> PMID: 23351064
- 54 Reiss J., Iglseder B., Alzner R., et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients. *Z. Gerontol. Geriatr.* 2019; 52(7): 688–93. <https://doi.org/10.1007/s00391-019-01553-z> PMID: 31049683
- 55 Santos V.R.D., Christofaro D.G.D., Gomes I.C., et al. Relationship between obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, and bone mineral density in elderly subjects aged 80 years and over. *Rev. Bras. Ortop.* 2018; 53(3): 300–5. <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2017.05.010> PMID: 29892580
- 56 Ho-Pham L.T., Nguyen U.D.T., Nguyen T.V. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: A meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(1): 30–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3190> PMID: 24384013
- 57 Marwaha R.K., Garg M.K., Tandon N., et al. Relationship of body fat and its distribution with bone mineral density in Indian population. *J. Clin. Densitom.* 2013; 16(3): 353–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.08.074> PMID: 23910719
- 58 Liu P.Y., Ilich J.Z., Brummel-Smith K., Ghosh S. New insight into fat, muscle and bone relationship in women: determining the threshold at which body fat assumes negative relationship with bone mineral density. *Int. J. Prev. Med.* 2014; 5(11): 1452–63. PMID: 25538842
- 59 Kaji H. Linkage between muscle and bone: Common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2013; 16(3): 272–7. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835fe6a5> PMID: 23481148

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Тополянская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Svetlana V. Topolyanskaya, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Клинический случай / Clinical case

УДК [618.3-06:616.151.154]-06:618.714-005.1-084

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.36-42>

Особенности ведения родов при врожденном дефиците VII фактора свертывания крови: анализ клинических случаев

А.Ю. Буланов^{1,✉}, С.Е. Работинский¹, Е.Л. Буланова^{1,2}, И.Б. Симарова¹,
Т.С. Котомина¹, И.Ю. Сизова¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»
ул. Пехотная, д. 3, г. Москва, 123182, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Дефицит VII фактора свертывания крови (FVII) относится к редким геморрагическим диатезам, для которых не разработаны единые подходы к ведению беременности и родов. Представлен анализ гемостазиологической тактики при ведении четырех беременных с врожденной гипопроконвертиемией.

Описание случаев. У всех пациенток в анамнезе геморрагический синдром отсутствовал или был минимальным. В двух случаях диагноз был установлен в период настоящей беременности. Обеспечение гемостаза в период родоразрешения (двое родов самостоятельные, двое — кесарево сечение) осуществляли рекомбинантным активированным FVII (rFVIIa): в двух случаях однократно в дозе 15–30 мкг/кг, в одном двукратно с повторным введением через 12 ч, еще в одном использовали транексамовую кислоту. Геморрагических или тромботических осложнений не отмечено. Данные тромбоэластографии (ТЭГ) во время беременности не соответствовали выраженности гипопроконвертиемии: при активности FVII < 5% параметры ТЭГ указывали на гиперкоагуляцию.

Обсуждение. Имеется слабая корреляция между сниженной активностью FVII в плазме и выраженностью геморрагического синдрома. Решение о способе родоразрешения у пациенток с дефицитом FVII принимается по акушерским критериям. В большинстве случаев достаточно однократного введения rFVIIa в дозе 15–30 мкг/кг в начале родовой деятельности или перед выполнением кесарева сечения.

Ключевые слова: гипопроконвертиемия; дефицит VII фактора свертывания крови; роды; кесарево сечение; рекомбинантный активированный VII фактор свертывания; тромбоэластография

Рубрики MeSH:

БЕРЕМЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ФАКТОРА VII ДЕФИЦИТ — ОСЛОЖНЕНИЯ
ФАКТОРА VII ДЕФИЦИТ — ТЕРАПИЯ
ПОСЛЕРОДОВОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ — ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ
ПОСЛЕРОДОВОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ — ЭТИОЛОГИЯ

Для цитирования: Буланов А.Ю., Работинский С.Е., Буланова Е.Л., Симарова И.Б., Котомина Т.С., Сизова И.Ю. Особенности ведения родов при врожденном дефиците VII фактора свертывания крови: анализ клинических случаев. Сеченовский вестник. 2020; 11(4): 36–42. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.36-42>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Буланов Андрей Юльевич, д-р мед. наук, заведующий отделением Выездная реанимационная гематологическая бригада, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗ г. Москвы»

Адрес: ул. Пехотная, д. 3, г. Москва, 123182, Россия

Тел.: +7 (916) 656-01-76

E-mail: buldoc68@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 25.11.2020

Статья принята к печати: 10.12.2020

Дата публикации: 28.12.2020

The features of the mode of delivery in patients with congenital deficiency of coagulation factor VII: case reports

Andrey Yu. Bulanov^{1,✉}, Stanislav E. Rabotinsky¹, Ekaterina L. Bulanova^{1,2}, Irina B. Simarova¹, Tatiana S. Kotomina¹, Irina Yu. Sizova¹

¹ Moscow City Hospital No. 52

3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Congenital deficiency of clotting factor VII (FVII) — refers to rare hemorrhagic diatheses, for which no unified approaches to the management of pregnancy and childbirth have been developed. The analysis of hemostasiological management of four pregnant women with congenital hypoproconvertinemia is presented.

Cases reports. All patients had no or minimal history of hemorrhagic syndrome. In two cases, the diagnosis was made during the actual pregnancy. Provision of hemostasis during delivery (two — vaginal delivery, two — cesarean section) was carried out with recombinant activated FVII (rFVIIa): in two cases, once at a dose of 15–30 mcg/kg, in one twice with repeated administration after 12 hours, in another one tranexamic acid was used. There were no hemorrhagic or thrombotic complications. The thromboelastography (TEG) during pregnancy did not correspond to the severity of hypoproconvertinemia: at FVII activity < 5%, the TEG parameters indicated hypercoagulation.

Discussion. There is a weak correlation between the level of FVII activity in plasma and the severity of hemorrhagic syndrome. The decision on the mode of delivery in patients with FVII deficiency is made according to obstetric criteria. In most cases, a single administration of rFVIIa is sufficient at a dose of 15–30 mcg/kg at the beginning of labor or before performing a caesarean section.

Keywords: hypoproconvertinemia; coagulation factor VII deficiency; delivery; caesarean section; recombinant activated coagulation factor VII; thromboelastography

MeSH terms:

PREGNANCY COMPLICATIONS, HEMATOLOGIC

FACTOR VII DEFICIENCY — COMPLICATIONS

FACTOR VII DEFICIENCY — THERAPY

POSTPARTUM HEMORRHAGE — PREVENTION & CONTROL

POSTPARTUM HEMORRHAGE — ETIOLOGY

For citation: Bulanov A.Yu., Rabotinsky S.E., Bulanova E.L., Simarova I.B., Kotomina T.S., Sizova I.Yu. The features of the mode of delivery in patients with congenital deficiency of coagulation factor VII: case reports. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(4): 36–42. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.36-42>

CONTACT INFORMATION:

Bulanov Andrey Yul'evich, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Mobile resuscitation transfusion team, the 52nd Moscow City hospital

Address: 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russia

Tel.: +7 (916) 656-01-76

E-mail: buldoc68@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 25.11.2020

The article approved for publication: 10.12.2020

Date of publication: 28.12.2020

Список сокращений:

FVII — VII фактор свертывания крови

свертывания крови

rFVIIa — рекомбинантный активированный VII фактор

СЗП — свежемороженая плазма

Послеродовые кровотечения являются основной причиной материнской смертности [1]. Наличие врожденного геморрагического заболевания существенно повышает риск кровотечения в родах и в послеродовом периоде [2]. Уменьшить риск геморрагических осложнений, ассоциированных с родами у пациенток с наследственными коагулопатиями, позволяет целенаправленная заместительная гемостатическая терапия, выбор которой зависит от конкретной нозологической формы. От 3 до 5% геморрагических заболеваний составляют так называемые редкие геморрагические диатезы (врожденная афибриногемия, дефицит факторов протромбинового комплекса, дефицит фактора свертывания XIII, гипопроконтинемия и другие). Их низкая частота существенно затрудняет разработку единой тактики ведения беременности и родов у соответствующих пациенток [3]. Представителем редких геморрагических диатезов является гипопроконтинемия — наследственный дефицит VII фактора свертывания крови (FVII), частота которой составляет 1 на 500 тыс. населения [4]. Представлен анализ гемостазиологической тактики при ведении беременных с врожденной гипопроконтинемией.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Нами в период с 2016 по 2019 г. наблюдались четыре беременные в возрасте от 29 до 40 лет с дефицитом FVII. Основные клинические характеристики приведены в таблице.

Дефицит FVII диагностирован у двух пациенток в детском возрасте, у двух других — только во время беременности.

Геморрагический синдром в анамнезе, проявлявшийся кровоточивостью десен, меноррагиями, отмечен у трех женщин. Жизнеугрожающих кровотечений в анамнезе, в том числе во время ранее выполненных оперативных вмешательств (пластика грыжи — случай № 2) и инвазивных процедур (диагностическое выскабливание полости матки — случай № 4), наследственного геморрагического анамнеза не отмечала ни одна из пациенток. До родоразрешения заместительная гемостатическая терапия не проводилась.

Во время родов три женщины получили рекомбинантный активированный FVII (rFVIIa) в дозе 20 мкг/кг массы тела. Двум женщинам по акушерским показаниям было выполнено кесарево сечение, у других были самостоятельные роды.

Кровопотеря в родах не превышала физиологического объема и составила 200 и 250 мл при самостоятельных родах, 300 и 400 мл при оперативном родоразрешении. У всех пациенток в послеродовом периоде признаков кровоточивости не отмечено.

Для контроля гемостаза, помимо рутинных коагулологических тестов и оценки плазменной активности FVII, использовали тромбоэластографию (ТЭГ) на различных этапах ведения беременности и родов.

В качестве примера приведены тромбоэластограммы случая № 4, которые сопоставлены с результатами хронометрических тестов и плазменной активностью факторов свертывания (рис. 1).

Обращает на себя внимание несоответствие плазменной активности FVII и данных ТЭГ. Различия в показателях системы гемостаза между беременностью и периодом вне беременности по активности дефицитного фактора практически отсутствует в отличие от динамики интегрального теста.

Введение rFVIIa не привело к существенным изменениям ТЭГ. Более того, даже при выраженном дефиците FVII во время беременности параметры ТЭГ соответствовали гиперкоагуляции. Можно предположить, что имеются факторы, компенсирующие дефицит FVII. Вопрос о том, насколько эта компенсация работает в организме, остается открытым.

В описываемых наблюдениях заместительная гемостатическая терапия не проводилась только у одной пациентки 29 лет (случай № 2), у которой дефицит FVII был выявлен в 17-летнем возрасте и проявлялся обильными менструациями. Плазменная активность FVII за неделю до родов составила 10%, роды были срочные самостоятельные. Основанием для отказа от проведения заместительной терапии послужила гиперкоагуляция, выявленная по данным ТЭГ (рис. 2), и отсутствие геморрагического синдрома. Объем кровопотери во время родов не превышал физиологическую норму и составил 200 мл. Течение

Таблица. Основные клинические характеристики беременных с дефицитом FVII

Table. Basic clinical characteristics of pregnant women with FVII deficiency

№ п/п	Возраст, лет	Дебют заболевания		Геморрагический синдром	Активность FVII перед родоразрешением	Способ родоразрешения	Гемостатическая терапия перед родоразрешением
		возраст	активность FVII				
1	33	5 лет	1%	Меноррагии, кровоточивость десен	Нет данных	Оперативный	rFVIIa 2,4 мг
2	29	17 лет	5%	Меноррагии	10%	Через естественные родовые пути	Транексамовая кислота 1000 мг
3	34	34 года (37-я неделя гестации)	0,1%	Кровотечение при предыдущих родах	2,5%	Через естественные родовые пути	rFVIIa 2,4 + 2,4 мг через 12 ч
4	40	40 лет (38-я неделя гестации)	3,2%	Нет	3%	Оперативный	rFVIIa 2,4 мг

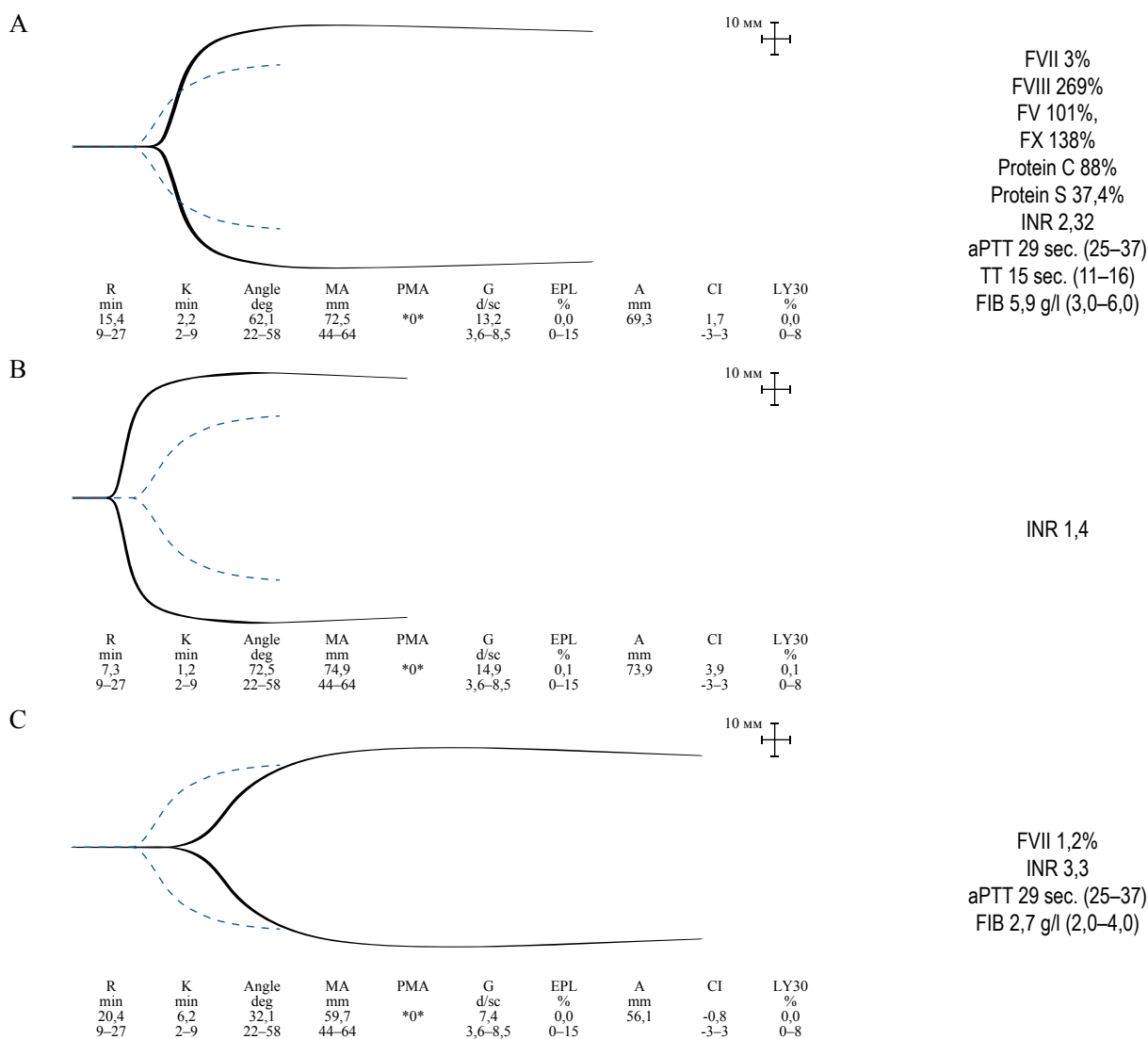


РИС. 1. Тромбоэластограммы (случай № 4). А — перед родоразрешением, В — после введения рекомбинантного активированного фактора FVII в дозе 2,4 мг, С — через 4 месяца после родоразрешения.

FIG 1. Thromboelastograms (Case No. 4). А — before delivery, В — after rFVIIa administration at a dose of 2.4 mg, С — 4 months after delivery.

Примечание. Сплошная линия — кривая пациентки Citrated native, пунктирная линия — средняя графическая норма; INR — International normalized ratio, международное нормализованное отношение; aPTT — activated partial thromboplastin time, активированное частичное тромбопластиновое время; TT — thrombin time, тромбиновое время; FIB — fibrinogen, фибриноген.

Note. The solid line is the patients Citrated native curve of the patient, the dashed line is the average normal curve.

послеродового периода не потребовало использования системных гемостатических средств.

У трех других беременных проводилось замещение дефицита FVII. Во всех случаях использовали rFVIIa — эптаког альфа [активированный] (препарат Коагил-VII®, АО «Генериум», Россия) в дозах 15–30 мкг/кг. В двух случаях (№ 1 и 4) было достаточно однократного введения rFVIIa в указанной дозе с рекомендацией повторного применения препарата при появлении признаков кровоточивости или развитии хирургического кровотечения.

В одном случае (№ 3) препарат был введен повторно через 12 ч в той же дозе, что на обеспечение

родоразрешения (2,4 мг), учитывая массивное кровотечение при предыдущих родах, хотя оно и было следствием анатомических причин.

Никому из пациенток медикаментозная тромбопрофилактика не назначалась. Геморрагических и тромботических осложнений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная гипопроконвертинемия относится к редким геморрагическим диатезам [4]. Клинические проявления этого заболевания гетерогенны по тяжести геморрагических проявлений: от жизнеопасных кровотечений и кровоизлияний

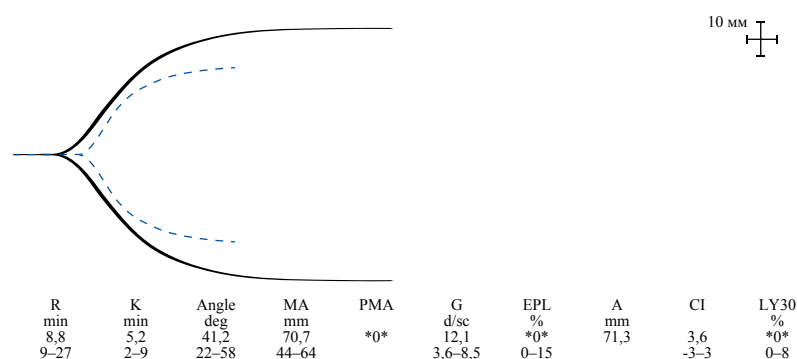


РИС. 2. Тромбоэластограмма (случай № 2) перед родоразрешением.

FIG 2. Thromboelastograma (Case No. 2) before delivery.

Примечание. Сплошная линия — кривая пациентки Citrated native, пунктирная линия — средняя графическая норма.

Note. The solid line is the Citrated native curve of the patient, the dashed line is the average normal curve.

до минимальных геморрагических эпизодов. Из всех врожденных геморрагических заболеваний дефицит FVII составляет 0,5–1%. Частота наблюдения беременных с данной патологией в клинической практике еще меньше. Самый большой по охвату пациенток с гипопроконвертинемией обзор литературы, анализирующий исходы беременности, включает 94 родов у 62 женщин за более чем полувековой период — с 1953 по 2011 г. [5].

Первые три из описанных нами беременных с гипопроконвертинемией попали под наблюдение в течение одного года. Двум из включенных в настоящую работу пациенткам диагноз дефицита FVII был установлен только в конце III триместра текущей беременности. Аналогичная ситуация была описана и исследователями из Великобритании, согласно данным которых врожденный дефицит FVII был выявлен у 3 из 7 женщин исключительно во время беременности [4].

У представленных нами пациенток ранее выполненные оперативные вмешательства и инвазивные процедуры не сопровождались кровоточивостью, которая могла бы послужить поводом к диагностике состояния системы гемостаза.

В ряде работ [6, 7] отмечена слабая корреляция между сниженной активностью FVII в плазме и выраженностью геморрагического синдрома. L. Baumann Kreuziger и соавт. [5] установили, что геморрагический синдром был лишь у 68% пациентов с гипопроконвертинемией и не зависел от плазменной активности FVII. Эти факты дают основание усомниться в клинической значимости существующих классификаций гипопроконвертинемии в зависимости от плазменной активности FVII. Наиболее распространена классификация, предложенная Международной ассоциацией по тромбозу и гемостазу (The International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), согласно которой тяжелая форма характеризуется снижением активности FVII менее 10% и высоким риском больших спонтанных

кровотечений и кровоизлияний; средней тяжести — активностью фактора 10–20% с риском небольших спонтанных или спровоцированных кровотечений, легкая форма — активностью фактора 20–50% с отсутствием клинических проявлений [8].

В большинстве случаев наличие геморрагического заболевания не является фактором, определяющим способ родоразрешения [9]. Выбор между самостоятельными родами или кесаревым сечением осуществляется исходя из акушерской ситуации и/или сопутствующей патологии другого рода. Не является исключением и гипопроконвертинемия. Решение о способе родоразрешения принимается по акушерским критериям, при этом выбор оперативного варианта определяет дополнительные требования к обеспечению системного гемостаза.

Согласно принятым рекомендациям¹, всем женщинам с плазменной активностью FVII менее 20% показано проведение заместительной гемостатической терапии с началом родовой деятельности или перед выполнением кесарева сечения с продолжительностью не менее чем трое суток. Тем не менее L. Baumann Kreuziger и соавт. [5] подвергают сомнению данный постулат. Авторы не выявили разницы в развитии послеродовых кровотечений между женщинами с гипопроконвертинемией, которым проводилась гемостатическая терапия в родах и без проведения таковой, вне зависимости от активности FVII или метода родоразрешения, хотя медиана активности FVII в плазме составляла всего 5,5 %.

Следует обсудить еще один аспект заместительной гемостатической терапии. Это — повышение риска тромботических осложнений, что особенно актуально с учетом собственных рисков тромботических осложнений, связанных с беременностью. Геморрагический диатез не защищает от развития тромботических

¹ Клинические рекомендации. Редкие коагулопатии: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X. Национальное гематологическое общество. Национальное общество детских гематологов и онкологов 2018.

осложнений. При проведении гемостатической терапии послеоперационные тромбозы и тромбоэмболии не являются редкостью у пациентов с гемофилией А [10], а страдающие болезнью Виллебранда при заместительной гемостатической терапии склонны скорее к тромботическим осложнениям, чем к кровотечениям [11]. Данных о частоте тромботических осложнений в период беременности у женщин с гипопроконвертиемией в литературе нет, тем не менее в целом в популяции тромбозы при гипопроконвертиемии встречаются у 3–4% больных, в том числе при тяжелой форме заболевания [12, 13]. Это накладывает определенные ограничения на интенсивность проводимой гемостатической терапии. Оригинальный вариант решения проблемы был предложен J.F. Comes и соавт. [14]. Они для обеспечения кесарева сечения у 27-летней пациентки с геморрагическим анамнезом использовали rFVIIa в дозе 20 мкг/кг, который вводили за 30 мин до операции и далее — каждые 3 ч в течение 2 суток, проводя одновременно тромбопрофилактику эноксапарином по 40 мг/сут в течение 5 сут после родоразрешения.

Другой подход избрали S.M.A. Zaidi и соавт. [15], которые для контроля за проводимой гемостатической терапией использовали ТЭГ, что позволило им соблюсти баланс между эффективным гемостазом и уменьшением риска тромботических осложнений. В то же время отношение к ТЭГ как методу мониторинга гемостатической терапии у пациентов с гипопроконвертиемией неоднозначно. В исследовании скандинавских авторов [16] не установлено корреляции между результатами ТЭГ и клиническими проявлениями кровоточивости при дефиците FVII. Впрочем, как и не установлено связи между результатами теста генерации тромбина и клиникой в той же работе, активностью FVII и клиникой в обсуждаемых ранее публикациях.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Ю. Буланов внес существенный вклад в разработку концепции статьи. С.Е. Работинский, Е.Л. Буланова, И.Б. Симарова, Т.С. Котомина, И.Ю. Сизова внесли вклад в разработку концепции статьи, подготовили текст, принимали участие в лечении пациенток. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Oyelese Y., Ananth C.V. Postpartum haemorrhage: epidemiology, risk factors and causes. *Clin Obst Gynaecol.* 2019; 32 (3): 147–156. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181cc406d> PMID: 20142652
- 2 Hawke L., Grabell J., Sim W., et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia.* 2016; 22(6): 906–11. <https://doi.org/10.1111/hae.13067> PMID: 27704714
- 3 Kadir R., Chi C., Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia.* 2009; 15(5): 990–1005. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.01984.x> PMID: 19298378
- 4 Kulkarni A.A., Lee C.A., Kadir R.A. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia.* 2006; 12(4):

В литературе упоминается несколько вариантов замещения дефицита FVII при родоразрешении: свежезамороженная плазма (СЗП), плазматический концентрат FVII и rFVIIa, возможно сочетанное использование СЗП с плазматическим FVII или rFVIIa. Нет работ, в которых бы сравнивалась эффективность того или иного метода лечения, но можно отметить, что публикации случаев с использованием плазмы или плазматического FVII относятся к периоду до 2011 г., а в последние годы чаще используется rFVIIa [5]. Этот способ гемостатической терапии был выбран и в описанных нами клинических наблюдениях. В литературе нет единого мнения о кратности введения rFVIIa. В ряде работ [5, 12] рекомендуется: либо повторно вводить препарат в течение 2–3 суток, либо ограничиться однократным введением при отсутствии геморрагических проявлений. Последняя тактика и была избрана в анализируемых случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, родоразрешение, в особенности оперативное, у пациенток с выраженным дефицитом FVII (плазменная активность менее 10%) требует проведения заместительной гемостатической терапии, препаратом выбора является rFVIIa. В большинстве случаев достаточно однократного введения rFVIIa в дозе 15–30 мкг/кг в начале родовой деятельности или перед выполнением кесарева сечения. Повторное введение rFVIIa показано при развитии кровотечения или наличии спонтанной кровоточивости. Необходимо установить причины любого удлинения хронометрических показателей коагулограммы, выявленного во время беременности. При наличии в анамнезе у беременной сведений о геморрагическом заболевании необходимо выполнить все диагностические мероприятия, чтобы к моменту родоразрешения был установлен точный диагноз.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrey Yu. Bulanov made a significant contribution to the development of the concept of the article. Stanislav E. Rabotinsky, Ekaterina L. Bulanova, Irina B. Simarova, Tatiana S. Kotomina, and Irina Yu. Sizova contributed to the development of the concept of the article, wrote the text and took part in the treatment of the patient. All authors approved the final version of the publication.

413–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01287.x> PMID: 16834763

- 5 Baumann Kreuziger L.M.B., Colleen T., Morton C.T., Reding M.T. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia.* 2013; 19(6): 827–32. <https://doi.org/10.1111/hae.12167> PMID: 23607277
- 6 Sevenet P.O., Kaczor D.A., Depasse F. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23(7): 703–10. <https://doi.org/10.1177/1076029616670257> PMID: 27701084
- 7 Lapcorella M., Mariani G. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia.*

- 2008; 14(6): 1170–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01844.x> PMID: 19141157
- 8 Jain Sh., Donkin J., Frey M.-J., Peltier S., et al. Cooper Phenotypic variability in congenital FVII deficiency follows the ISTH-SSC severity classification guidelines: a review with illustrative examples from the clinic J Blood Med. 2018; 9: 211–8. <https://doi.org/10.2147/JBM.S157633> PMID: 30510462
 - 9 Subbaiah M., Kumar S., Roy K.K., et al. Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289(2): 269–73. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2958-x> PMID: 23852640
 - 10 Hermans C., Hammer F., Lobet S., Lambert C. Subclinical deep venous thrombosis observed in 10% of hemophilic patients undergoing major orthopedic surgery. J. Thromb. Haemost. 2010; 8(5): 1138–40. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03829.x> PMID: 20180819
 - 11 Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. Anti-thrombotic prophylaxis in patients with von Willebrand disease undergoing major surgery: when is it necessary? J. Thromb. Thrombolysis. 2009; 28: 215–9. <https://doi.org/10.1007/s11239-008-0253-7> PMID: 18704643
 - 12 Ramdass S.K., Loh K.P., Howard L.M. Thrombosis in a bleeding disorder: case of thromboembolism in factor VII deficiency. Clin Case Rep. 2017; 5(3): 277–9. <https://doi.org/10.1002/ccr3.836> PMID: 28265390
 - 13 Mariani G., Herrman F.H., Schulman S., et al. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. J Thromb Haemost 2003; 1: 2153–8. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00395.x> PMID: 14521598
 - 14 Comes J.F., Devignes J., Thiebaugeorges O. Prophylactic use of a recombinant activated factor VII in delivery haemorrhage by caesarean in a woman with major factor VII deficiency: a case report. Ann Biol Clin. 2011; 69(6): 713–9. <https://doi.org/10.1684/abc.2011.0623> PMID: 2213573
 - 15 Zaidi S.M.A., Qureshi R.N., Adil S.N. Factor VII deficiency and pregnancy: A case report and review of literature. J Pak Med Assoc. 2010; 60(2): 136–8. PMID: 20209704
 - 16 Tran H.T., Tjønnfjord G.E., Holme P.A. Use of thromboelastography and thrombin generation assay to predict clinical phenotype in patients with severe FVII deficiency. Haemophilia. 2014; 20(1): 141–6. <https://doi.org/10.1111/hae.12256> PMID: 23992369

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Буланов Андрей Юльевич , д-р мед. наук, заведующий отделением Выездная реанимационная гематологическая бригада, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6999-8145>

Работинский Станислав Евгеньевич, врач отделения Выездная реанимационная гематологическая бригада ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6404-4107>

Буланова Екатерина Львовна, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); врач отделения Выездная реанимационная гематологическая бригада ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8909-6592>

Симарова Ирина Борисовна, врач отделения Выездная реанимационная гематологическая бригада ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9042-3917>

Котомина Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук, заведующая родильным блоком филиала ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5660-2380>

Сизова Ирина Юрьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением анестезиологии и реаниматологии филиала ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8899-5724>

Andrey Yu Bulanov , Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Mobile resuscitation transfusion team, the 52nd Moscow City hospital.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6999-8145>

Stanislav E. Rabotinsky, doctor of the Mobile resuscitation transfusion team, the 52nd Moscow City hospital.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6404-4107>

Ekaterina L. Bulanova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); doctor of the Mobile resuscitation transfusion team, the 52nd Moscow City hospital.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8909-6592>

Irina B. Simarova, doctor of the Mobile resuscitation transfusion team, the 52nd Moscow City hospital.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9042-3917>

Tatiana S. Kotomina, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Maternity Department, branch of 52th Moscow City hospital.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5660-2380>

Irina Yu. Sizova, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, branch of 52th Moscow City hospital.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8899-5724>

Клинический случай / Clinical case

УДК 618.14-006.66-033.2-031:616.831

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.43-49>

Метастаз светлоклеточной аденокарциномы тела матки в мозжечке

Н.В. Севян^{1,2}, Ю.А. Цыбульская^{1,✉}, В.Б. Карахан², А.Х. Бекашев², Е.В. Прозоренко^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115478, Россия

Аннотация

Церебральные метастазы светлоклеточной карциномы тела матки встречаются крайне редко и ассоциированы с плохим прогнозом.

Описание случая. Представлен случай метастазирования в мозжечок у 55-летней пациентки с аденокарциномой матки. Диагноз рак тела матки T2N1M1, стадия IV был установлен в 2016 г. Проведена экстирпация матки с придатками, с лимфодиссекцией; лучевая и химиотерапия. В 2018 г. у пациентки появилась неврологическая симптоматика. При магнитно-резонансной томографии отмечена опухоль в задней черепной ямке. Без прогрессирования по другим органам и в области первичного очага. Проведена резекция опухоли. Гистология: церебральный метастаз светлоклеточной аденокарциномы тела матки. Проводилась лучевая и противоопухолевая лекарственная терапия. Неврологическая симптоматика у пациентки регрессировала. В дальнейшем зафиксирован полный ответ на проведенное лечение.

Обсуждение. Наш случай иллюстрирует редкое метастазирование светлоклеточной аденокарциномы тела матки. Церебральные метастазы при аденокарциноме матки не имеют специфических лучевых признаков. Лечение таких пациентов должно строиться на сочетании комбинированного и комплексного подходов, что позволяет увеличить продолжительность жизни. Продолжительность жизни нашей пациентки на момент контрольного обследования составила 29 месяцев.

Ключевые слова: церебральные метастазы; матка; аденокарцинома светлоклеточная; метастазы в мозжечке; головной мозг

Рубрики MeSH:

ЧЕЛОВЕК

ЖЕНСКИЙ

МАТКИ НОВООБРАЗОВАНИЯ — ДИАГНОСТИКА

МАТКИ НОВООБРАЗОВАНИЯ — ОСЛОЖНЕНИЯ

АДЕНОКАРЦИНОМА СВЕТОКЛЕТОЧНАЯ — ДИАГНОСТИКА

АДЕНОКАРЦИНОМА СВЕТОКЛЕТОЧНАЯ — ОСЛОЖНЕНИЯ

МОЗГА ГОЛОВНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ — ВТОРИЧНЫЙ

МОЗГА ГОЛОВНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ — ДИАГНОСТИКА

МОЗГА ГОЛОВНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ — ТЕРАПИЯ

Для цитирования: Севян Н.В., Цыбульская Ю.А., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Прозоренко Е.В. Метастаз светлоклеточной аденокарциномы тела матки в мозжечке. Сеченовский вестник. 2020; 11(4): 43–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.43-49>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Цыбульская Юлия Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (968) 590-08-37

E-mail: zena2004@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 26.07.2020

Статья принята к печати: 22.09.2020

Дата публикации: 28.12.2020

Metastasis of clear cell adenocarcinoma of the uterine corpus to the cerebellum

Nadezhda V. Sevyan^{1,2}, Yulia A. Tsybul'skaya^{1,✉}, Vladislav B. Karakhan², Ali Kh. Bekyashev²,
Evgeniy V. Prozorenko^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology

23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Brain metastases from clear cell uterine carcinoma are extremely rare and are associated with a poor prognosis.

Case report. A case of metastasis to the cerebellum in a 55-year-old patient with uterine adenocarcinoma is presented. The diagnosis of uterine cancer T2N1M1, stage IV was established in 2016. Extirpation of the uterus, lymph node dissection, radiation and chemotherapy were performed. In 2018, the patient developed neurological symptoms. On MRI scan a tumor in the posterior cranial fossa was found. Without progression in other organs and the area of the primary focus. The tumor was resected. Histology: brain metastasis from clear cell uterine adenocarcinoma. Radiation and chemotherapy were performed. The patient's neurological symptoms regressed. In the future, a complete response to the treatment was recorded.

Discussion. Our case illustrates a rare metastasis from clear cell uterine adenocarcinoma. Brain metastases from uterine adenocarcinoma do not have a specific radiographic feature. Management of such patients should include a combined treatment, which can increase life expectancy. The life expectancy of our patient at the time of the control examination was 29 months.

Keywords: brain metastasis; uterine; clear cell adenocarcinoma; metastases to the cerebellum; brain

MeSH terms:

HUMAN

FEMALE

UTERINE NEOPLASMS — DIAGNOSIS

UTERINE NEOPLASMS — COMPLICATIONS

ADENOCARCINOMA, CLEAR CELL — DIAGNOSIS

ADENOCARCINOMA, CLEAR CELL — COMPLICATIONS

BRAIN NEOPLASMS — SECONDARY

BRAIN NEOPLASMS — DIAGNOSIS

BRAIN NEOPLASMS — THERAPY

For citation: Sevyan N.V., Tsybul'skaya Yu.A., Karakhan V.B., Bekyashev A.Kh., Prozorenko E.V. Metastasis of clear cell adenocarcinoma of the uterine corpus to the cerebellum. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(4): 43–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.43-49>

CONTACT INFORMATION:

Tsybul'skaya Yulia Alexandrovna, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Radiation Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (968) 590-08-37

E-mail: zena2004@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 26.07.2020

The article approved for publication: 22.09.2020

Date of publication: 28.12.2020

Список сокращений:

Гр — Грэй, единица поглощенной дозы ионизирующего излучения

ИГХ — иммуногистохимическое исследование

КТ — компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РОД — разовая доза облучения

СОД — суммарная доза облучения

Злокачественные опухоли женских половых органов (в том числе светлоклеточная аденокарцинома тела матки) редко метастазируют в головной мозг. Основной путь распространения опухолевых клеток при раке тела матки — гематогенный, поэтому наиболее часто вторичные очаги локализуются у таких пациентов в печени и легких. Церебральные метастазы при раке эндометрия по данным Piura E., Piura B. [1] составляют 0,6%. Другие авторы также считают, что это крайне редкая локализация отдаленных метастазов, которая наблюдается у 0,3–1,4% пациентов [2–5].

При поражении головного мозга метастазы рака эндометрия, как правило, развиваются в больших полушариях в связи с распространением по терминальным ветвям средней мозговой артерии. Инвазия структур задней черепной ямки (например, мозжечка) при данной патологии отмечается крайне редко и может возникнуть при распространении по внутримозговым венам через венозные сплетения Батсона [1].

Церебральное метастазирование при раке эндометрия ассоциировано с плохим прогнозом, выживаемость составляет не более 2–3 месяцев. Наличие метастатических опухолей в головном мозге, которые вызывают неврологическую симптоматику, является показанием для проведения хирургического лечения. Удаление церебральных метастазов рака эндометрия и последующие химиотерапия и лучевая терапия увеличивают медиану выживаемости и улучшают качество жизни. По данным Uccella S. и соавт. [3], выживаемость группы пациенток, получавших только химиотерапию, составляет 3,5–6,5 мес., в то время как применение комплексного или комбинированного лечения увеличивает продолжительность жизни до 24 месяцев и более.

По данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», за период с 1990 по 2020 год из 2563 пациентов с метастазами центральной нервной системы только у 19 (0,74%) они были обусловлены раком эндометрия (данные не опубликованы). В трех случаях это были метастазы светлоклеточной аденокарциномы матки. У одной пациентки метастазы в головном мозге были единственным проявлением болезни на момент прогрессирования заболевания.

Из-за редкости патологии отсутствуют крупные клинические исследования, в которые были бы включены больные с церебральными метастазами рака тела матки, поэтому обсуждение подходов к лечению данной патологии остается актуальным.

Приводим пример комбинированного лечения пациентки со светлоклеточной аденокарциномой тела матки и метастазами в головном мозге.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Женщине 52 лет на основании данных ультразвукового исследования малого таза, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием установлен диагноз: рак тела матки T2N1M1, стадия IV, множественные метастазы в подвздошных, парааортальных лимфатических узлах, затылочной кости, левых подвздошной и седалищной костях, телах позвонков Th7, Th8, очаг литического характера по задней дужке тела Th12 справа с переходом на остистый, правый поперечный отросток и ребро.

В связи с тем что рак тела матки редко метастазирует в кости, для исключения другого первичного опухолевого источника проведена биопсия очага из левой подвздошной кости. Гистологическое заключение — аденокарцинома; иммуногистохимическое исследование (ИГХ): в опухолевых клетках определялась экспрессия цитокератина 7, опухолевого протеина p53, PAX-8 (Paired-box gene 8), рецепторы эстрогенов — 7 баллов, рецепторы прогестерона — 0 баллов, реакция на Her2/neu (human epidermal growth factor 2) «3+»; не определялась экспрессия кальретицина, виллина, виментина, маммоглобина и GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein-15), CA 125 (cancer antigen 125), ядерная экспрессия TTF-1 (thyroid transcription factor 1), WT-1 (Wilms' tumor suppressor 1); индекс пролиферации опухолевых клеток (индекс мечения Ki-67) — 25%. Заключение: с учетом морфологического строения и характера экспрессии маркеров (ядерная экспрессия PAX-8) больше данных за метастаз светлоклеточной аденокарциномы тела матки.

21.03.2016 г. проведена экстирпация матки с придатками, с тазовой и поясничной лимфодиссекцией. Гистологическое заключение: светлоклеточная аденокарцинома эндометрия.

После консультации радиолога на втором этапе выполнен первый курс лучевой терапии на область седалищной кости и малого таза: разовая очаговая доза (РОД) составила 3 Грэй (Гр), суммарная очаговая доза (СОД) — 30 Гр.

На третьем этапе химиотерапевтом на основании данных ИГХ с учетом положительного Her2 статуса назначена гормонотерапия: летрозол 2,5 мг 1 раз в сутки.

В июне 2016 года по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) отмечена положительная динамика в области седалищной кости слева и малого таза, где проводилась лучевая терапия, отсутствие динамики в лимфоузлах, появление двух новых метастазов в костях (затылочная и правая подвздошная кости).

С июня по сентябрь 2016 года проводилась терапия трастузумабом 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели, летрозолом 2,5 мг внутрь ежедневно, бисфосфонатами — золедроновая кислота 4 мг внутривенно 1 раз в 3–4 недели [6].

В июне 2016 года проведена лучевая терапия на левую боковую дужку C1 с переходом на затылочную кость: РОД — 9 Гр, СОД — 27 Гр, на очаг

в правой подвздошной кости: РОД — 24 Гр, повторная стереотаксическая радиотерапия левой седалищной кости (метастаз с мягкотканым компонентом), РОД — 16 Гр.

В июне 2018 года (возраст 55 лет) появились жалобы на нарушение координации движений, головную боль. Госпитализирована в нейрохирургическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина».

Общее состояние: относительно удовлетворительное, оценка по шкале Карновского 70%, по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) — 2 балла. Неврологический статус: умеренно выраженная общемозговая симптоматика в виде головных болей, мозжечковые функции: атаксия туловищная, координационные пробы выполняет с промахиванием с двух сторон. В остальном — без особенностей.

При обследовании по другим органам и в области первичного очага без признаков экстракраниального прогрессирования процесса.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 15.06.2018 г. выявлено прогрессирование заболевания: солитарный метастаз в мозжечке (рис. 1).

По решению медицинского консилиума с участием радиологов, химиотерапевтов и нейрохирургов принято решение о проведении в первую очередь хирургического лечения: удаления метастаза из правой гемисферы мозжечка.

20.06.2018 г. проведено хирургическое лечение: краниотомия, микрохирургическое удаление метастаза из правой гемисферы мозжечка с применением стереотаксического наведения и интраоперационной навигации. Гистологическое заключение: церебральный метастаз светлоклеточной аденокарциномы тела матки. После хирургического лечения состояние пациентки улучшилось, регрессировали неврологические симптомы. Данные КТ головного мозга представлены на рисунке 2.

С июля 2018 года продолжена противоопухолевая лекарственная терапия по схеме: лапатиниб 1500 мг внутрь один раз в сутки, летрозол 2,5 мг внутрь один раз в сутки, золедроновая кислота 4 мг внутривенно один раз в 3 недели.

По данным ПЭТ-КТ всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой от 24.09.2019 г., 05.12.2019 г. и 18.05.2020 г. зафиксирован полный ответ на проведенное лечение: отсутствие рецидива первичного очага и метастазов в костях и головном мозге. В мае 2020 г. лечение завершено.

На момент контрольного обследования в мае 2020 года жалоб не предъявляет. Общее состояние относительно удовлетворительное. Оценка по шкале Карновского 90%, по шкале ECOG — 1 балл. Неврологический статус: без особенностей.

При МРТ головного мозга с контрастным усилением от 13.11.2020 г. (рис. 3) в правой гемисфере



РИС. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием (до операции: 15.06.2018)

FIG. 1. Brain magnetic resonance imaging with intravenous contrast (before the operation: 15.06.2018)

Примечание. Аксиальная плоскость T1ВИ: в правой гемисфере и черве мозжечка определяется васкуляризованное образование размерами 35×25 мм, гетерогенно накапливающее контрастный препарат, с перифокальным отеком, масс-эффектом (стрелка).

Note. Axial T1 WI: a vascularized tumor was determined in the right hemisphere and the cerebellar worm, 35×25 mm, heterogeneously accumulating a contrast agent, with perifocal edema, mass effect (arrow).

мозжечка в области хирургического вмешательства сохраняется послеоперационная полость без признаков накопления контрастного препарата. Данных за рецидив не получено.

Продолжительность жизни пациентки без экстра- и интракраниальных метастазов после диагностики церебрального метастаза на момент контрольного исследования в ноябре 2020 г. составила 29 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении представлен случай солитарного метастаза светлоклеточной аденокарциномы тела матки в задней черепной ямке, что крайне редко отмечается при данном виде первичных «нейрофобных» опухолей.

Поражение головного мозга при этом может быть без метастазов в других органах и системах. Рак тела матки является «нейрофобным», поэтому в протоколы наблюдения за пациентками с карциномой эндометрия исследования головного мозга не включены. Появление неврологической симптоматики у нашей пациентки стало основанием для выполнения МРТ головного мозга, которое выявило метастаз в мозжечке.

По данным Piura E., Piura B. [1], не отмечено влияния рецидива в области первичного очага на риск метастазирования рака эндометрия в головной мозг. Наш опыт не противоречит данным мировой литературы, у пациентки не было рецидива в области первичного очага, но произошло распространение опухолевого процесса с вовлечением костных структур и головного мозга.

Церебральные метастазы при аденокарциноме матки могут быть солитарными или множественными, без каких-либо специфических признаков при КТ или МРТ. При стандартных методах нейровизуализации не определены специфические признаки церебральных метастазов рака тела матки [3–5].

По нашим данным, метастазы рака матки имеют солидную структуру, неравномерно накапливают контрастный препарат, окружены отеком, как и метастазы при других первичных опухолях [7].

Основной задачей лучевых диагностов при обследовании пациенток с раком тела матки и подозрении на поражение центральной нервной системы является исключение опухолевого поражения и выявление множественного метастазирования.

Еще одной особенностью представленного случая служит метастатическое поражение костей



РИС. 2. Компьютерная томография головного мозга без внутривенного контрастирования (первые сутки после тотальной резекции опухоли: 21.06.2018)

FIG. 2. Brain computed tomography without intravenous contrast (first day after total tumor resection: 21.06.2018)

Примечание. Послеоперационные изменения в задней черепной ямке (стрелки).

Note. Postoperative changes in the posterior cranial fossa (arrows).



РИС. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием, аксиальная плоскость (через 29 мес. после тотальной резекции опухоли: 13.11.2020)

FIG. 3. Brain magnetic resonance imaging with intravenous contrast, axial plane (29 months after total resection of the tumor: 13.11.2020)

Примечание. Рецидива не выявлено. Послеоперационные изменения в задней черепной ямке (стрелка).

Note. No recurrence was detected. Postoperative changes in the posterior cranial fossa (arrow).

и головного мозга, что не характерно для светлоклеточной аденокарциномы тела матки.

Проводилось комплексное лечение с применением хирургического, химиотерапевтического методов, а также лучевой терапии. Проведенная на предоперационном этапе биопсия и ИГХ позволили выполнить более детальное исследование структуры опухолевой ткани и расширить методы противоопухолевой лекарственной терапии, в том числе подключить гормонотерапию.

В настоящее время отдается предпочтение такому конкретизированному подходу, сформированному на основании современных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, поскольку это позволяет увеличить продолжительность жизни. Продолжительность жизни нашей пациентки на момент контрольного обследования составила 29 месяцев, что коррелирует с результатами авторов,

которые также отдавали предпочтение комбинированному или комплексному лечению.

Пятилетний порог выживаемости у нашей пациентки не пройден, ведется дальнейшее наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо помнить о редком метастазировании в головной мозг нейрофибробных опухолей, в том числе после их радикального лечения и отсутствия местного рецидива. Наличие неврологической симптоматики у пациенток с аденокарциномой матки является показанием для проведения МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для исключения церебральных метастазов. Комбинированное лечение с включением схемы лечения гормонотерапии, подобранной на основании положительного Her2 статуса, позволило добиться выживаемости более 24 месяцев.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Севян внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст и согласна принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Ю.А. Цыбульская проводила компьютерную томографию и предоставила изображения и их описание для статьи, подготовила часть текста статьи. В.Б. Карахан, А.Х. Бекяшев, Е.В. Прозоренко осуществляли наблюдение и лечение пациентки и внесли существенный вклад в написание статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nadezhda V. Sevyan developed the concept of the article, wrote the text, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Yulia A. Tsybul'skaya made radiographic investigations and provided CT images and their descriptions, wrote some parts of the manuscript. Vladislav B. Karakhan, Ali Kh. Bekyashev, Evgeniy V. Prozorenko carried out treatment and follow-up of the patient, made a significant contribution to the writing of the article. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piura E, Piura B. Brain metastases from endometrial carcinoma. *ISRN Oncol.* 2012; 2012: 5817493. <https://doi.org/10.5402/2012/581749> PMID: 22523707
2. Divine L.M., Kizer N.T., Hagemann A.R., et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patient with gynecologic malignancies metastatic to the brain. *Gynecol. Oncol.* 2016; 142(1): 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.030> PMID: 27117923
3. Uccella S., Morris J.M., Multinuc F., et al. Primary brain metastases of endometrial cancer: A report of 18 cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2016; 142 (1): 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.013> PMID: 27095189
4. Cybulska P., Stasenko M., Alter R., et al. Brain metastases in patients with low-grade endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology Reports* 2018; 26: 87–90. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.10.010> PMID: 30426061
5. Moroney M.R., Wheeler L.J., Corr B.R. Clinical presentation of brain metastases from endometrial carcinoma: A case series. *Gynecologic Oncology Reports* 2019; 28: 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.03.004> PMID: 30963086
6. Снеговой А. В., Багрова С. Г., Болотина Л. В. и др. Профилактика и лечение патологии костной ткани остеомодифицирующими агентами (ОМА) при злокачественных новообразованиях. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s2-390-393>. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/34.pdf> (дата обращения: 06.06.2016).
1. Piura E, Piura B. Brain metastases from endometrial carcinoma. *ISRN Oncol.* 2012; 2012: 5817493. <https://doi.org/10.5402/2012/581749> PMID: 22523707
2. Divine L.M., Kizer N.T., Hagemann A.R., et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patient with gynecologic malignancies metastatic to the brain. *Gynecol. Oncol.* 2016; 142(1): 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.030> PMID: 27117923
3. Uccella S., Morris J.M., Multinuc F., et al. Primary brain metastases of endometrial cancer: A report of 18 cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2016; 142 (1): 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.013> PMID: 27095189
4. Cybulska P., Stasenko M., Alter R., et al. Brain metastases in patients with low-grade endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology Reports* 2018; 26: 87–90. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.10.010> PMID: 30426061
5. Moroney M.R., Wheeler L.J., Corr B.R. Clinical presentation of brain metastases from endometrial carcinoma: A case series. *Gynecologic Oncology Reports* 2019; 28: 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.03.004> PMID: 30963086
6. Snegovoi A. V., Bagrova S. G., Bolotina L. V. et al. Profilaktika i lechenie patologii kostnoi tkani osteomodifitsiruyushchimi agentami (OMA) pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh. [Prevention and treatment of bone tissue pathology with osteomodifying agents (OMA) in malignant neoplasms] (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s2-390-393>. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/34.pdf> (assessed date: 06.06.2016).

7 Севян Н.В., Карахан В.Б., Цыбульская Ю.А., Бондаренко Ю.В. Церебральные метастазы рака эндометрия. Диагностические и нейрохирургические аспекты. Опухоли женской репродуктивной системы. 2013; (1–2): 72–82. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-72-82>

7 Sevyan N.V., Karakhan V.B., Tsybul'skaya Yu.A., Bondarenko Yu.V. Tserebral'nye metastazy raka ehndometriya. Diagnosticheskie i neirokhirurgicheskie aspekty. [Cerebral metastases of endometrial carcinoma. Diagnostic and neurosurgical aspects]. Tumors of female reproductive system. 2013; (1–2): 72–82 (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-72-82>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Севян Надежда Вагаршаковна, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>

Nadezhda V. Sevyan, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>

Цыбульская Юлия Александровна✉, канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8433-4029>

Yulia A. Tsybul'skaya✉, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Radiation Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8433-4029>

Карахан Владислав Борисович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник нейрохирургического (нейроонкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>

Vladislav B. Karakhan, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher, Department of Neurosurgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>

Бекашев Али Хасьянович, д-р мед. наук, профессор, заведующий нейрохирургическим (нейроонкологическим) отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>

Ali Kh. Bekyashev, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, a Head of Neurosurgery Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>

Прозоренко Евгений Владимирович, канд. мед. наук, ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>

Evgeniy V. Prozorenko, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Шкала «Коморбидный пациент» как инструмент врача общей практики для повышения приверженности к лечению пациентов, проживающих в сельской местности

Т.Е. Морозова¹, Т.С. Попова^{1,2}, Е.А. Барабанова^{1,✉}, Е.О. Самохина¹
¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия
²Клиника ООО «Первый доктор»
Северный бульвар, д. 7-б, г. Москва, 127566, Россия

Аннотация

Цель. Разработать наглядное пособие «Шкала «Коморбидный пациент» и оценить эффективность его применения в процессе динамического наблюдения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в амбулаторной практике.

Материалы и методы. В ходе ретроспективного исследования 1444 пациентов сельской местности проведен анализ распространенности факторов риска и ХНИЗ. На основе полученных данных разработано наглядное пособие «Шкала «Коморбидный пациент», эффективность использования которой оценена в ходе трехмесячного проспективного сравнительного исследования у 93 пациентов с ХНИЗ, рандомизированных на группу 1, в которой применялась шкала ($n = 47$), и группу контроля (группа 2, $n = 46$). Оценивались: частота факторов риска и обострений ХНИЗ; приверженность к лечению по тесту Мориски — Грина. Для сравнения частот применялся критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Результаты. В группе 1 наблюдалось статистически значимое увеличение приверженности к лечению через 3 мес. после использования шкалы: 81% vs 57% исходно ($p < 0,05$), в группе 2 аналогичные показатели: 61% vs 54% (разница не значима). В группе 1 статистически значимо снижалась доля курящих пациентов: исходно 39%, через 3 мес. 15% ($p < 0,05$), число пациентов с гиперхолестеринемией 23 и 0% ($p < 0,05$), повышалось число пациентов с хорошо контролируемой артериальной гипертензией: 47 и 87% ($p < 0,05$). Аналогичная динамика наблюдалась в группе 2, однако различия не были статистически значимыми. Исходно и через 3 мес. доля пациентов с отсутствием обострений болезней костно-мышечной системы и заболеваний нижних дыхательных путей не отличалась между группами.

Заключение. Использование шкалы по сравнению со стандартным ведением пациентов повышает их приверженность к лечению на 17%, уменьшает долю курящих пациентов на 21%, с гиперхолестеринемией — на 14%, с достижением целевых показателей артериального давления на 26%.

Ключевые слова: коморбидность; факторы риска; хронические неинфекционные заболевания; приверженность к лечению; наглядное пособие

Рубрики MeSH:

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

КОМОРБИДНОСТЬ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

ОПРОСЫ И АНКЕТИРОВАНИЕ

Для цитирования: Морозова Т.Е., Попова Т.С., Барабанова Е.А., Самохина Е.О. Шкала «Коморбидный пациент» как инструмент врача общей практики для повышения приверженности к лечению пациентов, проживающих в сельской местности. Сеченовский вестник. 2020; 11(4): 50–59. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.50-59>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Барабанова Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (903) 625-48-64

E-mail: barabanova_e_a@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 22.09.2020

Статья принята к печати: 20.11.2020

Дата публикации: 28.12.2020

The “Comorbid Patient” Scale as a General practitioner’s tool to increase treatment adherence in patients living in rural areas

Tatiana E. Morozova¹, Tatyana S. Popova^{1,2}, Elena A. Barabanova^{1,✉}, Elena O. Samokhina¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Clinics LLC “First doctor”

7B, Severny Boulevard, Moscow, 127566, Russia

Abstract

Aim. To develop a visual aid “Comorbid patient Scale” and evaluate its effectiveness through dynamic follow-up of patients with chronic non-communicable diseases (NCDs) in outpatient practice.

Materials and methods. The prevalence of risk factors and NCDs were analyzed in the course of a retrospective study of 1444 patients in rural areas. A visual aid “Comorbid Patient Scale” developed on obtained data has been evaluated in a 3-month prospective comparative study of 93 patients with NCDs, randomized to group 1, in which the Scale was used ($n = 47$), and a control group (group 2, $n = 46$).

Results. Group 1 showed a statistically significant increase in adherence to treatment after using the Scale for 3 months: 81% vs 57% at baseline ($p < 0.05$); in group 2 similar indicators were: 61% vs 54% (the difference is not significant). In group 1, the proportion of smoking patients (39% vs 15% ($p < 0.05$)) and the number of patients with hypercholesterolemia (23% vs 0% ($p < 0.05$)) significantly decreased; the number of patients with well-controlled arterial hypertension increased from 47% to 87% ($p < 0.05$). A similar dynamics was observed in group 2, however, the difference was not statistically significant. At baseline and 3 months later, the share of patients without exacerbation of diseases of the musculoskeletal system and respiratory tract diseases was the same across the groups.

Conclusion. The use of “Comorbid patient Scale” compared to standard patient management increases patient adherence to treatment by 17%, reduces the share of smoking patients by 21%, with hypercholesterolemia by 14%, with the achievement of target blood pressure indicators by 26%.

Keywords: comorbidity; risk factors; chronic non-communicable diseases; adherence to treatment; visual aid

MeSH terms:

CHRONIC DISEASE

COMORBIDITY

AMBULATORY CARE

SURVEYS AND QUESTIONNAIRES

For citation: Morozova T.E., Popova T.S., Barabanova E.A., Samokhina E.O. The “Comorbid Patient” Scale as a General practitioner’s tool to increase treatment adherence in patients living in rural areas. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(4): 50–59. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.50-59>

CONTACT INFORMATION:

Elena A. Barabanova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (903) 625-48-64

E-mail: barabanova_e_a@staff.sechenov.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 22.09.2020

The article approved for publication: 20.11.2020

Date of publication: 28.12.2020

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

БКМС — болезни костно-мышечной системы

ГХС — гиперхолестеринемия

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИМТ — индекс массы тела

НДП — нижние дыхательные пути

СД — сахарный диабет

ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания

Проблема коморбидности чрезвычайно актуальна для врачей различных специальностей [1]. Наличие у одного пациента нескольких нозологических единиц, на первый взгляд не связанных между собой этио- и патогенетически, ставит перед лечащим врачом сложные задачи [2].

Распространенная практика консультаций пациентов у различных узкопрофильных специалистов заканчивается назначением большого количества лекарственных препаратов и в дальнейшем приводит к развитию полипрагмазии и снижению приверженности к лечению [3]. В этих условиях роль врача общей практики, исследующего и оценивающего пациента с позиции «множество патологических состояний — один больной», состоит в том, чтобы выстроить тактику профилактического и терапевтического воздействий, определить прогноз заболевания [4]. В основе этих мероприятий лежит коррекция факторов риска, со многими из которых человек сталкивается с молодыми лет. Чаще всего это поведенческие паттерны, связанные с привычным укладом в семье. К потенциально опасным дополнительным относятся факторы экологического, социально-экономического и производственного характера, факторы среды обитания, не зависящие от человека, но повышающие вероятность развития и прогрессирования заболеваний [5].

Традиционные, хорошо изученные факторы риска, как известно, делятся на модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), курение, злоупотребление алкоголем, нарушение липидного и углеводного обменов, гиподинамия, неправильное питание и ожирение) и немодифицируемые: пол, возраст, наследственность [1, 4–6].

Важным является тот факт, что каждый из известных факторов риска ассоциирован с множеством заболеваний, зачастую без видимой связи с этиопатогенезом [7–10]. Так, например, курение неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему [11], а в результате ухудшения кровоснабжения межпозвоночных дисков, мышечной и соединительной тканей нарушается обмен кальция и, как следствие, развиваются болезни костно-мышечной системы (БКМС).

Таким образом, врачу общей практики при обследовании пациента необходимо оценить имеющиеся традиционные и дополнительные факторы риска, семейный анамнез, диагностировать сформировавшиеся хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) и определить прогноз возможного развития коморбидности в дальнейшем. С учетом всех этих данных выбрать правильную тактику ведения и дать соответствующие рекомендации по лечению и профилактике и в дальнейшем контролировать их выполнение [11, 12].

Особые трудности при выполнении поставленных задач отмечаются среди жителей сельской местности, что связано как с объективными, так и с субъективными причинами. В частности, имеют место дополнительные факторы риска, связанные с особенностями социально-экономического статуса и бытовых условий, низким уровнем образования, удаленностью от медицинских учреждений и места работы, отсутствием культурного досуга и стимула к изменению образа жизни, склонностью к вредным привычкам.

В настоящее время ведется активный поиск способов повышения приверженности пациентов к профилактическим мероприятиям и лечению при помощи наглядных пособий (таблицы, схемы, макеты внутренних органов), приложений для современных мобильных телефонов, СМС-приглашений на прием, телефонных звонков. Для пациентов, проживающих в сельской местности, «врач на связи» — важный посыл к изменению образа жизни [12]. В связи с этим было проведено представленное исследование, **цель** которого: разработать наглядное пособие «Шкала «Коморбидный пациент»» и оценить эффективность его применения в процессе динамического наблюдения пациентов с ХНИЗ в амбулаторной практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Мокшинской сельской амбулатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Конаковская центральная районная больница», г. Конаково, в период с 01.01.2016 по 30.11.2019 г.

Источниками информации являлись «Медицинские карты амбулаторного больного», «Контрольные карты диспансерного наблюдения», «Карты учета дополнительной диспансеризации работающего гражданина» и другие учетные формы о профилактических диспансеризациях работающих граждан. Протокол исследования одобрен Локальным комитетом по этике Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол № 10-16 от 09.11.2016 г. с дополнением протокол № 05-18 от 16.05.2018 г.

Исследование выполнено в два этапа (рис. 1). На первом этапе проведено ретроспективное исследование.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- проживание в сельской местности;
- наличие факторов риска и/или документально зарегистрированные ХНИЗ;
- подписанное информированное согласие.

Критерии не включения:

- онкологические заболевания;
- цереброваскулярные расстройства (деменция, ОНМК);
- инфаркт миокарда;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- аутоиммунные заболевания;
- психические заболевания или недееспособность;
- алкоголизм, наркомания, токсикомания.

Всего в анализ включили данные 1444 пациентов, 694 мужчин (48,1%) и 750 женщин (51,9%) в возрасте от 18 до 54 лет.

Анализировались следующие параметры: общеклинические и антропометрические показатели (рост, масса тела и индекс массы тела (ИМТ)); уровень артериального давления (АД); лабораторные показатели (общий холестерин, глюкоза крови и гликированный гемоглобин); сведения о наличии факторов риска и установленные заболевания.

Исследованы следующие факторы риска: пол, возраст, наличие избыточной массы тела или ожирения ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$), курения табака, гиперхолестеринемии (ГХС) более 5,0 ммоль/л.

Оценивалось наличие и стадия течения следующих заболеваний: БКМС, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нижних дыхательных путей (НДП).

Особенностью данного исследования служит оценка АГ и сахарного диабета (СД) одновременно как факторов риска и как самостоятельных ХНИЗ.

На основании результатов ретроспективной части исследования разработано наглядное пособие «Шкала «Коморбидный пациент»»¹.

На втором этапе для оценки эффективности использования шкалы «Коморбидный пациент» проведено проспективное сравнительное исследование длительностью 3 месяца.

В данное исследование были включены 93 пациента, отвечающих критериям включения/невключения.

Критерии включения и не включения соответствовали аналогичным для ретроспективной части исследования. Добавлены следующие критерии не включения:

¹ Федеральная служба по интеллектуальной собственности. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020610375 Программа для шкалы «Коморбидный пациент». Дата публикации и номер бюллетеня: 13.01.2020. Бюл. № 1.

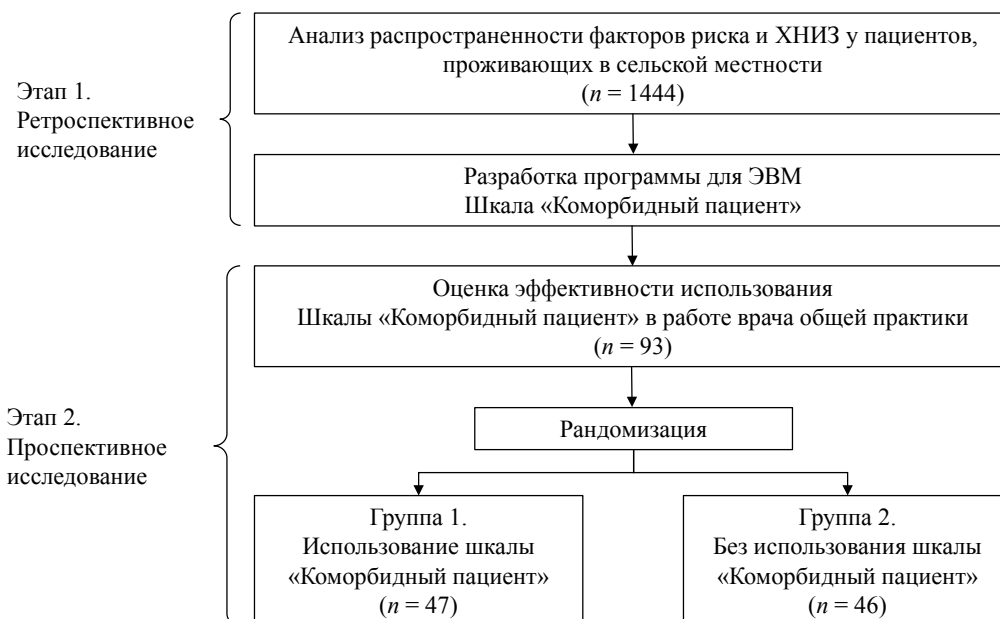


РИС. 1. Дизайн исследования.
FIG. 1. Study design.

- участие в ретроспективной части исследования;
 - беременность, кормление грудью;
 - острые инфекционные заболевания;
 - СД в стадии декомпенсации.
- Критерии исключения:
- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе;
 - выявленные злокачественные новообразования;
 - острые инфекционные заболевания.

Пациенты были разделены случайным образом на 2 группы (рандомизация методом случайных чисел). В группу 1 включили 47 пациентов: 28 (60%) мужчин и 19 (40%) женщин, у которых во время амбулаторного приема врач использовал шкалу «Коморбидный пациент», группа 2 (группа контроля) — 46 пациентов: 27 (59%) мужчин, 19 (41%) женщин, без использования шкалы.

Все пациенты находились на динамическом диспансерном наблюдении и получали терапию имеющихся у них заболеваний в соответствии с современными рекомендациями.

Оценку эффективности проводили по следующим параметрам:

- частота регистрации факторов риска ХНИЗ: курения, избыточной массы тела или ожирения, ГХС;
- частота хорошо контролируемой АГ;
- наличие болевого синдрома при БКМС (на основе опросника боли Мак-Гилла (MPQ));
- ограничение движений (по таблице оценки объема движений в суставах в градусах);
- наличие признаков обострения заболеваний НДП.

Также оценивалась приверженность к лечению по тесту Мориски — Грина. Все анализируемые показатели оценивали на первичном приеме и через 3 месяца.

Методы статистического анализа

Величины необходимых размеров выборок определены при помощи Win PEPI® 11.39 (J.H. Abramson) для минимально значимых различий и величин переменных, полученных в пилотных исследованиях и из литературных данных [13], пороговой величине доверительной вероятности равной 5%, пороговой статистической мощности 80%, минимальных различий в распространенности факторов риска ХНИЗ 2%.

Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и частот. Для сравнения частот применялся критерий хи-квадрат (критерий Пирсона), в группах небольшой размерности — точный критерий Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Создание базы данных и обработка полученного материала проводились с использованием пакетов программ WinPEPI® 11.39 (J.H. Abramson) и IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этап 1. Оценка распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний

среди жителей сельской местности в зависимости от пола и возраста.

По возрасту и полу 1444 исследованных пациента распределялись следующим образом: от 18 до 24 лет — 165 человек (49,7% мужчин и 50,3% женщин); от 25 до 34 лет — 469 (45,4% мужчин и 54,6% женщин); от 35 до 44 лет — 458 (49,8% мужчин и 50,2% женщин), от 45 до 54 лет — 352 исследуемых (48,6% мужчин и 51,4% женщин).

Из факторов риска ХНИЗ наиболее часто выявлялись: курение — у 39,1%, АГ — у 33,5% и избыточная масса тела или ожирение ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) — у 19,9%. Повышение уровня холестерина и СД установлены у 8,7 и 3,3% соответственно. Среди ХНИЗ наибольшее число пациентов (41%) имели хронические заболевания ЖКТ и 36,5% — НДП. У каждого пятого исследуемого диагностированы БКМС (табл. 1).

У мужчин одним из наиболее распространенных факторов риска во все возрастные периоды зарегистрировано курение. Частота курения у женщин имела наибольшую распространенность в возрасте 18–24 года, резко снижалась в период с 25 до 34 лет и не встречалось в старших возрастных подгруппах.

Частота ГХС у мужчин нарастала в возрастном диапазоне от 18–24 до 35–44 лет в четыре раза и несколько снижалась к 45–54 годам. У женщин отмечено нарастание частоты ГХС от 18–24 до 45–54 лет почти в 10 раз. ИМТ также имел тенденцию к увеличению с возрастом у мужчин и у женщин за исключением возрастного диапазона 35–44 лет у женщин, что может быть обусловлено низким числом беременностей в этом возрасте и желанием женщин заниматься своим здоровьем. Интересен тот факт, что у мужчин и женщин в возрасте 45–54 года отмечены практически сопоставимые показатели ИМТ при отличиях по частоте ГХС, которая у мужчин в 3 раза ниже, чем у женщин, что позволяет предположить возможный эффект употребления алкоголя.

У мужчин во все возрастные периоды преобладали хронические заболевания НДП и ЖКТ. Начиная с 35 лет по частоте с ними сопоставима АГ, а в возрастной подгруппе 45–54 года — БКМС. У женщин в возрастных диапазонах 25–34 года и 35–44 года на первых двух местах по частоте находятся хронические заболевания ЖКТ и АГ, в возрастном диапазоне 45–54 года по частоте с ними сопоставимы БКМС. Представленные выше данные легли в основу создания наглядного пособия для врачей общей практики «Шкала «Коморбидный пациент»».

Использовать пособие рекомендуется после полного сбора анамнеза и осмотра пациента. Пособие состоит из вкладыша и корпуса с отверстиями «окнами». На одной стороне вкладыша представлены наиболее часто встречающиеся факторы риска ХНИЗ у мужчин (сторона А), на другой — у женщин (сторона Б) в разные возрастные периоды.

Таблица 1. Распространенность факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от пола и возраста у лиц, проживающих в сельской местности (n = 1444)

Table 1. Prevalence of risk factors and chronic non-communicable diseases in different sex and age subgroups in populations in rural communities (n = 1444)

Возраст	Пол	Всего	Курение	ИМТ (BMI) > 25 кг/м ²	ГХС (HCS)	АГ (АН)	СД (DM)	Хронические заболевания		
								НДП (LIT)	КМС (MSS)	ЖКТ (GIT)
18–24	Мужчины, n (%)	82	39 (47,6)	4 (4,9)	2 (2,4)	2 (2,4)	1 (1,2)	6 (7,3)	7 (8,5)	4 (4,9)
18–24	Женщины, n (%)	83	39 (47)	4 (4,8)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (2,4)	8 (9,6)	4 (4,8)
25–34	Мужчины, n (%)	213	174 (81,7)	34 (16)	14 (6,6)	78 (36,6)	4 (1,9)	110 (51,6)	19 (8,9)	86 (40,4)
25–34	Женщины, n (%)	256	23 (9)	39 (15,2)	16 (6,3)	63 (24,6)	3 (1,2)	50 (19,5)	41 (16)	106 (41,4)
35–44	Мужчины, n (%)	228	179 (78,5)	61 (26,8)	23 (10,1)	92 (40,4)	8 (3,5)	117 (51,3)	28 (12,3)	97 (42,5)
35–44	Женщины, n (%)	230		16 (7)	16 (7)	92 (40)	9 (3,9)	73 (31,7)	48 (20,9)	102 (44,3)
45–54	Мужчины, n (%)	171	110 (64,3)	63 (36,8)	13 (7,6)	72 (42,1)	14 (8,2)	111 (64,9)	64 (37,4)	93 (54,4)
45–54	Женщины, n (%)	181		66 (36,5)	41 (22,7)	84 (46,4)	7 (3,9)	58 (32)	84 (46,4)	100 (55,2)
ВСЕГО		1444	564 (39,1)	287 (19,9)	126 (8,7)	484 (33,5)	47 (3,3)	527 (36,5)	299 (20,7)	592 (41,0)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ГХС — гиперхолестеринемия, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, НДП — нижние дыхательные пути, КМС — костно-мышечная система, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. BMI — body mass index, HCS — hypercholesterolemia, AN — arterial hypertension, DM — diabetes mellitus, LIT — lower respiratory tract, MSS — musculoskeletal system, GIT — gastrointestinal tract.

Шаг № 1: на шкале выставляется возраст пациента. Сравниваются данные шкалы и наличие факторов риска ХНИЗ и уже сформировавшихся ХНИЗ у пациента. В беседе с пациентом необходимо делать акцент на основных факторах риска или уже имеющихся ХНИЗ, чтобы у пациента сложилось правильное представление об их влиянии на состояние его здоровья и самочувствие (рис. 2а).

Шаг № 2: на шкале устанавливается следующий возрастной промежуток. Пациенту наглядно показывают на графике, что может произойти в организме без коррекции факторов риска за следующие 10 лет и как формируется сочетание различных заболеваний (коморбидность ХНИЗ) (рис. 2б).

Шкала «Коморбидный пациент» направлена на облегчение визуального восприятия и понимания пациентом информации, которую во время консультации предоставляет лечащий врач: необходимость соблюдения здорового образа жизни, выполнение всех профилактических мероприятий и рекомендаций для предотвращения развития или усугубления коморбидности в дальнейшем.

Этап 2. Оценка применения шкалы «Коморбидный пациент».

Группы были исходно сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-демографическим характеристикам, факторам риска и ХНИЗ.

Через 3 месяца у пациентов группы 1 статистически значимо снизилась частота модифицируемых факторов риска (курение, ГХС). В группе контроля наблюдалась тенденция к снижению частоты ГХС (табл. 2).

При оценке клинического состояния и эффективности лечения также отмечались позитивные изменения. Количество пациентов, достигших целевых показателей АД, в группе 1 увеличилось на 40%

($p < 0,05$), в группе 2 — на 14% (различия статистически не значимы).

В группе 1 у пациентов с БКМС на 82% уменьшилось число лиц с выраженным болевым синдромом (по эвалюативной шкале опросника Мак-Гилла) и на 41% — с ограничениями движений, на 70% уменьшилось количество пациентов с хроническими заболеваниями НДП в стадии обострения ($p < 0,05$). Аналогичные изменения также отмечались в контрольной группе (табл. 2).

Анализ приверженности к лечению показал, что через 3 месяца после применения шкалы «Коморбидный пациент» количество пациентов в группе 1 с хорошей приверженностью увеличилось на 24% ($p < 0,05$), с недостаточной приверженностью уменьшилось на 9%, неприверженных — на 15% ($p < 0,05$). Изменения во 2 группе были статистически незначимы (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные на первом этапе исследования выявили некоторые особенности распространенности факторов риска в изученной популяции по сравнению с результатами, полученными в многоцентровых российских наблюдательных исследованиях. Так, среди жителей сельской местности гораздо выше оказался процент курящих, особенно среди мужчин старше 25 лет [13]. В то же время число лиц с избыточным весом и с ГХС оказалось меньше, чем по данным исследования ЭССЕ-РФ [13]. Распространенность АГ в изученной нами популяции составила 33,5%, что несколько ниже, чем было показано в исследовании ЭССЕ-РФ, выполненном в 12 регионах России с 2013 по 2018 г. [14, 15]. Распространенность СД, заболеваний опорно-двигательного аппарата среди трудоспособного населения

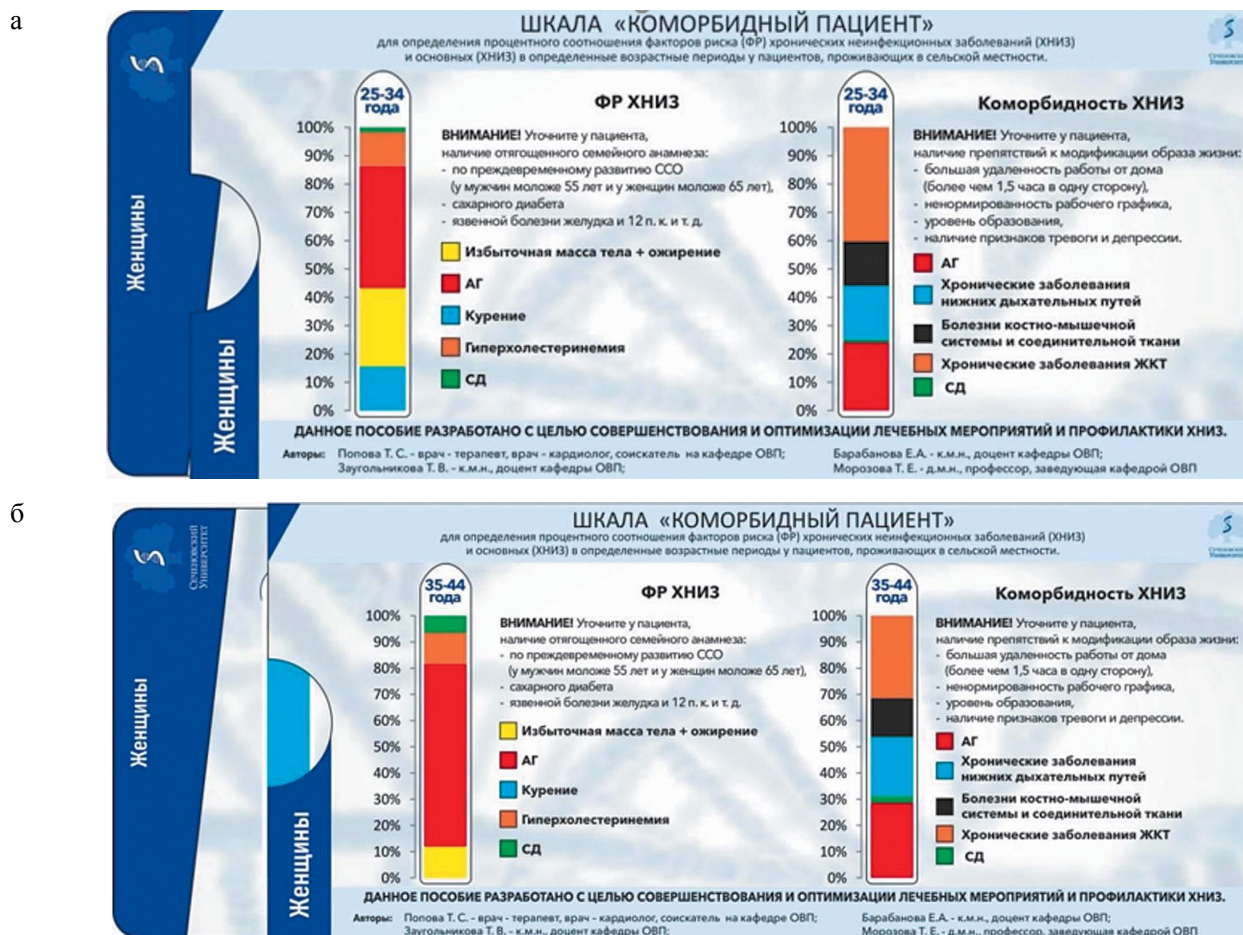


РИС. 2. Пример использования шкалы «Коморбидный пациент» у женщины 31 года: а) соотношение факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и хронических неинфекционных заболеваний на момент обращения за медицинской помощью; б) соотношение тех же факторов риска и ХНИЗ через 10 лет.

FIG. 2. Use example of the «Comorbid Patient Scale» in a 31-year-old woman: а) the ratio of risk factors for chronic non-communicable diseases and chronic non-communicable diseases at the time of seeking medical care; б) the ratio of the same risk factors and NCD after 10 years.

Таблица 2. Динамика факторов риска и эффективности лечения хронических неинфекционных заболеваний до и после применения наглядного пособия «Шкала «Коморбидный пациент»»

Table 2. Dynamics of the risk factors and effectiveness of treatment of chronic non-communicable diseases before and after the use of the visual aid Scale «Comorbid patient»

Параметры	1-я группа (n = 47)		2-я группа (n = 46)	
	исх.	через 3 мес.	исх.	через 3 мес.
Курение, n (%)	19 (39)	7 (15)*	20 (43)	17 (40)
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	17 (36)	10 (21)	11 (23)	13 (28)
Наличие гиперхолестеринемии	11 (23)	0*	12 (26)	8 (17)
Хорошо контролируемая АГ, n (%) (n = 15/15)	7 (47)	13 (87)*	8 (53)	10 (67)
Наличие болевого синдрома при БКМС, n (%) (n = 17/16)	17 (100)	3 (18)*	15 (94)	8 (50)*
Ограничения движений при БКМС, n (%) (n = 17/16)	11 (65)	4 (24)*	12 (75)	6 (38)*
Обострение заболеваний НДП в момент осмотра, n (%) (n = 20/22)	17(85)	3(15)*	16 (73)	7 (32)*

Примечание/Note. * $p < 0,05$.

в нашем исследовании существенно не отличается от показателей в целом по Российской Федерации. В то же время показатели заболеваемости органов пищеварения в исследуемой популяции значительно выше, чем среди жителей мегаполисов [16].

Полученные данные позволили создать шкалу, демонстрирующую совокупность наиболее распространенных факторов риска и сопряженных с ними ХНИЗ, целью которой является облегчить пациентам восприятие сложных в понимании медицинских

Таблица 3. Оценка приверженности к лечению пациентов, проживающих в сельской местности, до и после применения наглядного пособия «Шкала «Коморбидный пациент»»

Table 3. Assessment of adherence to treatment of patients living in rural areas, before and after the use of the visual aid scale «Comorbid patient»

Степень приверженности	1-я группа (n = 47)		2-я группа (n = 46)	
	исх.	через 3 мес.	исх.	через 3 мес.
Приверженные (4 балла), n (%)	27 (57)	38 (81)*	25 (54)	28 (61)
Недостаточно приверженные (3 балла), n (%)	12 (26)	8 (17)	11 (24)	10 (22)
Неприверженные (2 и менее балла), n (%)	8 (17)	1 (2)*	10 (22)	8 (17)

Примечание/Note. * $p < 0,05$.

терминов, таких как «хронические неинфекционные заболевания», коморбидность.

Применение шкалы «Коморбидный пациент» дает возможность наглядно продемонстрировать пациенту его состояние на момент осмотра и создать верное понимание тех изменений в организме, которые с большой долей вероятности могут произойти в последующие годы при отсутствии профилактики и лечения. Это подтверждено увеличением приверженности к лечению в группе исследования на 17% по сравнению с группой контроля.

Использование АГ и СД в шкале «Коморбидный пациент» одновременно и как факторов риска, и как самостоятельных заболеваний направлено на то, чтобы привлечь особое внимание пациентов к этим проблемам и дополнительно мотивировать их на необходимость соблюдать рекомендации врача и в отношении лечения, и в отношении контроля факторов риска. В частности, при использовании шкалы доля курящих пациентов уменьшилась на 21% больше по сравнению с контрольной группой, пациентов с избыточной массой тела — на 15%, с ГХС — на 14%. Частота достижения целевых показателей АД была на 26% больше, чем в группе контроля. Доля пациентов с БКМС с купированием болевого синдрома / увеличением объема движений и отсутствием обострений хронических заболеваний НДП не отличалась между группами исследования и контроля.

Это еще раз демонстрирует пользу перед началом стандартного общения пациента с врачом профилактических и лечебных мероприятий, подкрепляемых визуальной шкалой «Коморбидный пациент». Полученные данные позволяют рекомендовать

данную шкалу в практической работе врача общей практики как дополнительный инструмент для повышения приверженности пациентов к лечению и улучшению контроля факторов риска и имеющихся заболеваний.

Одним из примеров использования подобных вспомогательных наглядных инструментов может служить шкала «сосудистый возраст», которая представляет собой интегральный расчетный показатель. Использование данного подхода, с одной стороны, помогает врачу определить тактику лечения, а с другой — позволяет найти для пациента дополнительные убедительные аргументы в пользу изменения образа жизни и начала (или продолжения) медикаментозного лечения [17].

Ограничением проведенного исследования является короткий период наблюдения за пациентами при тестировании шкалы «Коморбидный пациент», что определяет целесообразность дальнейшего изучения эффективности наглядного пособия при более длительных сроках наблюдения, с большим количеством пациентов с различными вариантами коморбидной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование наглядного пособия «Шкала «Коморбидный пациент»» в процессе динамического наблюдения в амбулаторной практике перед стандартным наблюдением позволяет повысить приверженность пациентов к лечению на 17%, уменьшить долю курящих пациентов на 21%, пациентов с ГХС — на 14%, повысить число пациентов с достижением целевых показателей АД на 26%.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatiana E. Morozova developed the basic concept and design of the study. Tatiana S. Popova recruited patients, collected clinical, laboratory and personal data, statistically processed and wrote part of the final version of the article. Elena A. Barabanova and Elena O. Samokhina participated in the design of the study, analyzed the results obtained and wrote part of the final version of the article. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.Е. Морозова разработала основную концепцию и дизайн исследования. Т.С. Попова осуществляла набор пациентов, сбор клинических, лабораторных и анкетных данных, статистическую обработку и написала часть финальной версии статьи. Е.А. Барабанова и Е.О. Самохина участвовали в разработке дизайна исследования, осуществляли анализ полученных результатов и написали часть финальной версии статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(1): 5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
- 2 Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23986>
- 3 de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003 Mar; 56(3): 221–9. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00585-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00585-1) PMID: 12725876
- 4 Chrysant S.G. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. Hippokratia. 2011 Jan; 15(1): 7–11. PMID: 21607028
- 5 Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика. 2015. Т. 51. № 4. С. 491–502.
- 6 Fortin M., Soubhi H., Hudon C., et al. Multimorbidity's many challenges. BMJ. 2007 May 19; 334(7602): 1016–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.39201.463819.2C> PMID: 17510108
- 7 Коррея Л. Л., Лебедев Т. Ю., Ефремова О. А. и др. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Науч. ведомости. Сер.: Медицина. Фармация. 2013; 4(147): 12–5.
- 8 Blanco J.A., Toste I.S., Alvarez R.F. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. Age Ageing. 2008 Nov; 37(6): 715–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn226> PMID: 19004964.
- 9 Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ. Архив внутренней медицины. 2015; 5: 49–54 <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-5-17>
- 10 Брагина Е.Ю., Фрейдin М.Б. Молекулярно-генетические исследования коморбидности. Бюллетень сибирской медицины, 2015; 6 (14): 94–108.
- 11 Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1; 37(29): 2315–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106> PMID: 27222591
- 12 Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun; 67(6): 361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x> PMID: 6880820
- 13 Ахмеджанов Н.М., Небиевдзe Д.В., Сафарян А.С. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14(6): 917–21. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921>
- 1 Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. [Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18(1): 5–66 (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
- 2 Gubanova G.V., Belyaeva Yu.N., Shemetova G.N. Komorbidnyy patsient: etapy formirovaniya, faktory riska i taktika vedeniya [Comorbid patient: stages of formation, factors and management tactics]. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya. 2015; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23986> (In Russian)
- 3 de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003 Mar; 56(3): 221–9. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00585-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00585-1) PMID: 12725876
- 4 Chrysant S.G. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. Hippokratia. 2011 Jan; 15(1): 7–11. PMID: 21607028
- 5 Puzyrev V.P. Geneticheskie osnovy komorbidnosti u cheloveka [Genetic bases of human comorbidity]. Genetika. 2015. 4 (51): 491–502 (In Russian).
- 6 Fortin M., Soubhi H., Hudon C., et al. Multimorbidity's many challenges. BMJ. 2007 May 19; 334(7602): 1016–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.39201.463819.2C> PMID: 17510108
- 7 Korreia L. L., Lebedev T. YU., Efremova O. A., et al. Problema polimorbidnosti pri sochetanii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh i nekotorykh serdechno-sosudistykh zabolevaniy. [The problem of polymorbidity in the combination of chronic obstructive pulmonary disease and some cardiovascular diseases]. Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2013; 4(147): 12–5 (In Russian).
- 8 Blanco J.A., Toste I.S., Alvarez R.F. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. Age Ageing. 2008 Nov; 37(6): 715–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn226> PMID: 19004964
- 9 Skotnikov A.S., Dochova O.M., Shulgina E.S. Sistemnoe vospalenie i oslozhneniya “sosudistoi” komorbidnosti u bol’nykh KHOBL [Systemic inflammation and complications of “vascular” comorbidity in patients with COPD]. Archiv vnutrenney meditsiny. 2015; (5): 49–54 (In Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-5-17>
- 10 Bragina E.Yu., Freidin M.B. Molekulyarno-geneticheskie issledovaniya komorbidnosti [Molecular genetic studies of comorbidity]. Byulleten sibirskoy meditsiny, 2015; 6 (14): 94–108 (In Russian).
- 11 Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1; 37(29): 2315–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106> PMID: 27222591
- 12 Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun; 67(6): 361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x> PMID: 6880820
- 13 Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. Korrektsiya giperkholesterinemii v pervichnoi i vtorichnoi profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevaniy: osobennosti i spornye voprosy. [Correction of Hypercholesterolemia in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: Features and Controversial Issues]. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018; 14(6): 917–21 (In Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921>

- 14 Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019; 59(6): 5–11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.2595>
- 15 Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019; 15(4): 450–66. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- 16 Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н., Орешко А.Ю. Мониторинг заболеваемости патологиями костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019; 12(1): 5–13. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.5-13>
- 17 Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования Advant'age Атмосфера. Новости кардиологии 2015; 3: 18–26.
- 14 Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., et al. Ehpide-miologiya arterial'noi gipertenzii v Rossiiskoi Federatsii — vazhnost' vybo-ra kriteriev diagnostiki. [Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation — Importance of Choice of Criteria of Diagnosis]. Kardiologiya. 2019; 59(6): 5–11 (In Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.2595>
- 15 Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., et al. Rasprostranennost' arterial'noi gipertonii, okhvat lecheniem i ego ehffektivnost' v Rossiiskoi Federatsii (dannye nablyudatel'nogo issledovaniya EHSSE-RF-2). [Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in russian federation (data of observational ESSERF-2 study)] Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15(4): 450–66 (In Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- 16 Oleynikova T.A., Pozhidaeva D.N., Oreshko A.Yu. Monitoring zabolevaemosti patologiyami kostno-myshechnoi sistemy i soedinitel'noi tkani v Rossiiskoi Federatsii. [Prevalence survey of musculoskeletal and connective tissue disorders in the Russian Federation]. Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoe-pidemiology. 2019; 12(1): 5–13 (In Russian). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.5-13>
- 17 Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Vliyanie kombinirovannoi gipoten-zivnoi terapii na risk serdechno-sosudistykh oslozhnenii i sosudisty-tyi vozrast: rezul'taty mnogotsentrovogo otkrytogo issledovaniya [The effect of the combined antihypertensive therapy for the risk of cardiovascular complications and vascular age: results of the multicenter open research]. Advant'age. Atmosfera. Novosti kar-diologii. 2015; 3: 18–26 (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Татьяна Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

Попова Татьяна Сергеевна, врач-терапевт, врач-кардиолог клиники ООО «Первый доктор»; соискатель кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4027-6090>

Барабанова Елена Александровна✉, канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2095-8879>

Самохина Елена Олеговна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-2915>

Tatiana E. Morozova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of General medical practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

Tatyana S. Popova, general practitioner, cardiologist of the clinic “First doctor”; applicant, Department of General medical practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4027-6090>

Elena A. Barabanova✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of General medical practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2095-8879>

Elena O. Samokhina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of General medical practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-2915>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения: ретроспективное когортное исследование

Т.С. Качалина¹, М.Е. Богатова^{2,✉}, С.С. Кузнецов³, В.Ф. Лазукин¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 29 Приокского района
г. Нижнего Новгорода»

ул. Тропинина, д. 13-б, г. Нижний Новгород, 603137, Россия

³ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
ул. Родионова, д. 190, Нижний Новгород, 603126, Россия

Аннотация

Цель. Определить факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ) после хирургического лечения.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включены 82 пациентки, прооперированные впервые по поводу ЭКЯ, период наблюдения составил 30 мес. Рецидив развился у 19 пациенток (группа 1), у 63 — рецидив не диагностирован (группа 2). В качестве факторов риска рецидива оценены данные до операции (клинические особенности, уровень СА-125), во время операции (концентрация цитокинов в перитонеальной жидкости, иммуногистохимический анализ капсулы ЭКЯ), послеоперационная терапия. Для сравнения групп использовался *U*-критерий Манна — Уитни, точный критерий Фишера. Рассчитаны специфичность, чувствительность, точность, AUC ROC и пороговые значения.

Результаты. Частота рецидивов ЭКЯ составила 23%. Не выявлено отличий между группами по возрасту, доле курящих, индексу массы тела, гинекологическому анамнезу, акушерскому статусу и послеоперационной гормональной терапии. Предоперационная концентрация СА-125 в группе 1 была выше, чем в группе 2: 62,5 Ед/мл [40,7; 112,3] vs 40,3 Ед/мл [20,3; 68,8], $p < 0,05$. Концентрация IL-6, IL-8, TNF α , IL-1 β , IL-17, VEGF, MCP 1 в перитонеальной жидкости, взятой во время операции, была статистически значимо выше в группе 1. Наибольшая AUC ROC получена для VEGF — 0,875 (0,778–0,973) и IL-8 — 0,953 (0,896–1,009). Для VEGF пороговое значение составило 125,6 пг/мл, чувствительность 100%, специфичность 71%, точность 79,8%. Для IL-8 пороговое значение составило 128,78 пг/мл, чувствительность 93%, специфичность 87,1%, точность 88,9%. В группе 1 регистрировались более высокие значения экспрессии маркеров ангиогенеза VEGF и CD34 в ЭКЯ. Наибольшая AUC ROC отмечена для CD34 — 0,844 (0,683–1,000), пороговое значение составило 2,5%, чувствительность 90%, специфичность 75%, точность 80,8%.

Закключение. К факторам риска рецидива ЭКЯ после оперативного лечения относятся уровень VEGF и IL-8 в перитонеальной жидкости и экспрессия CD 34 в капсуле.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников; факторы риска рецидивирования; рецидив; углеводный антиген 125 (CA-125); перитонеальная жидкость; сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF); интерлейкин-8 (IL-8); CD34

Рубрики MeSH:

ЯИЧНИКОВ КИСТЫ — ХИРУРГИЯ

ЯИЧНИКОВ КИСТЫ — ДИАГНОСТИКА

РЕЦИДИВ

ФАКТОРЫ РИСКА

Для цитирования: Качалина Т.С., Богатова М.Е., Кузнецов С.С., Лазукин В.Ф. Факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения: ретроспективное когортное исследование. Сеченовский вестник. 2020; 11(4): 60–71. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.60-71>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Богатова Марина Евгеньевна, врач — акушер-гинеколог ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 29 Приокского района г. Нижнего Новгорода»

Адрес: ул. Тропинина, д. 13-б, г. Нижний Новгород, 603137, Россия

Тел.: +7 (905) 010-03-79

E-mail: marina-zb@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 15.10.2020

Статья принята к печати: 20.11.2020

Дата публикации: 28.12.2020

Risk factors for recurrence of ovarian endometriomas after surgical treatment: retrospective cohort study

Tatyana S. Kachalina¹, Marina E. Bogatova^{2,✉}, Sergey S. Kuznetsov³, Valeriy F. Lazukin¹

¹ *Privolzhsky Research Medical University*

10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

² *City Clinical Hospital No. 29 of the Prioksky district of Nizhny Novgorod*

13B, Tropinina str., Nizhny Novgorod, 603137, Russia

³ *N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital*

190, Rodionova str., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

Aim. To identify risk factors for recurrence of ovarian endometriomas after surgical treatment.

Materials and methods. The retrospective cohort study included 82 patients operated on for the first time for ovarian endometriomas, the follow-up period was 30 months. The recurrence developed in 19 patients (group 1), in 63 the recurrence was not diagnosed (group 2). Data prior to surgery (clinical characteristics, level CA-125), during surgery (cytokine concentration in peritoneal fluid, immunohistochemical analysis in capsule of ovarian endometriomas), postoperative therapy were evaluated as risk factors for recurrence. The Mann-Whitney U-test, the Fisher exact test was used to compare the groups. Specificity, sensitivity, accuracy, AUC ROC and threshold values were calculated.

Results. The recurrence rate of ovarian endometriomas was 23%. There were no differences between groups according to age, proportion of smokers, body mass index, gynecological anamnesis, obstetric status and postoperative hormone therapy. Preoperative concentrations of CA-125 in group 1 were higher than in group 2: 62.5 U/ml [40.7; 112.3] vs 40.3 U/ml [20.3; 68.8], $p < 0.05$. The concentration of IL-6, IL-8, TNF α , IL-1 β , IL-17, VEGF, MCP 1 in peritoneal fluid taken during surgery was statistically significantly higher in group 1. The highest AUC ROC was received for VEGF 0.875 (0.778–0.973) and IL-8 0.953 (0.896–1.009). For VEGF the threshold value was 125.6 pg/ml, sensitivity 100%, specificity 71%, accuracy 79.8%. For IL-8 the threshold value was 128.78 pg/ml, sensitivity 93%, specificity 87.1%, accuracy 88.9%. In group 1, higher expression values of VEGF and CD34 angiogenesis markers in ovarian endometriomas were recorded. The highest AUC ROC was noted for CD34 — 0.844 (0.683–1.000), threshold value was 2.5%, sensitivity 90%, specificity 75%, accuracy 80.8%.

Conclusion. Risk factors for recurrence of ovarian endometriomas after operative treatment include VEGF and IL-8 levels in peritoneal fluid and expression of CD34 in the capsule.

Keywords: ovarian endometrioma; risk factors of recurrence; recurrence; carbohydrate antigen 125 (CA-125); peritoneal fluid; vascular endothelial growth factor (VEGF); interleukin 8 (IL-8); CD34

MeSH terms:

OVARIAN CYSTS — SURGERY

OVARIAN CYSTS — DIAGNOSIS

RECURRENCE

RISK FACTORS

For citation: Kachalina T.S., Bogatova M.E., Kuznetsov S.S., Lazukin V.F. Risk factors for recurrence of ovarian endometriomas after surgical treatment: retrospective cohort study. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(4): 60–71. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.60-71>

CONTACT INFORMATION:

Marina E. Bogatova, obstetrician-gynecologist of the City Clinical Hospital No. 29 of the Prioksky district of Nizhny Novgorod
Address: 13B, Tropinina str., Nizhny Novgorod, 603137, Russia
Tel.: +7 (905) 010-03-79
E-mail: marina-zb@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 15.10.2020

The article approved for publication: 20.11.2020

Date of publication: 28.12.2020

Список сокращений:

AUC ROC — area under receiver operating characteristic curve, площадь под ROC-кривой
 IL — interleukin, интерлейкин
 MCP-1 — monocyte chemotactic protein 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1
 TNF α — tumor necrosis factor α , фактор некроза опухоли альфа
 VEGF — vascular endothelial growth factor, сосудистый

эндотелиальный фактор роста
 аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
 ИГХ — иммуногистохимия
 ИМТ — индекс массы тела
 ИППП — инфекции, передающиеся половым путем
 СА-125 — Carbohydrate antigen — 125, углеводный антиген — 125
 ЭКЯ — эндометриодная киста яичника

Эндометриоз — хроническое дисгормональное иммунозависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит разрастание ткани, по морфологическим и структурным особенностям подобной эндометрию [1, 2].

Наиболее распространенной формой эндометриодной болезни являются эндометриодные кисты яичников, на их долю приходится до 59% случаев [3, 4].

Рецидивирование ЭКЯ — одна из наиболее сложных проблем в современной гинекологии [5]. Частота этого осложнения, по данным различных исследований, колеблется от 6 до 67% [6].

К настоящему времени установлено, что рецидив — это многофакторный процесс, развивающийся на фоне вялой ответной реакции системного иммунитета, избыточного воспаления и ангиогенеза. Проведены исследования по поиску возможных факторов риска рецидива ЭКЯ [7–9], включающие оценку уровня лептина и интерлейкина-6 (IL-6, interleukin 6) в сыворотке крови спустя 3 месяца после органосохраняющего оперативного вмешательства [7] путем определения факторов пролиферации и апоптоза (Ki 67, Bcl 2), воспалительных предикторов (NF- κ B p 65, COX 2), факторов адгезии (β -катенин), эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в капсуле ЭКЯ [8], индекса пролиферативной активности железистой ткани Ki 67 и экспрессии рецепторов эстрадиола в капсуле патологического образования [9]. Однако результаты этих исследований противоречивы.

Другие исследователи оценивали уровень различных биохимических показателей непосредственно в перитонеальной жидкости пациенток с наружным

генитальным эндометриозом [10, 11]. Следует отметить, что в этих работах не исследовалась взаимосвязь между уровнем цитокинов и риском рецидива заболевания.

Таким образом, проведение настоящего исследования было продиктовано необходимостью поиска факторов риска возможного рецидива ЭКЯ, оценка которых позволила бы повысить точность прогноза этого осложнения и оптимизировать подходы к послеоперационной медикаментозной терапии.

Цель исследования: определить факторы риска рецидива ЭКЯ после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России г. Нижнего Новгорода на базе I и II гинекологических отделений НОКБ им. Н.А. Семашко и ГБУЗ НО «ГКБ № 29» в период с 14.11.2016 по 13.04.2020 г.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, протокол № 14 от 07.11.2016 г.

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены пациентки, поступившие в медицинские учреждения на плановое оперативное лечение по поводу ЭКЯ (рис.).

Диагноз ЭКЯ устанавливался на основании лапароскопических (образование округлой или овальной формы с капсулой темно-синего цвета, густое «шоколадного» цвета содержимое кисты) и морфологических (цитогенная строма, функционально активный

или дистрофически измененный эпителий, отложения гемосидерина и свежие кровоизлияния) признаков эндометриозных кист.

В качестве возможных факторов риска рецидива оценены:

- 1) данные до операции:
 - клинические особенности;
 - результаты лабораторных и инструментальных методов исследования;
- 2) данные во время операции:
 - описание протокола оперативного вмешательства;
 - концентрация цитокинов в перитонеальной жидкости;
 - иммуногистохимический (ИГХ) анализ капсулы ЭКЯ;
- 3) послеоперационная терапия.

Изучались следующие характеристики пациенток: возраст, жалобы, ИМТ, менструальная и детородная функции, информация о перенесенных гинекологических заболеваниях и операциях, оценка уровня СА-125 (Carbohydrate antigen — 125, углеводный антиген — 125) в сыворотке крови, данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза.

Хирургическое лечение осуществлялось лапароскопическим доступом с использованием расширенного лапароскопического набора для гинекологии Olympus.

У всех пациенток изучены данные протоколов операционного лечения согласно классификации

Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM American Society for Reproductive Medicine), дополнительно оценивалось наличие ретроцервикального эндометриоза.

Интраоперационно у 15 женщин первой группы и у 31 — второй исследовалась перитонеальная жидкость, в которой определялись: IL-6, IL-8, IL-17, IL-1 β , фактор некроза опухоли альфа (TNF α , tumor necrosis factor α), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF, vascular endothelial growth factor), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP 1, monocyte chemotactic protein 1). Для определения концентрации исследуемых цитокинов применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Sunrise (“Tecan Austria GmbH”, Австрия) и набор реагентов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) и АО «Вектор-Бест» (Новосибирская область, р.п. Кольцово, Россия).

На базе прозектория НОКБ им. Н.А. Семашко 10 пациенткам группы 1 и 16 пациенткам группы 2 выполнен ИГХ-анализ с целью выявления экспрессии в структурных компонентах ЭКЯ-маркеров ангиогенеза — CD34, VEGF, апоптоза — P53 и пролиферации Ki67. Исследование проведено на срезах с парафиновых блоков операционного материала с использованием мышиных моноклональных антител к Ki 67, P53, VEGF и CD34.

После выписки всем пациенткам назначали гормональную терапию: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) — бусерелина ацетат



РИС. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

FIG. Patient enrollment flowchart.

или трипторелина ацетат 3,75 мг № 3–6, аГнРГ с последующим приемом диеногеста 2 мг в течение 6 месяцев либо только диеногест 2 мг в течение 6–9 месяцев.

Контроль эффективности лечения оценивался через 2,5 года после оперативного вмешательства. Рецидив ЭКЯ определяли при выявлении объемного образования яичника более 1 см с эхоскопическими признаками ЭКЯ, не уменьшающегося в размерах или не проходящего в течение нескольких последовательных менструальных циклов.

Статистический анализ результатов

Нормальность распределения анализируемых признаков оценивалась критериями Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Признаки описывались с помощью медианы и межквартильного размаха (25%-го; 75%-го процентилей). Качественные данные обобщались путем вычисления доли наблюдений конкретной категории

в исследуемой выборке. Сравнение двух выборок при анализе переменных осуществлялось с применением непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни, точного критерия Фишера. Рассчитаны операционные характеристики (специфичность, чувствительность, точность) исследуемых иммунологических показателей перитонеальной жидкости и капсулы кисты, проведен расчет площади по ROC-кривой (AUC ROC), пороговые значения. Значимыми считали различия при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Статистический анализ результатов проводился с применением программ IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики до операции

Клиническая характеристика пациенток, прооперированных в ходе настоящего исследования, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинические и инструментальные характеристики пациенток на момент операции
Table 1. Clinical and instrumental characteristics of the patients at the time of surgery

Показатель	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 63)	Значение p
Возраст, лет	36 [31,5; 40,75]	33 [29; 39]	n.s.
Курение табака	2 (11)	3 (5)	n.s.
ИМТ	23,1 [19,5; 27,2]	24,5 [21,4; 28,7]	n.s.
Жалобы:			
боль перед менструацией	17 (89)	61 (97)	n.s.
бесплодие	3 (16)	16 (25)	n.s.
нарушение менструальной функции	1 (5)	7 (11)	n.s.
дисменорея	11 (58)	43 (68)	n.s.
Акушерский статус:			
≥2 родов	3 (16)	14 (22)	n.s.
аборт	2 (11)	14 (22)	n.s.
выкидыш	2 (11)	4 (6)	n.s.
неразвивающаяся беременность	1 (5,3)	-	n.s.
Гинекологический анамнез:			
миома матки	5 (26)	18 (28)	n.s.
аденомиоз	9 (47)	27 (43)	n.s.
гиперпластические процессы эндометрия	6 (32)	12 (19)	n.s.
хронический сальпингоофорит	9 (47)	16 (25)	0,089
хронический эндометрит	4 (21)	8 (13)	n.s.
ИППП	1 (5)	2 (3)	n.s.
ВПЧ	2 (11)	3 (5)	n.s.
СПКЯ	1 (5)	1 (2)	n.s.
операции на придатках матки по поводу патологии, не связанной с эндометриозом	2 (11)	-	0,052
СА-125, Ед/мл	62,5 [40,7; 112,3]	40,3 [20,3; 68,8]	<0,05
УЗИ: 2-сторонние образования	8 (42)	13 (21)	0,076

Примечание. Данные представлены как абсолютное число и доля (%) или как медиана и 25–75-й процентиля.

ИППП — инфекции, передающиеся половым путем, ВПЧ — вирус папилломы человека, СПКЯ — синдром поликистозных яичников.
n.s. — not significant, незначимо.

Note. Data presented as absolute number and proportion (%) or as median and 25–75 percentiles.

STIs — sexually transmitted infections, HPV — human papillomavirus, PCOS — polycystic ovary syndrome.

n.s. — not significant.

Медианы возраста пациенток в группах 1 и 2 значимо не различались и составили 36 и 33 года соответственно. Доля курящих среди исследованных групп была невысокой (5–11%). Индекс массы тела (ИМТ) был несколько ниже в группе 1, статистически значимых различий между группами не выявлено.

Большинство пациенток в обеих группах (89–97%) отмечали жалобы на боль в нижних отделах живота и в поясничной области, усиливающуюся перед менструацией (разница между группами незначима). По частоте отсутствия наступления беременности, нарушений менструальной функции в виде мажущих кровянистых выделений до, после менструации и в середине цикла значимых отличий между группами не установлено.

В обеих группах была достаточно высока доля пациенток с дисменореей — 58–68% (разница между группами незначима).

При оценке акушерского статуса значимых различий по доле пациенток с двумя и более родами в анамнезе, абортми, выкидышами между группами выявлено не было.

По данным гинекологического анамнеза наиболее частым был аденомиоз: у 43–47% пациенток. Частота миомы матки, хронического эндометрита, гиперпластических процессов в эндометрии не отличалась между группами. У 3–5% пациенток в анамнезе диагностированы инфекции, передающиеся половым путем, у 5–11% — вирус папилломы человека, у 1% — синдром поликистозных яичников.

Хронический сальпингоофорит диагностировался почти в два раза чаще в группе 1: у 9 (47%) пациенток vs 16 (25%) в группе 2 ($p = 0,089$). У двух пациенток в группе 1 в анамнезе имелись указания на наличие операций на придатках матки по поводу патологии, не связанной с эндометриозом, в группе 2 таких пациенток не отмечено, разница между группами близка к статистически значимой ($p = 0,052$).

Медиана концентрации СА-125 перед операцией была выше референсных значений в обеих группах, при этом в группе 1 она была в 1,5 раза выше, чем в группе 2, различия статистически значимы.

По данным УЗИ двухсторонние ЭКЯ в два раза чаще регистрировались в группе 1, разница с группой 2 близка к статистически значимой ($p = 0,076$).

Характеристики во время операции

При оценке протоколов первичного оперативного вмешательства оказалось, что малые формы на контрлатеральном яичнике при односторонних ЭКЯ, поражение брюшины малого таза и спаечный процесс 3-й и 4-й степени статистически значимо чаще встречались у пациенток в группе 1. Ретроцервикальный эндометриоз также чаще наблюдался в группе 1, однако статистически значимой разницы с группой 2 не установлено (табл. 2).

При анализе концентрации IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-17, VEGF, MCP 1 выявлено, что в группе 1 все изучаемые показатели статистически значимо превышали аналогичные показатели в группе 2 (табл. 3).

Таблица 2. Интраоперационные характеристики пациенток групп исследования

Table 2. Intraoperative characteristics of the patients of study groups

Показатель	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 63)	Значение p
Малые формы на контрлатеральном яичнике при односторонних ЭКЯ	11 (58)	19 (30)	<0,05
Поражение брюшины малого таза	16 (84)	34 (54)	<0,05
Ретроцервикальный эндометриоз	7 (37)	11 (17)	n.s.
Спаечный процесс 3-й степени	10 (53)	12 (19)	0,007
Спаечный процесс 4-й степени	9 (47)	2 (3)	<0,001

Примечание. Данные представлены как абсолютное число и доли (%).

Note. Data presented as absolute number and proportions (%).

Таблица 3. Средние значения иммунологических показателей перитонеальной жидкости в сравниваемых группах

Table 3. The average values of the immunological parameters of peritoneal fluid in the compared groups

Наименование цитокина	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 31)	Значение p
IL-6	126,5 [87,7; 560,7]	36,1 [15,7; 74,1]	<0,01
IL-8	1255,9 [537,5; 1739,3]	35,5 [9,0; 97,4]	<0,01
TNF α	2,4 [1,1; 4,5]	0,92 [0,81; 1,16]	<0,01
IL-1 β	4,65 [1,08; 55,36]	0,70 [0,38; 1,15]	<0,01
IL-17	18,93 [8,25; 42,96]	10,2 [0; 18,0]	<0,05
VEGF	288,9 [176,8; 562,2]	112,4 [78,8; 160,2]	<0,01
MCP 1	729,2 [416,7; 1398,3]	235,2 [137,2; 437,5]	<0,01

Примечание. Представлены концентрации цитокинов в пг/мл.

Note. Cytokine concentrations presented in pg/ml.

Результаты ИГХ-анализа капсулы образования представлены в таблице 4. Согласно полученным данным, по пролиферативной активности эпителиальных клеток в капсуле ЭКЯ, экспрессии маркера P 53 и сосудам фиброзного компонента стенки ЭКЯ статистически значимых отличий между группами не выявлено.

В группе 1 по сравнению с группой 2 регистрировались более высокие значения экспрессии маркеров ангиогенеза VEGF и CD34 и более активный кровоток в стромальном компоненте ЭКЯ.

В ROC-анализ включены иммунологические показатели перитонеальной жидкости и результаты

ИГХ капсулы, для которых получены статистически значимые различия между группами. Сосуды стромального компонента не включены в ROC-анализ, так как рассчитывались на основании оценки экспрессии маркера ангиогенеза CD34, включенного в анализ. По результатам ROC-анализа получено, что наибольшей AUC ROC обладает концентрация VEGF и IL-8 в перитонеальной жидкости и CD34 в капсуле ЭКЯ (табл. 5).

Послеоперационная терапия

В послеоперационном периоде пациентки групп исследования получали гормональную терапию.

Таблица 4. Результаты иммуногистохимического исследования

Table 4. Results of the immunohistochemical study

Показатель	Группа 1 (n = 10)	Группа 2 (n = 16)	Значение p
P 53	0,75 [0,06; 1,58]	1 [0,25; 2]	n.s.
Ki 67	0,1 [0; 0,375]	0 [0; 0]	n.s.
CD34	4,14 [3,2; 4,86]	2 [2; 2,75]	<0,01
VEGF	2,71 [1,88; 3,58]	1 [0,225; 2]	<0,01
Сосуды фиброзного компонента стенки ЭКЯ	0,36 [0,238; 0,488]	0,4 [0,225; 0,5]	n.s.
Сосуды стромального компонента ЭКЯ	0,3 [0,208; 0,379]	0,1 [0,1; 0,2]	<0,05

Примечание. Результаты представлены в %.

Note. Results presented in %.

Таблица 5. ROC-анализ исследуемых иммунологических показателей перитонеальной жидкости и капсулы кисты

Table 5. ROC-analysis of the studied immunological parameters of the peritoneal fluid and cyst capsule

Название цитокина	AUC ROC	Se, %	Sp, %	Ac, %	Пороговое значение
Концентрация в перитонеальной жидкости					
IL-6	0,849 (0,740–0,959)	100	67,7	78	58,124
VEGF	0,875 (0,778–0,973)	100	71	79,8	125,6
IL-1	0,809 (0,657–0,960)	66,7	90,3	82,4	1,81
TNF-α	0,832 (0,704–0,961)	60	93,5	82,4	1,725
IL-8	0,953 (0,896–1,009)	93,3	87,1	88,9	128,78
IL-17	0,723 (0,566–0,880)	40	96,8	78,3	30,22
MCP 1	0,828 (0,707–0,949)	80	74,2	76,1	411,1
Содержание в капсуле ЭКЯ					
CD34	0,844 (0,683–1,000)	90	75	80,8	2,5%
VEGF	0,787 (0,626–0,947)	63,6	87	77,9	2,5%

Примечание. Пороговое значение цитокина, пг/мл, если не указано иначе.

AUC ROC — площадь под ROC-кривой, cut-off — порог отсечения, Se — чувствительность, Sp — специфичность, Ac — точность.

Note. Cytokine threshold values pg/ml, unless otherwise indicated.

AUC ROC — area under receiver operating characteristic curve, cut-off — cut-off threshold, Se — sensitivity, Sp — specificity, Ac — accuracy.

Таблица 6. Послеоперационная гормональная терапия

Table 6. Postoperative hormone therapy

Группы препаратов	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 63)	Значение p
аГнРГ	2 (11)	12 (19)	n.s.
аГнРГ + диеногест	3 (16)	5 (8)	n.s.
Диеногест	13 (68)	42 (67)	n.s.
Отказ от гормональной терапии	1 (5)	4 (6)	n.s.

Примечание. n.s. — not significant, не значимо.

Note. n.s. — not significant.

Статистически значимых отличий по используемым схемам и частоте отказов от медикаментозной терапии между группами не установлено (табл. 6).

Наиболее часто пациентки принимали диеногест — 67–68%, частота рецидивов на этой терапии составила 24%. Частота рецидива ЭКЯ у женщин, получавших аГнРГ, составила 14%, комбинированную терапию аГнРГ + диеногест — 38%. На фоне терапии самый ранний рецидив регистрировался у пациенток, принимавших диеногест, — через 3 месяца от начала лечения. По завершении курса наиболее ранний рецидив ЭКЯ диагностирован через 3 месяца у женщин, получавших комбинированную терапию и диеногест, у пациенток, использующих только аГнРГ, — через 18 месяцев. Среди пациенток, отказавшихся от терапии, частота рецидива составила 20%. Статистически значимых различий по частоте рецидивов в зависимости от проводимой терапии или ее отсутствия установлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидив ЭКЯ — одна из нерешенных проблем в лечении эндометриоза. Выявление факторов риска развития этого осложнения может стать основанием для оптимизации подходов к послеоперационной медикаментозной терапии, что позволит снизить необходимость повторного хирургического лечения, сохранить овариальный резерв и улучшить показатели качества жизни.

Ранее исследователи выявили в качестве факторов риска рецидива ЭКЯ распространенность патологического процесса по классификации ASRM [12], уровень в крови СА-125 и хирургические вмешательства на органах малого таза в анамнезе [13], что было продемонстрировано и в нашей работе.

Согласно данным Х.У. Li и соавт., дисменорея и аденомиоз статистически значимо коррелируют с рецидивом ЭКЯ после хирургического лечения [14], однако в проведенном нами исследовании частота встречаемости дисменореи и аденомиоза не имела различий в группах сравнения, что не позволяет нам рассматривать указанные характеристики как факторы риска рецидива ЭКЯ. По данным Л.В. Адамян и соавт. [15], В. McKinnon и соавт. [16], выраженность болевых ощущений носит субъективный характер ввиду индивидуальных особенностей болевой чувствительности и имеет более «яркую окраску» при связи эндометриoidных имплантов с нервными волокнами, что при ЭКЯ случается редко. Это также свидетельствует о том, что дисменорея не может рассматриваться как возможный фактор риска рецидива ЭКЯ.

Согласно исследованию М.М. Zolbin и соавт., развитие эндометриоза ассоциировано с изменениями в экспрессии генов и уменьшением количества стволовых клеток адипоцитов, что способствует метаболическим изменениям и более низкому ИМТ

у женщин с эндометриозом [17, 18]. В собственном исследовании у пациенток, имеющих впоследствии рецидив ЭКЯ, также фиксировался более низкий ИМТ по сравнению с пациентками без рецидива заболевания, но статистически значимых различий установлено не было.

В нашей работе выявлено, что дополнительным фактором риска рецидива ЭКЯ может быть указание в анамнезе на хронические воспалительные процессы придатков, что, согласно исследованиям отечественных и зарубежных авторов, обусловлено общностью патогенетических механизмов развития этих двух процессов [19–22]. В нашей работе частота хронического сальпингоофорита была почти в два раза больше у пациенток в группе 1, различия с группой 2 были близки к статистически значимым.

Одним из возможных механизмов прогрессирования эндометриoidной болезни рассматривается иммунная дисфункция, проявляющаяся в нарушении соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, увеличении концентрации факторов роста, зарегистрированных как в периферической крови [23], так и в перитонеальной жидкости [24–28]. Однако в доступной литературе не удалось найти исследований, отражающих взаимосвязь цитокинового профиля перитонеальной жидкости и риска развития рецидива ЭКЯ. Настоящее исследование продемонстрировало, что у пациенток, имеющих рецидив ЭКЯ, средние концентрации исследованных цитокинов значительно превышают аналогичные показатели в группе без рецидива заболевания, но наиболее высокими диагностическими характеристиками обладают фактор роста VEGF и хемокин IL-8, оказывающий проангиогенное действие. Так, значение первого 125,6 пг/мл и более и второго — 128,78 пг/мл и более прогнозирует рецидив ЭКЯ с точностью 79,8 и 88,9% соответственно.

По результатам ИГХ-исследования продемонстрировано, что наибольшую точность в прогнозе рецидива ЭКЯ имеет маркер ангиогенеза CD34. При его экспрессии 2,5% и более она составляет 80,8%.

Полученные данные совпадают с уже опубликованными исследованиями, согласно которым перитонеальная жидкость пациенток с эндометриозом обладает повышенной ангиогенной активностью, что играет ключевую роль в росте эндометриoidных клеток [26, 28].

Учитывая повышение маркеров ангиогенеза в перитонеальной жидкости и в капсуле ЭКЯ, неоангиогенез может рассматриваться в качестве «мишени» при лечении эндометриоза, однако, учитывая, что ангиогенез — важное звено также и физиологических процессов, такой подход требует дальнейшего исследования.

В нашем исследовании общая частота рецидивов ЭКЯ за 30 мес. наблюдения составила 23%.

Полученные данные совпадают с данными другого исследования, согласно которому частота рецидива ЭКЯ в течение 24 мес. наблюдения составляла 21,5% [14].

Существенных различий между частотой рецидивов в зависимости от проведения/непроведения гормональной терапии не установлено, что совпадает с исследованием Х.У. Ли и соавт., в котором также не обнаружено значимой корреляции между частотой рецидива и проведением послеоперационной гормональной терапии [14].

Тем не менее сегодня большинство экспертов сходятся во мнении, что эндометриоз — это хроническое заболевание, требующее долговременной гормональной терапии, способной оказывать антипролиферативное и противовоспалительное действие в эндометриодных очагах. Современные концепции лечения эндометриоза предполагают разработку индивидуального плана терапии с учетом определяющих факторов прогнозирования рецидива

ЭКЯ, что позволит использовать все преимущества медикаментозной терапии и снизить необходимость повторного оперативного лечения.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести ретроспективный дизайн, небольшое число пациенток с рецидивом, относительно небольшой период послеоперационного наблюдения. Необходимо проведение дальнейших проспективных исследований для установления факторов риска рецидива ЭКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К возможным факторам риска рецидива ЭКЯ после оперативного лечения относятся более высокий уровень СА-125 до операции, малые формы на контрлатеральном яичнике при односторонних ЭКЯ, поражение брюшины малого таза, 3–4-я степень спаечного процесса, повышение VEGF в перитонеальной жидкости $\geq 125,6$ пг/мл, IL-8 $\geq 128,78$ пг/мл и экспрессия CD34 в капсуле ЭКЯ $\geq 2,5\%$, установленные во время операции.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatyana S. Kachalina made the significant contribution to the concept of the study Marina E. Bogatova made the contribution to the concept of the article, analyzed the data, wrote the text and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Sergey S. Kuznetsov participated in the collection and analysis of the data. Valeriy F. Lazukin made the statistical processing of the data. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.С. Качалина разработала основную концепцию исследования. М.Е. Богатова внесла вклад в разработку концепции исследования, провела анализ данных, подготовила текст статьи и согласилась взять на себя ответственность за все аспекты работы. С.С. Кузнецов участвовал в сборе и анализе данных. В.Ф. Лазукин провел статистическую обработку данных. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Протасова А.Э., Вандеева Е.Н., Кузьмина Н.С. Эндометриоз — доброкачественное заболевание? Современные дискуссионные аспекты эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. Проблемы репродукции. 2016; 22(5): 98–109. <https://doi.org/10.17116/repro201622598-109>
- 2 Попова О. С. Клетки иммунной системы как биомаркеры в диагностике эндометриоза. Проблемы репродукции. 2019; 25(2): 8–15. <https://doi.org/10.17116/repro2019250218>
- 3 Fassbender A., Overbergh L., Vredendygh E., et al. How can macroscopically normal peritoneum contribute to the pathogenesis of endometriosis? Fertility and sterility. 2011; 96 (3): 697–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.034> PMID: 21762896
- 4 Mita S., Aznaurova Y.B., Zhumataev M.B., et al. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2014; 12: 50–68. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-50> PMID: 24927773
- 5 Адамян Л. В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011; 17(6): 66–77.
- 1 Protasova A.E.H., Vandeeva E.N., Kuz'mina N.S. Ehndometrioiz — dobrokachestvennoe zabolevanie? Sovremennye diskussionnyye aspekty ehndometrioiz-assotsirovannykh opukholei yaichnika. [Endometriosis — a benign disease? Modern debatable aspects of endometriosis-associated ovarian tumors]. Russian Journal of Human Reproduction = Problemy reproduktiv. 2016; 22 (5): 98–109 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/repro201622598-109>
- 2 Popova O. S. Kletki immunnogo sistema kak biomarkery v diagnostike ehndometrioza. [Cells of the immune system as biomarkers in the diagnosis of endometriosis]. Russian Journal of Human Reproduction = Problemy reproduktiv. 2019; 25(2): 8–15 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/repro2019250218>
- 3 Fassbender A., Overbergh L., Vredendygh E., et al. How can macroscopically normal peritoneum contribute to the pathogenesis of endometriosis? Fertility and sterility. 2011; 96 (3): 697–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.034> PMID: 21762896
- 4 Mita S., Aznaurova Y.B., Zhumataev M.B., et al. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2014; 12: 50–68. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-50> PMID: 24927773
- 5 Adamyan L. V., Andreeva E.N. Rol' sovremennoy gormonmoduliruyushchei terapii v kompleksnom lechenii, genital'nogo ehndometrioza. [Role of modern hormone-modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis]. Russian Journal of Human Reproduction = Problemy reproduktiv. 2011; 17(6): 66–67 (In Russian).

- 6 Ouchi N., Akira S., Mine K., et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *Journal of obstetrics and gynaecology research* (Tokyo, Japan). 2014; 40(1): 230–6. <https://doi.org/10.1111/jog.12164> PMID: 24102958
- 7 Давыдов А.И., Стрижакова М.А., Орлов О. Н. Клиническая оценка экспрессии лептина и интерлейкина-6 при эндометриозе яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 2(4): 44–9.
- 8 Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Красильникова Л.В. и др. Прогнозирование рецидива эндометриозных кист яичника во время первичного оперативного вмешательства. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018; 21(2): 26–30.
- 9 Пшеничнюк Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В., Зайцев Н.В. Прогнозирование раннего рецидивирования эндометриозных кист яичников после оперативного лечения: факторы риска и профилактики. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(2): 97–107. <https://doi.org/10.17116/repro201824297-107>
- 10 Wickiewicz D., Chrobak A., Gmyrek G.B., et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; 288 (4): 805–14. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2828-6> PMID: 23553197
- 11 Funamizu A., Fukui A., Kamoi M., et al. Expression of natural cytotoxicity receptors on peritoneal fluid natural killer cell and cytokine production by peritoneal fluid natural killer cell in women with endometriosis. *American journal of reproductive immunology*. 2014; 71(4): 359–67. <https://doi.org/10.1111/aji.12206> PMID: 24495049
- 12 Tobiume T., Kotani Y., Takaya H., et al. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. 2016; 205: 54–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.516>
- 13 Guzel A.I., Topcu H.O., Ekilinc S., et al. Recurrence factors in women underwent laparoscopic surgery for endometrioma. *Minerva Chir*. 2014; 69(5): 277–82. PMID: 25267018
- 14 Li X.Y., Chao X.P., Leng J.N., et al. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women. *Journal of Ovarian Research*. 2019; 12(1): 79. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0552-y> PMID: 31470880
- 15 Адамян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н. и др. Особенности хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Лечащий врач*. 2019; 9: 3–87. <https://www.lvrach.ru/2019/09/15437391>
- 16 McKinnon B., Bersinger N.A., Wotzkow C., Mueller M.D. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertility and sterility*. 2012; 97 (2): 373–380. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.011> PMID: 22154765
- 6 Ouchi N., Akira S., Mine K., et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *Journal of obstetrics and gynaecology research* (Tokyo, Japan). 2014; 40(1): 230–6. <https://doi.org/10.1111/jog.12164> PMID: 24102958
- 7 Davydov A.I., Strizhakova M.A., Orlov O. N. Klinicheskaya otsenka ehkspressii leptina i interleikina-6 pri ehndometrioze yaichnikov. [A clinical evaluation of the expression of leptin and interleukin-6 in ovarian endometriosis]. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)* 2005; 2(4): 44–9 (In Russian).
- 8 Dubrovina S.O., Berlim YU.D., Krasil'nikova L.V., et al. Prognozirovaniye retsidiva ehndometrioidnykh kist yaichnika vo vremya pervichnogo operativnogo vmeshatel'stva. [Prediction for recurrence of ovarian endometriomas during primary surgical interventions]. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2018; 21(2): 26–30 (In Russian).
- 9 Pshenichnyuk E.YU., Asaturova A.V., Adamyan L.V., Zaitsev N.V. Prognozirovaniye rannego retsidivirovaniya ehndometrioidnykh kist yaichnikov posle operativnogo lecheniya: faktory riska i profilaktiki. [Predictive factors of ovarian endometrioma of recurrence after laparoscopic excision: risk factors and prevention]. *Russian Journal of Human Reproduction = Problemy reprodukt-sii*. 2018; 24(2): 97–107 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/repro201824297-107>
- 10 Wickiewicz D., Chrobak A., Gmyrek G.B., et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; 288 (4): 805–14. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2828-6> PMID: 23553197
- 11 Funamizu A., Fukui A., Kamoi M., et al. Expression of natural cytotoxicity receptors on peritoneal fluid natural killer cell and cytokine production by peritoneal fluid natural killer cell in women with endometriosis. *American journal of reproductive immunology*. 2014; 71(4): 359–67. <https://doi.org/10.1111/aji.12206> PMID: 24495049
- 12 Tobiume T., Kotani Y., Takaya H., et al. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. 2016; 205: 54–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.516>
- 13 Guzel A.I., Topcu H.O., Ekilinc S., et al. Recurrence factors in women underwent laparoscopic surgery for endometrioma. *Minerva Chir*. 2014; 69(5): 277–82. PMID: 25267018
- 14 Li X.Y., Chao X.P., Leng J.N., et al. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women. *Journal of Ovarian Research*. 2019; 12(1): 79. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0552-y> PMID: 31470880
- 15 Adamyan L.V., Sonova M.M., Arslanyan K.N., et al. Osobennosti khronicheskoi tazovoi boli u patsientok s naruzhnym genital'nym ehndometrio-om. [Features of chronic pelvic pain in patients with external genital endometriosis]. *Lechaschi Vrach*. 2019; 9: 3–87 (In Russian). <https://www.lvrach.ru/2019/09/15437391>
- 16 McKinnon B., Bersinger N.A., Wotzkow C., Mueller M.D. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertility and sterility*. 2012; 97 (2): 373–80. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.011> PMID: 22154765

- 17 Zolbin M.M., Mamillapalli R., Nematian S.E., et al. Adipocyte alterations in endometriosis: reduced numbers of stem cells and microRNA induced alterations in adipocyte metabolic gene expression. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. 2019; 17(6): 36. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0480-0>
- 18 Holdsworth-Carson S.J., Rogers P.A.W. The complex relationship between body mass index and endometriosis. *Journal of endometriosis and pelvic pain disorders*. 2018; 10(4): 187–9. <https://doi.org/10.1177/2284026518810586>
- 19 Бебнева Т. Н., Дамирова К.Ф. Воспалительные заболевания органов малого таза. *Гинекология*. 2019; 5: 39–44.
- 20 Lin J., Gu Y. Effect of monocyte chemoattractant protein-1 and estradiol on the secretion of vascular endothelial growth factor in endometrial stromal cells in vitro. *Fertility and sterility*. 2005; 84(6): 1793–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.090>
- 21 Smith S. K. Regulation of angiogenesis in the endometrium. *Trends Endocrinology and Metabolism*. 2001; 12(4): 147–51. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(01\)00379-4](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(01)00379-4) PMID: 11295569
- 22 Pittatore G., Moggio A., Benedetto C., et al. Endometrial adult/progenitor stem cells: pathogenetic theory and new antiangiogenic approach for endometriosis therapy. *Reprod Sci*. 2014; 21(3): 296–304. <https://doi.org/10.1177/1933719113503405> PMID: 24037753
- 23 Павлов Р. В., Кундохова М.С. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011; 1: 39–43.
- 24 Маркарян И.В., Ермолова Н.В., Линде В.А. и др. Маркеры пролиферации и апоптоза при наружном генитальном эндометриозе. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015; 18(1): 145–9.
- 25 Пыдра А.Р., Павлов Р.В., Аксененко В.А. Кундохова М.С. Особенности иммунной дисфункции при рецидивировании наружного генитального эндометриоза. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011; 4: 55–8.
- 26 Кондратьева П.Г., Соколов Д.И., Колобов А.В. Участие факторов ангиогенеза в развитии наружного генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007; 56(3): 70–4.
- 27 Чантурия Т. З. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018; 3: 25–30.
- 28 Сазонова Н. Г., Салмина А.Б., Макаренко Т.А. Неоангиогенез в развитии эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (3): 12–8. <https://doi.org/10.17116/repro201723312-18>
- 17 Zolbin M.M., Mamillapalli R., Nematian S.E., et al. Adipocyte alterations in endometriosis: reduced numbers of stem cells and microRNA induced alterations in adipocyte metabolic gene expression. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. 2019; 17(6): 36. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0480-0>
- 18 Holdsworth-Carson S.J., Rogers P.A.W. The complex relationship between body mass index and endometriosis. *Journal of endometriosis and pelvic pain disorders*. 2018; 10(4): 187–9. <https://doi.org/10.1177/2284026518810586>
- 19 Bebneva T. N., Damirova K.F. Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza. [Inflammatory diseases of the pelvic organs]. *Gynecology*. 2019; 5: 39–44 (In Russian).
- 20 Lin J., Gu Y. Effect of monocyte chemoattractant protein-1 and estradiol on the secretion of vascular endothelial growth factor in endometrial stromal cells in vitro. *Fertility and sterility*. 2005; 84(6): 1793–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.090>
- 21 Smith S. K. Regulation of angiogenesis in the endometrium. *Trends Endocrinology and Metabolism*. 2001; 12(4): 147–51. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(01\)00379-4](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(01)00379-4) PMID: 11295569
- 22 Pittatore G., Moggio A., Benedetto C., et al. Endometrial adult/progenitor stem cells: pathogenetic theory and new antiangiogenic approach for endometriosis therapy. *Reprod Sci*. 2014; 21(3): 296–304. <https://doi.org/10.1177/1933719113503405> PMID: 24037753
- 23 Pavlov R. V., Kundokhova M.S. Immunologicheskie kriterii ran-nego prognozirovaniya retsidivov naruzhnogo genital'nogo ehndometrioza. [Immunological criteria for early prediction of recurrence of external genital endometriosis]. *Medical news of the North Caucasus*. 2011; 1: 39–43 (In Russian).
- 24 Markar'yan I.V., Ermolova N.V., Linde V.A., et al. Markery proliferatsii i apoptoza pri naruzhnom genital'nom ehndometrioze. [Markers of proliferation and apoptosis in external genital endometriosis]. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2015; 18(1): 145–9 (In Russian).
- 25 Pydra A.R., Pavlov R.V., Akсененко V.A. Kundokhova M.S. Osobennosti immunnoi disfunkcii pri retsidivirovani naruzhnogo genital'nogo ehndometrioza. [Features of immune dysfunction in the recurrence of external genital endometriosis]. *Medical news of the North Caucasus*. 2011; 4: 55–8 (In Russian).
- 26 Kondrat'eva P.G., Sokolov D.I., Kolobov A.V. Uchastie faktorov angiogeneza v razvitii naruzhnogo genital'nogo ehndometrioza. [Participation of angiogenesis factors in the development of external genital endometriosis]. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2007; 56(3): 70–4 (In Russian).
- 27 Chanturiya T. Z. Rol' immunologicheskikh faktorov pri razvitii razlichnykh form ehndometrioza. [the Role of immunological factors in the development of various forms of endometriosis]. *Aktual'nye problemy meditsiny i biologii*. 2018; 3: 25–30 (In Russian).
- 28 Sazonova N. G., Salmina A.B., Makarenko T.A. Neoangiogeneza v razvitii ehndometrioza (obzor literatury). [Neoangiogenesis in the development of endometriosis (literature review)]. *Problems of reproduction = Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2017; 23 (3): 12–8 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/repro201723312-18>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Качалина Татьяна Симоновна, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3459-5335>

Богатова Марина Евгеньевна , врач — акушер-гинеколог ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 29 Приокского района г. Нижнего Новгорода».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0384-2580>

Кузнецов Сергей Станиславович, д-р мед. наук, доцент, заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-2991>

Лазукин Валерий Федорович, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0916-0468>

Tatyana S. Kachalina, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3459-5335>

Marina E. Bogatova , obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital No. 29 of the Prioksky district of Nizhny Novgorod.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0384-2580>

Sergey S. Kuznetsov, Dr. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Anatomical pathology Department, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-2991>

Valeriy F. Lazukin, Cand. of Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Privolzhsky Research Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0916-0468>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Area with horizontal dashed lines for notes.



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)