

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 4(26)
2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
- ДОСТИЖЕНИЯ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ
- УСПЕХИ КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ
- ФАРМАЦИЯ
НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

№ 4(26) 2016 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Выходит 4 раза в год

Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
The First Sechenov Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of Russian Federation
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Почтовый адрес редакции

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

Телефон редакции

8 (499) 766-44-28

e-mail: vestnik@mma.ru

Заведующий редакцией: Г.В. Кондрашов

Редактор: Ж.В. Логунова

Корректор: В.В. Прокопенко

Переводчик: канд. полит. наук А.Е. Тарасов

Верстка: Е.В. Комарова

Издатель

Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2

Телефон: 8 (499) 766-44-28

Издается с 2010 г.

Журнал представлен в Федеральной электронной
медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>,
входит в библиографическую базу данных РИНЦ

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» — 29124

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 9,75. Печать цифровая.

Тираж 1 000 экз. Заказ № 161241

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ
имени И.М. Сеченова: г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и
иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский
вестник» допускается только с письменного разрешения
учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

Главный редактор

П.В. Глыбочко

Заместитель главного редактора

С.Б. Шевченко

Ответственный секретарь

Ю.В. Несвижский

Редакционная коллегия

Н.И. Брико

Н.А. Геппе

С.В. Грачев

В.Т. Ивашкин

А.И. Ищенко

В.Р. Кучма

П.Ф. Литвицкий

В.И. Подзолков

В.П. Сергиев

В.П. Фисенко

А.Ф. Черноусов

В.И. Чиссов

Редакционный совет

О.И. Адмакин

Е.И. Алексеева

Е.И. Аляев

Е.И. Баранов

Г. Барбаги

Ю.Н. Беленков

Л.А. Бокерия

А.И. Вьялков

Э.И. Гальперин

С.В. Готье

И.И. Дедов

А.А. Замятнин

М.А. Кинкулькина

И.И. Краснюк

Т.М. Литвинова

Е.Н. Морозов

Н.А. Мухин

Д.А. Напалков

Г.Г. Онищенко

В.И. Покровский

А.В. Решетников

В.А. Решетников

Р. Риемюллер

Х.Э. Санер

А.А. Свистунов

С.В. Смердин

А.И. Стрижаков

Г.Т. Сухих

А.Л. Сыркин

И.-М. Танген

С.К. Терновой

В.В. Фомин

И.М. Чиж

Е.В. Ших

Б. Эдвин

Б. Ян

Н.Н. Яхно

Editor-in-Chief

P.V. Glybochko

Deputy Editor-in-Chief

S.B. Shevchenko

Executive Secretary

Yu.V. Nesvizhsky

Editorial Collegium

N.I. Briko (Россия)

N.A. Geppe (Россия)

S.V. Grachev (Россия)

V.T. Ivashkin (Россия)

A.I. Ishenko (Россия)

V.R. Kuchma (Россия)

P.F. Litvitskiy (Россия)

V.I. Podzolgov (Россия)

V.P. Sergiev (Россия)

V.P. Fisenko (Россия)

A.F. Chernousov (Россия)

V.I. Chissov (Россия)

Editorial Board

O.I. Admakina (Россия)

E.I. Alekseeva (Россия)

Yu.G. Alyaev (Россия)

A.A. Baranov (Россия)

G. Barbagli (Италия)

Yu.N. Belenkov (Россия)

L.A. Bokeriya (Россия)

A.I. Vyalkov (Россия)

E.I. Galperin (Россия)

S.V. Gotje (Россия)

I.I. Dedov (Россия)

A.A. Zamyatnin (Россия)

M.A. Kinkulkina (Россия)

I.I. Krasnyuk (Россия)

T.M. Litvinova (Россия)

E.N. Morozov (Россия)

N.A. Mukhin (Россия)

D.A. Napalkov (Россия)

G.G. Onishchenko (Россия)

V.I. Pokrovsky (Россия)

A.V. Reshetnikov (Россия)

V.A. Reshetnikov (Россия)

R. Riemmuller (Австрия)

H.E. Saner (Швейцария)

A.A. Svistunov (Россия)

S.V. Smerdin (Россия)

A.I. Strizhakov (Россия)

G.T. Sukhikh (Россия)

A.L. Syркин (Россия)

J.-M. Tangen (Норвегия)

S.K. Ternovoi (Россия)

V.V. Fomin (Россия)

I.M. Chizh (Россия)

E.V. Shih (Россия)

B. Edwin (Норвегия)

B. Yan (Китай)

N.N. Yakhno (Россия)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ HEALTH MANAGEMENT

Чиж И.М., Карпенко И.В.

Сравнительный анализ системы подготовки военно-медицинских кадров в России и Европе в XVIII–XIX вв.

4

Chizh I.M., Karpenko I.V.

Comparative analysis of military medical personnel training in Russia and Europe in the 18–19th centuries

Сванадзе С.Н., Сквирская Г.П.

Формирование рынка эстетической хирургии молочных желез в Российской Федерации

9

Svanadze S.N., Skvirskaya G.P.

The emergence of aesthetic medicine market in Russia

Жусупова Г.К.

Анализ текущей ситуации функционирования формулярной системы в Республике Казахстан за 2012–2014 гг.

13

Zhussupova G.K.

The Formulary System in the Republic of Kazakhstan in 2012–2014

ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ FUNDAMENTAL MEDICAL STUDIES

Закиев В.Д., Поддубиков А.В., Романенко Э.Е., Батура А.П.

Влияние гелиофизических факторов и геомагнитных бурь на физиологию микроорганизмов и развитие эпидемий

19

Zakiev V.D., Poddubikov A.V., Romanenko E.E., Baturo A.P.

Influence of geliophysical factors and geomagnetic storms on the physiology of microorganisms and epidemics

Свистушкин В.М., Старостина С.В., Ракунова Е.Б., Еремеева Л.В., Аветисян Э.Е.

Научные и клинические исследования в области ларингологии и фониатрии на кафедре болезней уха, горла и носа Первого МГМУ имени И.М. Сеченова: преемственность поколений

25

Svistushkin V.M., Starostina S.V., Rakunova E.B., Eremeeva L.V., Avetisyan E.Ye.

Scientific and clinical studies in laryngology and phoniatics at the Department of ear, nose and throat diseases I.M. Sechenov First Moscow State Medical University: the continuity of generations

Лазаренко В.А., Антонов А.Е.

Роль факторов риска в развитии острого и хронического холецистита и холелитиаза

31

Lazarenko V.A., Antonov A.E.

Risk factors of acute and chronic cholecystitis and cholelithiasis

УСПЕХИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ CLINICAL MEDICINE

*Свистушкин В.М., Егоров В.И.,
Рагимов А.А., Мустафаев Д.М. оглы,
Волкова К.Б., Матвеев А.В.*

Эффективность комбинированного
лечения больных взрослого возраста
папилломатозом гортани

37

*Svistushkin V.M., Egorov V.I.,
Ragimov A.A., Mustafaeu J.M.,
Volkova K.B., Matveev A.V.*

The combined treatment effectiveness
in adult laryngeal papillomatosis patients

*Салимов Э.Л., Рагимов А.А.,
Каабак М.М., Байрамалибейли И.Э.*

Различные аспекты
инфузионно-трансфузионной терапии
у пациентов с трансплантацией почки

42

*Salimov E.L., Ragimov A.A.,
Kaabak M.M., Bayramalibeyli I.E.*

Various aspects of infusion and transfusion
therapy in patients with kidney transplants

*Агаджанян Э.С., Ищенко А.И.,
Зуев В.М., Джибладзе Т.А.*

Сравнительная оценка лазерного дреллинга
яичников при хирургическом лечении женщин
с синдромом поликистозных яичников

46

*Aghajanyan E.S., Ishchenko A.I.,
Zuev V.M., Dzhibladze T.A.*

Comparative analysis of laser ovarian
drilling in surgical management
of polycystic ovarian syndrome

*Кусевич Д.А., Имаметдинова Г.Р.,
Чичасова Н.В., Насонов Е.Л.*

Тяжелое течение ревматоидного артрита
с множественной непереносимостью
базисных противовоспалительных препаратов

53

*Kusevich D.A., Imametdinova G.R.,
Chichasova N.V., Nasonov E.L.*

Severe rheumatoid arthritis with multiple
baseline anti-inflammatory drugs intolerance

*Черноусов А.Ф., Мукантаев Т.Е.,
Вьгчужанин Д.В., Левкин В.В.,
Нурутдинов Р.М.*

Противорецидивная химиотерапия
эхинококкоза печени

58

*Chernousov A.F., Mukantaev T.Y.,
Vychuzhanin D.V., Levkin V.V.,
Nurudinov R.M.*

Anti-relapse chemotherapy
in liver echinococcosis

ФАРМАЦИЯ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ PHARMACY

*Максимов М.Л., Дралова О.В., Кукес В.Г.,
Чубарев В.Н., Тарасов В.В.*

Современные лекарственные средства
для фармакотерапии ожирения
и метаболического синдрома (Обзор)

64

*Maximov M.L., Dralova O.V., Kukes V.G.,
Chubarev V.N., Tarasov V.V.*

Modern drugs for obesity and metabolic
syndrome treatment (Review)

УДК 61(091)

И.М. Чиж,

д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, проректор по общественным связям и воспитательной работе, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

И.В. Карпенко,

канд. мед. наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

I.M. Chizh,

Doctor of Medical Sciences, Professor, a Corresponding member of RAS, Pro-rector for Public Relations and Academic Activities, Head of the Life Safety and Emergency Medicine Department, I.M. Sechenov First MSMU

I.V. Karpenko,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, the Life Safety and Emergency Medicine Department, I.M. Sechenov First MSMU

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ В РОССИИ И ЕВРОПЕ В XVIII–XIX вв.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MILITARY MEDICAL PERSONNEL TRAINING IN RUSSIA AND EUROPE IN THE 18–19th CENTURIES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Карпенко Игорь Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 1, стр. 1
Тел.: +7 (903) 531-79-36
e-mail: karpenko.iv@bk.ru
Статья поступила в редакцию: 16.06.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Igor Karpenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, the Life Safety and Emergency Medicine Department, I.M. Sechenov First MSMU
Address: 1, Abrikosovskii lane, Moscow, 119435, Russia
Tel.: +7 (903) 531-79-36
e-mail: karpenko.iv@bk.ru
The article received: June 16, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. В статье отражены вопросы истории подготовки военно-медицинских специалистов в России и Западной Европе в XVIII–XIX вв. Показано, что ведущей тенденцией в становлении системы подготовки военно-медицинских кадров во всех сравниваемых странах стало внедрение в программу подготовки будущих военных врачей учебных дисциплин, имеющих специальный военно-медицинский характер, и, в первую очередь, таких как военно-полевая хирургия, военная гигиена, санитарная тактика. Отмечено, что этот процесс начался во всех сравниваемых странах только в XIX в. Отражены как общие черты, так и различия в процессе подготовки военно-медицинских кадров в указанный период во всех сравниваемых странах.

Abstract. The article discusses the history of military medical training in Russia and Western Europe in XVIII–XIX centuries. The leading trend in military medical training in all compared countries was the introduction of military-medical disciplines: military field surgery, military hygiene and sanitation tactics. It was not until the 19th century when this trend prevailed in all of the compared countries. Though this trend had much in common in all of the compared countries there were certain national peculiarities in military medical training at the time.

Ключевые слова. Военная медицина, военно-медицинские кадры.

Keywords. Military medicine, military medical personnel.

Как известно, система подготовки военно-медицинских кадров является одним из решающих факторов успешного медицинского обеспечения вооруженных сил. Военные медики только тогда могут успешно выполнять свой служебный долг, когда они вооружены знаниями военно-полевой терапии,

военно-полевой хирургии, военной эпидемиологии, организации и тактики медицинской службы и других военно-медицинских дисциплин. Сложившаяся в нашей стране система подготовки военно-медицинских кадров имеет свою богатую историю. В статье предпринята попытка анализа становления

системы подготовки военных врачей как в России, так и в некоторых европейских странах в указанный период.

Основы систематического военно-медицинского образования в России начинают закладываться уже в начале XVIII в. В 1707 г. при первом в России военном госпитале в Москве была открыта госпитальная школа, готовившая лекарей для русской армии. Инициатива ее открытия принадлежала сподвижнику Петра Первого — доктору Н. Бидлоо [1].

В дальнейшем при Санкт-Петербургском Сухопутном и Адмиралтейском госпиталях (1733 г.), а также при госпитале в Кронштадте были открыты еще три подобные школы. Кроме них в России на протяжении XVIII в. осуществляли свою деятельность еще две госпитальные школы — Колывановоскресенская (с 1751 г. и до конца XVIII в.) и Елизаветградская (1788—1798 гг.).

Все это время основная масса выпускников госпитальных школ направлялась в армию. Так, например, весь выпуск Московской госпитальной школы в 1727 г. был отправлен в войска в качестве полковых лекарей и подлекарей в Астрахань в Низовой корпус — войска, предназначавшиеся для войны с Персией.

В этот период, несмотря на то, что основная часть выпускников предназначалась для прохождения службы в армии, специальных военно-медицинских дисциплин в программе обучения не было.

В Европе первой европейской медицинской школой, готовившей военно-медицинские кадры для армии на постоянной основе, стала Медико-хирургическая коллегия, открытая в Берлине (Пруссия) в 1724 г. [9]. Срок обучения в школе был трехгодичный. Как и в России, система подготовки будущих военных медиков была привязана к крупной клинике. Так, например, практические занятия учащихся школы проходили в берлинской клинике Шарите (Charite). В школу принимались 8 ротных фельдшеров, которые содержались за государственный счет с оплатой 50 талеров в год [1]. Кроме 8 ротных фельдшеров, которые получили название «пансионеров», к Коллегии прикомандировывались на короткий срок кандидаты в полковые фельдшера. В конце XVIII в. лучшие выпускники Коллегии направлялись для совершенствования в хирургии в знаменитую Высшую школу хирургов в Париж. Выпускники Коллегии становились, как правило, полковыми фельдшерами, обладающими определенными практическими и теоретическими навыками. Как и в российских госпитальных школах, в программе обучения будущих военных медиков военно-медицинских дисциплин не предполагалось.

Во второй половине XVIII в. система подготовки военно-медицинских кадров в России подверглась реформированию. Так, в 1786 г. госпитальные школы были преобразованы в медико-хирургические

(врачебные) училища. Санкт-Петербургские школы слились в одно медико-хирургическое училище. В переименованных учебных заведениях качественно улучшалась подготовка будущего военного врача. Впервые штатное расписание училища было отделено от штата госпиталя, на базе которого оно располагалось. Штат училища включал: профессоров анатомии, хирургии, ботаники, патологии и «медицинской практики»; прозектора анатомии; трех учителей языков и учителя рисования.

В 1798 г. учреждаются две медико-хирургические академии — в Москве и Санкт-Петербурге. Преподавательский состав и учащиеся медико-хирургических училищ вошли в состав этих академий: Санкт-Петербургского и Кронштадтского училищ — в Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию (с 1881 г. Военно-медицинская академия), Московского — в Московскую медико-хирургическую академию. Учащиеся остальных училищ также были распределены между медико-хирургическими академиями.

Согласно уставу Санкт-Петербургской медико-хирургической академии от 1799 г. в учебную программу будущих военных врачей входили следующие предметы:

- на первом курсе — математика, физика, химия, ботаника, анатомия с физиологией;
- на втором курсе — «материя медика» с рецептурой, патология и терапия;
- на третьем курсе — хирургия, препарирование, рисование, а также повторение всего пройденного на первых двух курсах;
- на четвертом курсе повторяли хирургию, слушали повивальное искусство и судебную медицину [8].

Таким образом, становится очевидным, в это время программа обучения по-прежнему не предполагала наличия военно-медицинских учебных дисциплин.

Определенные изменения происходили в этот период в системе подготовки военных медиков и в Европе. В Пруссии в 1795 г. было принято решение об учреждении при уже существовавшей Медико-хирургической коллегии так называемой Пепиньера (Pepinier). Задачей этого учебного заведения было не только совершенствование ротных фельдшеров, но и подготовка медико-хирургов из других категорий обучающихся. Последние принимались в Пепиньера по результатам конкурсных экзаменов, к которым допускались молодые люди в возрасте 17—20 лет, окончившие низшую или несколько классов средней школы. Через несколько лет количество обучающихся достигло 90 человек [9]. Обучение в Пепиньера длилось четыре с половиной года. На первом курсе изучали: остеологию, спланхнологию, физику, химию, ботанику, математику и иностранные языки; на втором — анатомию, физиологию,

общую патологию, фармацию, этику, логику, географию, иностранные языки; на третьем — семиотику, «материя медику» с общей терапией, частную терапию, акушерство, хирургию, учение о повязках, ангиологию, синдесмологию, иностранные языки; на четвертом — учение о переломах и вывихах, оперативную хирургию, акушерство, фармакопею, хирургию, глазные болезни, рецептуру, частную терапию, клинику внутренних болезней [1]. Как видно, в программе этого учебного заведения, как и в учебных заведениях России, в этот период военно-медицинских дисциплин не было.

По окончании обучения в Пепиньера выпускники для практического усовершенствования должны были отработать в клинике Шарите [9].

Кроме Пруссии, в странах Западной Европы во второй половине XVIII в. были открыты еще несколько военно-медицинских учебных заведений. На территории Священной Римской империи впервые в 1763 г. в Брюсселе была учреждена «Военно-врачебная школа». Кроме этого, в 1775 г. при Гумпердорфском военном госпитале было создано «Училище для пользования внутренних болезней и изучения военно-врачебной науки» [2]. В эти школы прикомандировывались на полгода полковые хирурги.

В 1785 г. в Вене основана Медико-хирургическая академия императора Иосифа. В академии существовало два курса — малый и большой. На большом курсе в течение двух лет обучалось 30 ротных хирургов, на малом — обучались молодые люди с законченным средним образованием в течение полугода. По окончании малого курса выпускники поступали в войска на должность ротного хирурга. После определенного стажа службы в войсках (несколько лет) можно было поступать на большой курс. Выпускникам большого курса присваивалось звание магистра. В войсках они занимали должности батальонных хирургов. Желаящие продолжить свое образование после 4–6-летней работы в военном госпитале с последующей сдачей экзаменов становились докторами хирургии [2].

Во Франции, начиная с 1775 г., действуют специальные школы для подготовки военных хирургов при Страсбургском, Мецском и Лионском госпиталях. Курс обучения длился 3 года. По окончании школы выпускники прикомандировывались к военному госпиталю, а после получения стажа практической работы распределялись по полкам на должность помощников штаб-хирурга полка [3].

Таким образом, в России и Западной Европе в течение XVIII в. начала свое становление система подготовки военно-медицинских кадров на постоянной основе. Для этой цели на базе крупных госпиталей были созданы специальные медицинские школы. В целом система подготовки военно-медицинских кадров во всех сравниваемых странах была

идентичной, так как была ориентирована на подготовку лекарей. Для получения степени доктора медицины выпускникам этих школ была необходима дополнительная подготовка на медицинском факультете университета и сдача соответствующего экзамена. Особенностью этого периода было отсутствие в программе обучения специальных военно-медицинских учебных дисциплин (военно-полевой хирургии, организации и тактики медицинской службы, военной гигиены, военно-полевой терапии). Это соответствовало уровню развития как медицинской науки, так и развитию военного дела того времени.

В XIX в. в России Санкт-Петербургская медико-хирургическая академия стала ведущим центром для подготовки врачей для русской армии [5].

В начале этого периода в академии насчитывалось 7 кафедр, срок обучения — 4 года. В академии обучалось 120 студентов за счет военного ведомства и «волонтеры» — за свой счет. Клинической базой Санкт-Петербургской медико-хирургической академии служили Санкт-Петербургский сухопутный и адмиралтейский военные госпитали [5].

Уже один из первых руководителей Санкт-Петербургской медико-хирургической академии И.П. Франк выступал за введение в программу обучения студентов академии предметов по военной медицине. В 1806 г. Франком было разработано «Положение о медико-хирургической академии», в которое помимо общемедицинских дисциплин включалась и военная медицина. Это решение, однако, не было претворено в жизнь. В 1809 г. Конференция академии еще раз ходатайствовала об учреждении кафедры военной медицины, но снова безуспешно [6].

В этот период продолжала свое становление система подготовки военно-медицинских кадров и в Западной Европе. В Пруссии в 1811 г. вместо Медико-хирургической коллегии была основана Медико-хирургическая академия, преподавание в которой велось, главным образом, профессурой медицинского факультета Берлинского университета. Как и ранее, при Медико-хирургической академии продолжала существовать Пепиньера, которая в 1818 г. была переименована в Институт Фридриха-Вильгельма. В это время в нем обучалось 79 воспитанников. После окончания обучения, как и ранее, выпускники обязаны были пройти годичную стажировку при клинике Шарите.

В Австро-Венгрии в 1820 г. Венская медико-хирургическая академия императора Иосифа была закрыта. Было признано целесообразным готовить специалистов для армии на медицинских факультетах университетов. Однако время показало, что гражданских врачей, желающих поступать на службу в армию, не оказалось. В связи с этим в 1824 г. Академия была открыта вновь. Во Франции с 1824 г.

выпускники существовавших к этому времени госпитальных школ (Стасбург, Мец, Лион) были обязаны еще один год пройти обучение в специальной школе при госпитале Виль де Грасс (Париж), который стал называться Госпиталем для усовершенствования [3]. Выпускники Виль де Грасс после трехгодичной службы в армии возвращались в Виль де Грасс и после годичного срока дополнительного обучения получали право на сдачу экзаменов на звание доктора хирургии.

Согласно уставу Санкт-Петербургской медико-хирургической академии от 1836 г. права и привилегии академии были полностью уравнены с университетскими [4]. Выпускникам медико-хирургической академии, как и выпускникам медицинского факультета университета, после сдачи соответствующего экзамена присваивалось звание лекаря. Лекари в свою очередь после нескольких лет практической работы получали возможность сдать экзамен на звание доктора медицины. В соответствии с уставом 1836 г. по-прежнему специальных военно-медицинских дисциплин в программе подготовки не предусматривалось.

Аналогичные процессы происходили в это время и в западноевропейской военно-медицинской школе. Так, в Австро-Венгрии, начиная с 1822 г., в отношении выпускников Медико-хирургической академии Франца Иосифа (где собственно и готовились будущие военные медики) было определено, что они «...пользуются такими же правами, как и получившие университетские дипломы доктора медицины и хирургии» [9]. Подобные изменения отмечались в других европейских странах.

Одновременно в этот период стали отмечаться первые подвижки в вопросе специального военно-медицинского образования будущих военных врачей. По существу это был главный вопрос подготовки такого специалиста, поскольку военный врач не может быть таковым без подготовки по военно-полевой хирургии, военно-полевой терапии, военной гигиене и т.д. Значительно ранее этот процесс начался в западноевропейской военно-медицинской школе. Так, в Австро-Венгрии в Медико-хирургической академии Франца Иосифа с 1824 г. на 5-м курсе начали читать курс «полевой хирургии» и лекции о «военно-санитарной службе, учреждении полевых госпиталей, врачебном освидетельствовании новобранцев» [2]. Аналогичные курсы читались в это время и в учебных заведениях Пруссии.

Внедрение военно-медицинских дисциплин в Санкт-Петербургской медико-хирургической академии началось только во второй половине XIX в., когда в 1869 г. началось преподавание курса военно-полевой хирургии для прикомандированных к академии военных врачей [10]. В 1879 г. эту дисциплину стали преподавать и для студентов (этот курс

носил название «Полевая хирургия и десмургия»). Программа этого курса была одобрена профессорами академии Склифосовским и Коломниним. Курс читался студентам 5-го курса академии [7]. В программе также рассматривались вопросы санитарно-тактического характера, такие, например, как вынос раненых с поля боя, организации работы перевязочного пункта, эвакуации раненых и т.п.

В этот же период (1865 г.) в академии была учреждена и первая в России самостоятельная кафедра гигиены [11]. Из названия этой кафедры, наиболее часто встречающегося в исторической литературе, следует, что кафедра называлась общественной и военной гигиены. Вместе с тем сведения, касающиеся непосредственно полевого быта армии, были разрознены и весьма незначительны по объему. Только с 1882 г. они были сведены в единый курс военной гигиены, который создал и стал читать профессор кафедры В.П. Доброславин. Таким образом, было положено начало изучению еще одной специальной военно-медицинской дисциплины — военной гигиены. В программе военно-полевой гигиены значительную часть составляли сведения по санитарной тактике.

Более раннее внедрение в программу подготовки военно-медицинских дисциплин в Европе имело свое логическое объяснение. Во многом оно объяснялось различием в правовом положении военного врача в России и Европе. В России военный врач являлся (с 1838 г.) чиновником военного ведомства и не входил в состав офицерского корпуса. Соответственно он был устранен от управления лечебно-эвакуационным процессом. В то же время в некоторых европейских странах во второй половине XIX в. появился так называемый Санитарный корпус, в котором был объединен весь военно-медицинский состав (в Пруссии в 1868 г., в Австро-Венгрии в 1869 г.). С возникновением Санитарного корпуса права военных врачей практически уравнивались с правами офицерского корпуса армии. Во многом благодаря этому факту в западноевропейской школе и была произведена коррекция образования, получаемого будущими военными врачами в сторону усиления его военной составляющей.

Во второй половине XIX в. в западноевропейской военно-медицинской школе произошли существенные изменения. Большинство стран (за исключением Германии) пошли по пути создания прикладных военно-медицинских школ. Здесь проходили обучение уже состоявшие врачи — выпускники медицинских факультетов университетов. В течение короткого времени (от 3 до 6 месяцев) им преподавались сведения по военно-полевой хирургии, военной гигиене и другим военно-медицинским дисциплинам.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что:

— становление системы подготовки военно-медицинских кадров на постоянной основе во всех сравниваемых странах началось в первой половине XVIII в. и заключалось в организации специальных школ при крупных госпиталях;

— в XVIII в. во всех сравниваемых странах военно-медицинские школы выпускали врачей, которым для того, чтобы стать докторами медицины, было необходимо получить дополнительное образование на медицинском факультете университета, в программе подготовки будущих военных врачей специальные военно-медицинские учебные дисциплины (военно-полевая хирургия, военно-полевая терапия и т.д.) отсутствовали;

— в течение XIX в. программы подготовки военных и гражданских врачей уже ничем не отличались; медико-хирургические академии, как и медицинские факультеты университетов, выпускали врачей, которые после сдачи докторского экзамена становились докторами медицины;

— во второй половине XIX в. как в России, так и в Западной Европе в программу обучения были введены специальные военно-медицинские учебные дисциплины (военно-полевая хирургия, устройства санитарной службы, военная гигиена и т.д.);

— существенным отличием западноевропейской военно-медицинской школы стало появление во второй половине XIX в. в некоторых странах (Австро-Венгрия, Англия) прикладных военно-медицинских школ (в этих школах учились уже состоявшие врачи — выпускники медицинских факультетов университетов, желающие посвятить себя службе в армии; срок обучения в такой школе был небольшой и составлял от 6 месяцев до 1 года).

Список литературы

1. Байрашевский О.А. Прусская военно-медицинская школа в прошлом и настоящем. *Известия императорской Военно-медицинской академии*. 1912; 25(4–6): 696–710.
[Bayrashevskiy O. The Prussian military medical school, past and present. *Bulletin of the Imperial Military Medical Academy*. 1912; 25(4–6): 696–710 (in Russian).]
2. Байрашевский О.А. Военно-медицинское образование в Австро-Венгрии. *Известия императорской Военно-медицинской академии*. 1914; 28: 25–43.
[Bayrashevskiy O. Military-medical education in Austria-Hungary. *Bulletin of the Imperial Military Medical Academy*. 1914; 28: 25–43 (in Russian).]
3. Байрашевский О.А. Военно-медицинское образование во Франции. *Известия императорской Военно-медицинской академии*. 1914; 28(1–3): 222–249.
[Bayrashevskiy O. Military-medical education in France. *Bulletin of the Imperial Military Medical Academy*. 1914; 28(1–3): 222–249 (in Russian).]
4. Быков И.Ю., Шанно В.В. История военной медицины России XIX — начало XX века. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Воениздат ВММ МО; 2008; 3: 559.
[Bykov I., Shanno V. History of military medicine in Russia in the 19th — early 20th centuries. 2nd ed., rev. and enl. Moscow: Voenizdat VMM MO; 2008; 3: 559 (in Russian).]
5. Гладких П.Ф., Шелепов А.М. Краткий исторический очерк становления и развития системы медицинского обеспечения Сухопутных войск в России — СССР. СПб.; 1997: 7.
[Gladkih P.F., Shelepov A.M. A Brief historical sketch of the formation and development of system of medical support of the army in the Soviet Union — Russia. St. Petersburg; 1997: 7 (in Russian).]
6. Ивановский Н.П. История Императорской Военно-Медицинской Академии 1798–1898 гг. СПб.; 1898: 554.
[Ivanovskiy N. The history of the Imperial Military Medical Academy 1798–1898. St. Petersburg; 1898: 554 (in Russian).]
7. Кудряшов А.И. Исторический очерк кафедры десмургии и механургии при ИВМА. СПб.; 1898: 127.
[Kudryashov A. The History of the Department of Desmurgy and Mechanurgy with IMMA. St. Petersburg; 1898: 127 (in Russian).]
8. Лопатко К.Э. Кафедра хирургической патологии и хирургии 1798–1898 гг. Материалы для ее истории. СПб.; 1898: 113.
[Lopatto K.E. Department of surgical pathology and surgery 1798–1898. The Materials for its history. St. Petersburg; 1898: 113 (in Russian).]
9. Фрелих Г. Военная медицина. Краткое изложение всего военно-санитарного дела (перевод с немецкого). СПб.; 1888: 834.
[Fröhlich G. Military medicine brief summary of the entire military health Affairs (translated from German). St. Petersburg; 1888: 834 (in Russian).]
10. РГВИА. Ф. 546. Оп. 3. Д. 148. С. 22. «О включении в курс предметов, преподаваемых военным врачам, назначенным для изучения полевой военной хирургии, десмургии и механургии, и о назначении преподавателю этих предметов денежного вознаграждения».
[The Russian State Military and Historical Archives. F. 546. Description 3. Doc. 148. P. 22. «On the inclusion of desmurgia and mechanurgia in the list of subjects taught to military physicians selected for military field surgery training, and on the salary for the professor who will teach those disciplines» (in Russian).]
11. РГВИА. Ф. 316. Оп. 3. Д. 8. «О конкурсе на кафедру ординарного профессора военной гигиены и оперативной хирургии».
[The Russian State Military and Historical Archives. F. 316. Description 3. Doc. 8. «On the Department tender of ordinary professor of military hygiene and operative surgery» (in Russian).]

УДК 338.467.5

С.Н. Сванадзе,
аспирант НИИ общественного здоровья и управления
здравоохранением ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

Г.П. Сквирская,
д-р мед. наук, профессор НИИ общественного
здоровья и управления здравоохранением
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

S.N. Svanadze,
Postgraduate RSI of Public Health and Health
Management, I.M. Sechenov First MSU

G.P. Skvirskaya,
Doctor of Medical Sciences, Professor, RSI of Public
Health and Health Management, I.M. Sechenov
First MSU

ФОРМИРОВАНИЕ РЫНКА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

THE EMERGENCE OF AESTHETIC MEDICINE MARKET IN RUSSIA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Сванадзе Саломея Николаевна, пластический
хирург, аспирант НИИ общественного здоровья
и управления здравоохранением ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 127006, г. Москва, ул. Каретный Ряд, д. 8
Тел.: +7 (915) 377-37-73
e-mail: salomesvanadze2013@gmail.com
Статья поступила в редакцию: 08.07.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Salome Svanadze, Postgraduate RSI of Public Health and Health
Management, I.M. Sechenov First MSU
Address: 8, Karetny Ryad Str., Moscow, 127006, Russia
Tel.: +7 (915) 377-37-73
e-mail: salomesvanadze2013@gmail.com
The article received: July 8, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. В статье рассматривается вопрос необходимости проведения маркетинговых исследований и формирования рынка эстетических медицинских услуг, обусловленных относительно недавним официальным признанием специальности «Пластическая хирургия» в нашей стране. Одной из наиболее востребованных услуг среди эстетических операций является маммопластика. В настоящий момент происходит активное формирование данного рынка, основанного на формировании потребительского спроса и оптимизации менеджмента медицинских учреждений. В данной статье рассказывается о задачах, стоящих перед руководителями частных предприятий эстетической хирургии, и методах их решения.

Abstract. The article discusses the marketing research and emergence aesthetic medicine market in Russia after the recent official recognition of Plastic Surgery specialty. One of the most popular aesthetic procedures is the mam-moplasty. At the moment, this market is actively developing, reflecting the changes in patients' demand and the optimization of the healthcare management. The article dwells upon the challenges of the private aesthetic surgery business and the ways to overcome them.

Ключевые слова. Маммопластика, маркетинговые исследования, формирование рынка эстетических медицинских услуг.

Keywords. Mammoplasty, marketing research, emergence of aesthetic medicine market, medical management optimization, system analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Недавнее официальное признание специальности «Пластическая хирургия» в нашей стране наряду с постоянно растущим спросом на эстетические операции, особенно среди женского населения Российской Федерации, определяет необходимость проведения маркетинговых исследований и формирование рынка эстетических медицинских услуг. Одной из наиболее востребованных услуг среди

эстетических операций является маммопластика, что неудивительно, исходя из частого недовольства женщин размером и формой своих молочных желез с одной стороны, и большими возможностями современной пластической хирургии молочных желез и развитием технологий – с другой.

Следует согласиться, что сохранить на долгое время девичью грудь невозможно. Полушаровидная по форме молочная железа постепенно или

более ускоренно меняется, наступает гравитационный птоз (обвисание). Восстановление формы молочной железы, утраченной после родов и кормления ребенка грудью, вызванной астенией или возрастными изменениями, стало особенно активно развиваться в последние десятилетия в связи с открывшимися новыми возможностями пластической хирургии и возросшими эстетическими потребностями женщин [1].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены статистическое, аналитическое, социологическое и экспертное исследования клиник пластической хирургии, рынка эстетических медицинских услуг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пластическая хирургия молочной железы заключается не только в использовании протезов (имплантатов), хотя это и самый популярный способ коррекции груди. Для улучшения формы молочных желез у женщин также применяются подтяжка груди (лифтинг), а также редукционная маммопластика (когда нужно уменьшить размер груди). Зачастую все эти процедуры и их модификации проводятся не изолированно, а в комплексе.

Еще одним направлением маммопластики является реконструкция молочных желез после мастэктомии ввиду онкологических заболеваний. В России ежегодно регистрируется более 46 тыс. новых случаев рака молочной железы, что в структуре онкологической заболеваемости женского населения составляет 19%. В ходе выполнения исследований был освоен широкий спектр методик маммопластики и разработаны новые оригинальные методики, которые в подавляющем большинстве случаев позволяют выполнить адекватную и приемлемую, с эстетической точки зрения, реконструкцию молочной железы практически любой пациентки [2].

Ввиду относительной новизны данной специальности в нашей стране в настоящий момент происходит активное формирование рынка, основанного на формировании потребительского спроса и оптимизации менеджмента лечебно-профилактических учреждений, оказывающих услуги по маммопластике. Подавляющее большинство этих учреждений являются частными, поскольку услуги по маммопластике не входят в систему обязательного медицинского страхования и являются платными ввиду своей сугубо эстетической направленности. Для пациентов, самостоятельно оплачивающих зачастую дорогостоящую операцию, в свою очередь важна, помимо качества оказываемой услуги, сервисная составляющая, что и определяет выбор

ими частных клиник пластической хирургии. При этом спрос зависит помимо истинной потребности в эстетической хирургии молочных желез еще и от улучшения условий и создания максимальных удобств для потребителя, удешевления стоимости указанных услуг при обеспечении их гарантированного качества, а также от степени информированности потребителя о перечне, показаниях, формах и ожидаемых результатах при оказании отдельных услуг по маммопластике.

Что касается ценовой политики, долгое время эстетическая маммопластика оставалась в сегменте «люкс»-услуг; высокая стоимость операции не позволяла большому числу женщин, испытывающих в ней необходимость, обратиться к пластическому хирургу. В настоящее время ввиду экономической ситуации и общей тенденции к оптимизации цен без потери или даже с улучшением качества товаров/услуг начинают появляться клиники, в том числе и оказывающие услуги в основном по маммопластике, с более доступными ценами, но при этом с высоким качеством услуг и используемых материалов, а также высокой квалификацией хирургов. Подобная тенденция заставляет остальные клиники пересматривать свою ценовую политику и в общей картине приводит к снижению цен на услуги по маммопластике. Ведь теперь потенциальные пациенты начинают понимать, что высокая цена на услугу не гарантирует ее качество.

То есть перед клиниками пластической хирургии как производителями медицинских услуг при формировании рынка стоят задачи по расширению спектра востребованных услуг по эстетической маммопластике, снижению их себестоимости, обеспечению и контролю высокого качества услуг, созданию максимально удобных условий для пациентов, т.е. оптимизации лечебно-профилактического процесса, и, соответственно, созданию эффективного менеджмента медицинской и финансовой деятельности и информационного обеспечения производителей и потребителей медицинских услуг [3].

Современное здравоохранение в нашей стране и за рубежом уделяет все большее внимание организационным технологиям как одному из важнейших факторов, способствующих наиболее эффективному использованию средств и получению оптимальных результатов при наименьших затратах финансовых ресурсов.

Регулирование государством оказания услуг в сфере косметологии осуществляется посредством лицензирования, сертификации, установления общих правил и условий деятельности медицинских учреждений [4].

Для оценки способности медицинской организации по эстетической медицине к реализации целей развития необходимо выявить сильные и слабые стороны предприятия, возможности и угрозы его

внешней среды. Цели развития организации достигаются различными, в том числе инновационными стратегиями, неизбежно влекут за собой постановку инновационной цели.

Для выяснения всех возможностей инновационной цели наибольшую методологическую нагрузку несет системный метод.

Инновационная среда, с точки зрения системного подхода, включает внутреннюю среду участников или участника инновационного процесса и внешнюю среду с ее макро- и микросистемой, а также среду в целом.

Внутренняя инновационная среда медицинской организации по эстетической хирургии имеет свою характеристику. SWOT-анализ позволяет представить сильные и слабые стороны медицинской организации по эстетической медицине, реальные возможности и угрозы при ее развитии и совершенствовании.

Технологическая схема SWOT-анализа среды и выбора предпочтительной инновационной стратегии состоит из следующих этапов и элементов:

- анализируется исходная рыночная ситуация и устанавливается инновационный аспект миссии организации;
- формируются цели развития организации (миссия — политика) и устанавливается та цель развития, которая является объектом исследования, для которой ведется поиск инновационной стратегии;
- производится анализ внутренней среды организации и оценивается предварительно его инновационный потенциал для реализации данной цели развития;
- проводится анализ внешней среды и оценивается предварительно инновационный климат для реализации данной цели развития;
- оценивается инновационная позиция организации относительно данной цели развития;
- дается оценка общей инновационной позиции организации эстетической медицины для каждой инновационной цели;
- формируется уточненная информационная цель по выбранной предпочтительной инновационной стратегии.

Разработка целостной стратегии управления организациями эстетической медицины предполагает, что стратегии роста проходят отбор и в результате добавляются в общий каталог инновационных стратегий. Этот процесс должен быть непрерывным ввиду постоянно меняющегося спроса на различные виды предоставляемых услуг [5].

Учитывая изложенное, проведение маркетинговых исследований и формирование рынка эстетической хирургии, в том числе маммопластики, является непременным условием эффективной и результативной деятельности частных клиник пластической хирургии.

Маркетинговые исследования — это изучение рынка товаров и услуг, спроса и предложения, поведения потребителей, рыночной конъюнктуры, динамики цен с целью лучшего продвижения своих товаров и услуг.

Формирование рынка эстетических медицинских услуг должно учитывать развитие потребительского рынка, рынка производителей (государственных и негосударственных учреждений и отдельных специалистов) и международного рынка. Формирование рынка эстетических медицинских услуг также предполагает формирование спроса и предложения.

В настоящее время рынок эстетических медицинских услуг представлен очень широко. Слишком большой выбор и при этом не всегда высокое качество оказания услуг затрудняют обращение потенциальных пациентов к пластическому хирургу. Кроме того, целевые потребители не владеют необходимой информацией о возможностях современных технологий в области маммопластики, например, об отсутствии риска для здоровья женщины и ее будущих детей, возможности кормления грудью после операции и т.д.

Таким образом, основной целью проведения маркетинговых исследований в эстетической медицине является формирование рынка услуг по пластической хирургии путем достижения баланса между их производством и потреблением, оптимизации спектра, качества и доступности медицинской помощи [6].

Основные задачи маркетинговых исследований в клиниках пластической хирургии:

- 1) формирование потребительского спроса, что включает:
 - изучение потенциального рынка услуг по маммопластике — проведение анализа потенциальной потребности в маммопластике в различных ситуациях (врожденная гипомастия, беременность, асимметрия, операции по поводу рака молочных желез);
 - повышение информированности потребителей услуг по маммопластике о современных подходах, перечне, показаниях, формах и ожидаемых результатах при оказании отдельных видов услуг по маммопластике, а также условиях их получения, включая доступность, качество, порядок оплаты и цену услуг;
- 2) совершенствование деятельности по производству и предоставлению населению современных, эффективных и качественных услуг по маммопластике, включающей:
 - создание системы эффективного менеджмента медицинской, финансовой и информационной деятельностью клиник в части развития и предоставления востребованных медицинских услуг гарантированного качества;
 - изучение, прогнозирование и формирование спроса на указанные медицинские услуги

в целях обоснования соответствующих планов их развития;

- создание максимально удобных для потребителя условий получения эстетических медицинских услуг;

- принятие мер по снижению себестоимости эстетических медицинских услуг;

- совершенствование информационного обеспечения потенциальных потребителей о возможностях и условиях получения услуг по маммопластике;

3) совершенствование взаимодействия производителей и потребителей услуг по маммопластике, включая отношение уровня спроса к возможности его удовлетворения, определение порядка предоставления и получения медицинских услуг.

ВЫВОДЫ

1. Услуги по маммопластике являются одними из наиболее востребованных услуг по эстетической хирургии. Ввиду относительно недавнего признания специальности «Пластическая хирургия» в настоящий момент происходит активное формирование рынка эстетической хирургии.

2. Перед клиниками пластической хирургии при формировании рынка стоят задачи по оптимизации лечебно-профилактического процесса, и, соответственно, созданию эффективного менеджмента медицинской и финансовой деятельности и информационного обеспечения производителей и потребителей медицинских услуг.

3. Наиболее эффективным методом оценки деятельности медицинской организации по эстетической хирургии и определения стратегии его развития является системный анализ.

4. Для формирования рынка эстетической хирургии необходимо проведение маркетинговых исследований, основными задачами которого являются: формирование потребительского спроса,

совершенствование деятельности по производству и предоставлению услуг и совершенствование взаимодействия производителей и потребителей услуг.

Список литературы

1. Белоусов А.Е. Пластическая специальность: вчера, сегодня, завтра. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011; 2: 205–213.
[Belousov A. Plastic Surgery Specialty: Past, Present and Future. *Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011; 2: 205–213 (in Russian).]
2. Габка К.С. Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы. *МЕДпресс-информ*. 2010: 360.
[Gabka K. Breast Plastic and Reconstructive Surgery. *MEDpress-inform*. 2010: 360 (in Russian).]
3. Кадыров Ф.Н. Особенности рыночного продвижения медицинских услуг. *Проблемы современной экономики*. 2009; 1: 387–391.
[Kadyrov F. The Peculiarities of Market Promotion of Medical Services. *Modern Economy Problems*. 2009; 1: 387–391 (in Russian).]
4. Арабчиков К.Н. Анализ факторов и показателей конкурентоспособности предприятий здравоохранения. Государственный аудит. Право. Экономика. 2010; 1: 43–49.
[Arabchikov K. The Analysis of Factors and Competitiveness Indicators of Healthcare Institutions. *State Audit. Law. Economy*. 2010; 1: 43–49 (in Russian).]
5. Берлин С.И., Берлина С.Х., Хуако Х.Ш. Анализ и перспективы развития коммерческих организаций медицинских услуг. Краснодар. 2014: 118.
[Berlin S., Berlina S., Khuako Kh. The Analysis and Prospects of the Commercial Medicine Development. Krasnodar. 2014: 118 (in Russian).]
6. Лившиц К.А. Аналитическая функция маркетинга. *Мир медицины*. 2008; 7: 13–14.
[Livshits K. Marketing analytical function. *World of Medicine*. 2008; 7: 13–14 (in Russian).]

УДК 615.036.8

Г.К. Жусупова,
аспирант НИИ общественного здоровья и управления
здравоохранением ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

G.K. Zhussupova,
Postgraduate student, Scientific Research Institute
of Public Health and Healthcare Management,
I.M. Sechenov First MSU

АНАЛИЗ ТЕКУЩЕЙ СИТУАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 2012–2014 гг.

THE FORMULARY SYSTEM IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN IN 2012–2014

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Жусупова Гульзира Кенжеевна, клинический фармаколог, врач высшей категории, аспирант НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Орынбор, д. 8, офис 505
Тел.: +7 (717) 261-80-73, +7 (717) 270-09-50 (10-39)
e-mail: gulzira-1970@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 08.07.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Gulzira Zhussupova, Postgraduate student, Scientific Research Institute of Public Health and Healthcare Management, I.M. Sechenov First MSU
Address: Office 505, 8, Orynbor str., Astana, 010000, Republic of Kazakhstan
Tel.: +7 (717) 261-80-73, 8 (717) 270-09-50 (10-39)
e-mail: gulzira-1970@mail.ru
The article received: July 8, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. Формулярная система как метод управления лекарственным обеспечением позволяет перейти к применению лекарственных средств с доказанной эффективностью, безопасностью и рентабельностью и функционирует как инструмент регулирования эффективного, безопасного и экономически обоснованного лекарственного обеспечения в государственном секторе здравоохранения во многих экономически развитых странах мира (Великобритания, США и другие), а также в развивающихся странах. Целью исследования является анализ текущей ситуации функционирования формулярной системы в медицинских организациях стационарного и амбулаторно-поликлинического уровня 15 регионов Республики Казахстан за период 2012–2014 гг. Исследование проводилось в форме анкетирования путем рассылки единой формы с индикаторами оценки по электронной почте в медицинские организации. Сбор информации проводился путем объединения данных, полученных с медицинских организаций, с использованием таблиц программы Microsoft Excel. Результаты данного исследования показали текущую ситуацию функционирования формулярной системы в Республике Казахстан с использованием индикаторов оценки в динамике за 3 года, но не определяли причины нерационального использования лекарственных средств.

Abstract. The formulary system is a drug supply management method promoting drugs with proved efficiency, safety and cost-effectiveness. It is a regulatory tool for effective, safe and economically feasible drug supply in the public health sector in many developed countries (the UK, the US and other) as well as in developing countries. The study objective is the analysis of the Formulary System in primary and secondary healthcare settings in 15 regions of the Republic of Kazakhstan in 2012–2014. The study involved a survey of healthcare institutions via e-mail with a unified questionnaire containing evaluation indicators. The collected data was aggregated in an Excel spreadsheet. The study findings showed the 3 year dynamics of the Formulary system in the Republic of Kazakhstan, though did not specify the causes of irrational drug use.

Ключевые слова. Формулярная система, рациональное использование лекарственных средств, клиническая фармакология.

Keywords. Formulary system, rational drug use, clinical pharmacology.

ВВЕДЕНИЕ

Достижение нового качественного уровня лекарственного обеспечения населения в условиях финансовых ограничений невозможно без совершенствования эффективности использования ресурсов,

направляемых на закупку лекарственных препаратов. Для оптимизации лекарственного обеспечения необходимо внедрение рационального использования лекарственных средств в практику здравоохранения и развитие формулярной системы.

Рациональное использование лекарственных средств (ЛС) требует, чтобы «пациенты получали лекарства в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, в течение достаточного периода времени и по самой низкой стоимости для них и общества в целом» [1].

Формулярная система как метод управления лекарственным обеспечением позволяет перейти к применению ЛС с доказанной эффективностью, безопасностью и рентабельностью и функционирует как инструмент регулирования эффективного, безопасного и экономически обоснованного лекарственного обеспечения в государственном секторе здравоохранения во многих экономически развитых странах мира (Великобритания, США и другие), а также в развивающихся странах.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одними из ключевых направлений Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016–2019 годы определены приоритетное развитие первичной медико-санитарной помощи и реализация Национальной лекарственной политики (НЛП). В рамках реализации НЛП необходимо обеспечение рационального применения ЛС путем развития и совершенствования формулярной системы, обеспечения полноценного мониторинга и анализа рационального применения ЛС, проведения мероприятий по повышению лекарственной грамотности медицинских и фармацевтических работников и населения, позволяющие повысить качество фармакотерапии и снизить уровень госпитализации [2].

Внедрение формулярной системы на всех уровнях здравоохранения обеспечит реализацию конституционных прав и государственных гарантий обеспечения граждан Республики Казахстан (РК) необходимой медицинской и лекарственной помощью.

Кроме того, необходимо постоянно совершенствовать функционирование формулярной системы именно в медицинских организациях (МО) путем оказания постоянной консультативно-методологической помощи в части информирования об основных принципах функционирования формулярной системы [3].

В целом вопросы системного внедрения формулярной системы остаются актуальными с точки зрения ее научно-методологического и управленческого обеспечения [4].

Таким образом, актуальность темы определяется необходимостью повышения качества и эффективности медикаментозной терапии путем рационального использования ЛС и совершенствования функционирования формулярной системы в условиях ограниченного бюджета здравоохранения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ текущей ситуации функционирования формулярной системы в МО стационарного и амбулаторно-поликлинического уровня 15 регионов РК за период 2012–2014 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в МО, оказывающих стационарную и амбулаторно-поликлиническую помощь, 15 регионов Республики Казахстан за период с 2012 по 2014 г. по индикаторам оценки, сопоставимым с индикаторами Всемирной организации здравоохранения [5; 6]. Количество исследованных регионов и МО за каждый год представлено в таблице 1.

Таблица 1

Количество исследованных регионов Республики Казахстан и медицинских организаций

№ п\п	Индикаторы	2012	2013	2014
1	Количество регионов	13	15	15
2	Количество МО	1248	1316	1317

Исследование проводилось в форме анкетирования путем рассылки единой формы с индикаторами оценки по электронной почте в МО. Сбор информации проводился путем объединения данных, полученных с МО с использованием таблиц программы Microsoft Excel.

Для проведения анализа были разработаны и согласованы с консалтинговой компанией Eugo Health Group следующие постановочные вопросы [3]:

1. Наличие в МО Формулярной комиссии (ФК).
2. Наличие в МО Лекарственного формуляра (ЛФ).
3. Состав/структура ФК.
4. Количество членов ФК.
5. Включение в состав ФК специалистов Лекарственного центра.
6. Наличие в составе ФК клинического фармаколога.
7. Кратность проведения заседаний ФК в год.
8. Кратность пересмотра ЛФ.
9. Количество ЛС в ЛФ МО.
10. Среднее количество ЛС, рассматриваемых для включения/исключения из ЛФ МО на одном заседании ФК.
11. Наличие Формулярного справочника в МО.
12. Соответствие ЛФ МО Республиканскому лекарственному формуляру (РЛФ).
13. Перечисление ЛС в ЛФ МО по международному непатентованному наименованию (МНН).
14. Наличие протоколов диагностики и лечения (ПДЛ) на рабочих местах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, от общего количества исследованных организаций в 2012 г. 65,9% МО имели формулярные комиссии и лекарственные формуляры, в 2013 г. — 77%, а в 2014 г. — 72%. Во всех государственных МО республики были созданы формулярные комиссии, разработаны и широко используются лекарственные формуляры [7; 8].

В работе ФК принимают участие от 3 до 23 сотрудников (в среднем 5–17 человек), включая за-

местителей директора по лечебной работе, провизоров, заведующих отделениями, врачей, главных медсестер, ассистентов и доцентов кафедр, клинических фармакологов при их наличии. Периодичность заседаний — 1–2 раза в год в 2012 г., 1 раз в квартал в 2013–2014 гг. [7; 8].

Количество ЛС в лекарственных формулярах варьирует от 10 до 856 в 2014 г., от 21 до 806 в 2013 г., от 100 до 850 в 2012 г.

В среднем на одном заседании формулярной комиссии рассматриваются от 1 до 35 ЛС для решения вопроса включения\исключения из формуляра МО.

Таблица 2

Динамика функционирования формулярных комиссий в регионах Республики Казахстан за период 2012–2014 гг.

№ п/п	Индикаторы	2012	2013	2014
1	Наличие в МО ФК, %	65,9	77	72
2	Наличие в МО ЛФ, %	65,9	77	72
3	Состав/структура ФК	администрация (зам. главного врача) — председатель ФК; клинический фармаколог, в тех регионах, где имеются; провизор/фармацевт (зав. аптекой); главная медицинская сестра; заведующие отделений; главные специалисты, сотрудники вузов (кафедры)	администрация (зам. главного врача) — председатель ФК; клинический фармаколог, в тех регионах, где имеются; провизор/фармацевт (зав. аптекой) не во всех МО; главная медицинская сестра; заведующие отделений; главные специалисты, сотрудники вузов (кафедры); врачи-эксперты	администрация (зам. главного врача) — председатель ФК; клинический фармаколог, в тех регионах, где имеются; провизор/фармацевт (зав. аптекой) не во всех МО; главная медицинская сестра; заведующие отделений; главные специалисты, сотрудники вузов (кафедры); врачи-эксперты, экономисты
4	Количество членов ФК	3–22	3–21	3–23
5	Включение в состав ФК специалистов Лекарственного центра	Включены в состав 27 ФК	Включены в состав 52 ФК	Включены в состав 33 ФК
6	Наличие в составе ФК клинического фармаколога, %	1,7	1,9	2,7
7	Кратность проведения заседаний ФК в год	2 раза в год	1 раз в квартал	1 раз в квартал
8	Кратность пересмотра ЛФ	1–2 раза в год	1–2 раза в год	1–2 раза в год
9	Количество ЛС в ЛФ МО	34–807	29–856	10–856
10	Среднее количество ЛС, рассматриваемых для включения/исключения из ЛФ МО на одном заседании ФК	1–125	1–50	1–35
11	Наличие формулярного Справочника в МО	нет	нет	нет
12	Соответствие ЛФ МО РЛФ, %	70,4	85,9	92,3
13	Перечисление ЛС в ЛФ МО по МНН, %	61,3	78,7	80,6
14	Наличие ПДЛ на рабочих местах, %	44,8	57,6	85,6

В большинстве исследуемых МО несмотря на соответствие количества участников состав формулярной комиссии был не полным из-за отсутствия клинического фармаколога. Из имеющихся данных видно, что в состав ФК из исследованных МО только в 1,7% в 2012 г. входил клинический фармаколог, в 1,9% – 2013 г., в 2,7% – 2014 г.

Практически во всех регионах проводятся пересмотры лекарственных формуляров 1–2 раза в год. Они составляются исходя из потребностей и профиля медицинского учреждения и включают препараты, эффективность и безопасность которых подтверждена с позиции доказательной медицины [8; 9].

Во всех государственных МО регионального уровня имеются справочники ЛС, включенных в Республиканский лекарственный формуляр, разработанные сотрудниками Лекарственного центра.

Особого внимания заслуживает изучение индикатора «Соответствие ЛФ МО РЛФ». Проведенные преобразования в фармацевтической отрасли Республики Казахстан и внедрение формулярной системы послужило основой для пересмотра формулярных ЛС с позиции доказательной медицины. Сегодня РЛФ насчитывает более 800 наименований (МНН) лекарственных средств, принятых формулярными комиссиями различных уровней. Проведенное Лекарственным центром исследование показало положительную динамику изменений данных по индикатору за период с 2012 по 2014 г. – с 70,4% до 92,3% (рис. 1).

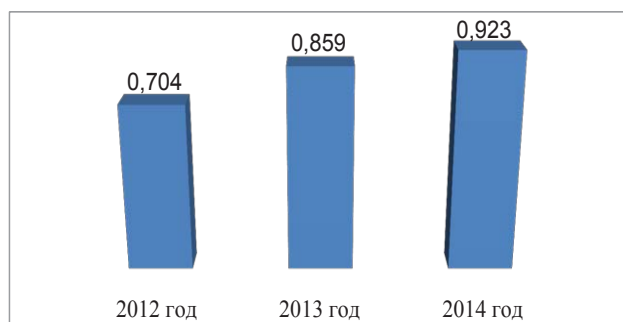


Рис. 1. Динамика показателей по индикатору «Соответствие ЛФ МО РЛФ»

Внедрение формулярной системы и, в первую очередь, знание и назначение врачами ЛС, входящих в РЛФ, повышает степень рациональности фармакотерапии, в связи с чем данный показатель должен подвергаться постоянному мониторингу [3; 10].

По результатам сравнительного анализа индикатора «Перечисление ЛС в ЛФ МО по МНН» за 3 года видно, что в целом остаются достаточно низкие показатели – 61,3% в 2012 г., 78,7% в 2013 г. и 80,6% в 2014 г. (рис. 2).

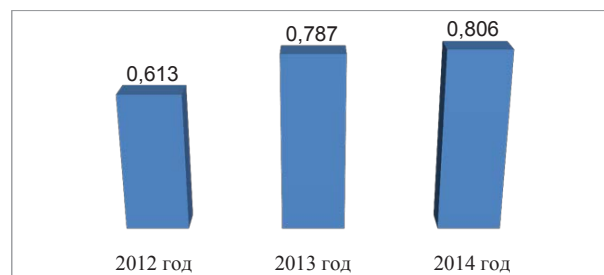


Рис. 2. Динамика показателей по индикатору «Перечисление ЛС в ЛФ МО по МНН»

Полученные данные являются характерными, пожалуй, для всех государств постсоветского пространства и развивающихся стран [11].

В качестве меры безопасности для пациентов ВОЗ настоятельно рекомендует выписывание лекарств под международным непатентованным наименованием, так как это позволяет идентифицировать лекарства и облегчает обмен информацией между поставщиками медицинских услуг [12].

Причин приверженности врачей к выписыванию лекарств под торговыми названиями достаточно. Это и доверие врачей к определенному препарату определенной фирмы-производителя, это и личные интересы врача либо недоверие врачей к некоторым генерикам, это и просто незнание других торговых названий. Помимо этого, культура мышления торговыми, а не генерическими названиями активно насаждается производителями лекарств в рекламных кампаниях как врачам, так и населению. В связи с чем, несомненно, существует явная необходимость разработки и исполнения регуляторных мер со стороны государства по внедрению выписки рецептов под международным непатентованным наименованием. Помимо этого, должны проводиться различные образовательные стратегии по изменениям мышления врачей: от мышления торговыми названиями – к мышлению непатентованными.

Хотя результаты по индикаторам «Соответствие ЛФ МО РЛФ» и «Перечисление ЛС в ЛФ МО по МНН» можно рассматривать как удовлетворительные, но эти индикаторы указывают на формальное функционирование формулярной системы в медицинских организациях, так как лекарственные формуляры не всегда соответствуют основным перечням ЛС в международной практике и допускают использование ЛС под торговыми наименованиями.

Одним из основных компонентов формулярной системы является наличие стандартов фармакотерапии и клинических протоколов ведения больных. В 85,6% исследованных МО имеются протоколы диагностики и лечения на рабочих местах.

В целом функционирование формулярной системы в МО Республики Казахстан идет на одинаковом уровне по регионам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты данного исследования показали текущую ситуацию функционирования формулярной системы в Республике Казахстан с использованием индикаторов оценки в динамике за 3 года, но не определяли причины нерационального использования ЛС.

2. Для повышения качества лекарственного обеспечения населения республики обоснована целесообразность постоянного мониторинга функционирования формулярной системы в РК.

3. Разработка и активное использование программы оценки использования ЛС влечет за собой значительное улучшение рационального использования лекарственных средств, в основе которого предполагается проведение ABC-VEN анализа расходования бюджетных средств МО.

4. Для повышения эффективности деятельности формулярной системы медицинских организаций рекомендуется ввести в штат каждой медицинской организации и в состав формулярной комиссии специалиста по клинической фармакологии.

5. Необходимо мотивировать членов формулярной комиссии медицинских организаций к перечислению лекарственных средств в лекарственном формуляре под международным непатентованным наименованием.

6. Для совершенствования работы медицинских организаций в сфере рационального использования лекарственных средств и функционирования формулярной системы необходимо разработать формулярный справочник и политику управления использованием лекарственных средств. Необходимо заметить, что формулярный справочник должен включать в себя монографии на лекарственные средства с показаниями, противопоказаниями, особенностями применения препаратов при различных физиологических состояниях, основанных на принципах доказательной медицины. Политика управления использованием лекарственных средств — это документ, утвержденный руководством медицинской организации, которая регулирует движение ЛС в медицинской организации (с описанием всех этапов использования ЛС: отбор, планирование, закупка, хранение, назначение ЛС, ведение ЛС средним медицинским персоналом, мониторинг рационального использования ЛС, побочных реакций, медикаментозных ошибок).

7. Необходимо повышение информированности врачей о рациональном использовании лекарственных средств и принципах работы формулярной системы. Рекомендуется обучение членов формулярной комиссии, медицинских работников принципам отбора ЛС в лекарственные формуляры на основе доказательной медицины.

Благодарности

Автор выражает благодарность коллективу Лекарственного центра РЦРЗ за помощь в подготовке материала; консалтинговой компании Euro Health Group (Дания) за помощь в разработке дизайна исследования.

Финансирование

Исследование было проведено в рамках реализации Проекта «Передача технологий и проведение институциональной реформы в секторе здравоохранения РК», финансируемого совместно Правительством Республики Казахстан и Международным банком реконструкции и развития.

Список литературы

1. WHO. Promoting Rational Use of Medicines: Core Components. *WHO Policy Perspectives on Medicines*. 2002; September; 005. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3011e/1.html> (accessed March 3, 2017).
2. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016–2019 годы, утверждена Указом Президента Республики Казахстан № 176 от 15 января 2016 года. [“Densaulyk” for the 2016–2019 years State Health Development Program of the Republic of Kazakhstan”, approved by the Kazakhstan Republic President’s Decree № 176, on January 15, 2016 (in Russian).]
3. Мушанова З.Е., Жусупова Г.К., Ихамбаева А.Н. и др. Методические рекомендации «Формулярная система — основной инструмент рационального использования лекарственных средств». 2012. [Mushanova Z.E., Zhussupova G.K., Ihambaeva A.N. et al. Formulary System — The main Tool of Rational Drug Use. Guidelines. 2012 (in Russian).]
4. Мажитов Т.М., Ахелова Ш.Л., Карабаева Р.Ж. Формулярная система в Республике Казахстан. В: Материалы Научно-практической конференции с международным участием «Достижения клинической фармакологии в России». 2009; 6: 92–93. [Mazhitov T.M., Ahelova S.L., Karabaeva R.Z. Formulary system in the Republic of Kazakhstan. In: Materials of scientific-practical conference with international participation “Achievements of clinical pharmacology in Russia”. 2009; 6: 92–93 (in Russian).]
5. WHO. Guidelines for National Drug Policies. Geneva: World Health Organization. 1988.
6. MSH/RPM. Rapid pharmaceutical management assessment: an indicator-based approach. Washington DC: Management Sciences for Health, Rapid Pharmaceutical Management Project. 1995.
7. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 ноября 2009 года № 762 «Об утверждении Правил разработки и согласования лекарственных формуляров организаций здравоохранения» (с изменениями от 28.08.2015 г.).

- [The Order of the Minister of Healthcare of Kazakhstan dated November 23, 2009 № 762 “On Approval of Rules of development and approval of medicinal forms of healthcare organizations” (in Russian).]
8. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 декабря 2013 года № 723 «Об утверждении Положения о Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Казахстан» (с изменениями и дополнениями от 28.04.15 г.).
[Order of Acting Minister of Healthcare of Kazakhstan dated December 12, 2013 № 723 “On Approval of the Formulary Committee of the Republic of Kazakhstan Ministry of Healthcare” (in Russian).]
 9. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 сентября 2011 года № 593 «Об утверждении Республиканского лекарственного формуляра» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 29.12.2014 г.).
[Order of Acting Minister of Healthcare of Kazakhstan of September 9, 2011 № 593 “On Approval of the Republican medicinal form” (in Russian).]
 10. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country experiences. 2012. Available at: <http://apps.who.int> (accessed March 3, 2017).
 11. *Ola A. Akl, Azza A. El Mahalli, Ahmed Awad Elkahky, Abdallah Mohamed Salem. WHO/INRUD drug use indicators at primary healthcare centers in Alexandria, Egypt. J. of Taibah University Medical Sciences. 2014; 9(1): 54–64.*
 12. Guidance on international nonproprietary names (INN). Available at: <http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/> (accessed March 3, 2017).

УДК 616-095

В.Д. Закиев,

студент ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России, лаборант-исследователь
лаборатории микробиологии условно-патогенных
бактерий ФГБНУ НИИВС имени И.И. Мечникова

А.В. Поддубиков,

канд. мед. наук, заведующий лабораторией
микробиологии условно-патогенных бактерий
ФГБНУ НИИВС имени И.И. Мечникова

Э.Е. Романенко,

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории микробиологии условно-патогенных
бактерий ФГБНУ НИИВС имени И.И. Мечникова

А.П. Батуро,

д-р мед. наук, профессор

V.D. Zakiev,

Student, I.M. Sechenov First MSMU, Research Assistant,
the Laboratory of Opportunistic Bacterial Microbiology,
Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

A.V. Poddubikov,

Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory
of Opportunistic Bacterial Microbiology,
Mechnikov Institute of Vaccines and Sera

E.E. Romanenko,

Candidate of Biological Sciences, leading researcher
of the Laboratory of Opportunistic Bacterial Microbiology,
Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

A.P. Baturo,

Doctor of Medical Sciences, Professor

ВЛИЯНИЕ ГЕЛИОФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ГЕОМАГНИТНЫХ БУРЬ НА ФИЗИОЛОГИЮ МИКРООРГАНИЗМОВ И РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИЙ

INFLUENCE OF GELIOPHYSICAL FACTORS AND GEOMAGNETIC STORMS ON THE PHYSIOLOGY OF MICROORGANISMS AND EPIDEMICS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Закиев Вадим Дмитриевич, студент ФГБОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздра-
ва России, лаборант-исследователь лаборатории
микробиологии условно-патогенных бактерий
ФГБНУ НИИВС имени И.И. Мечникова
Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный пер.,
д. 5а

Тел.: +7 (495) 916-22-17

e-mail: zakiev739@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 13.04.2016

Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Vadim Zakiev, Student, I.M. Sechenov First MSMU, Research
Assistant, the Laboratory of Opportunistic Bacterial Microbiology,
Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Address: 5A, Maly Kazenny per., Moscow, 105064, Russia

Tel.: +7 (495) 916-22-17

e-mail: zakiev739@gmail.com

The article received: April 13, 2016

The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. В статье представлен анализ литературных данных о способности магнитных бурь вызывать диссоциацию исходных популяций микробов и изменять активность их ферментов, факторов патогенности и резистентности. Рассмотрены некоторые возможные механизмы такого влияния.

Abstract. The article discusses the possible underlying mechanisms of magnetic storms ability to cause dissociation in the initial microbial populations and to alter the enzymes activity as well pathogenicity and resistance factors.

Ключевые слова. Магнитные бури, физиология микроорганизмов, эпидемии.

Keywords. Magnetic storms, physiology of microorganisms, epidemics.

В окружающей среде постоянно присутствуют электромагнитные поля как естественного, так и искусственного происхождения. К естественным магнитным полям относится геомагнитное поле (ГМП). Из-за повсеместного использования искус-

ственных магнитных полей, источником которых являются различные электрические устройства, промышленность, транспортные системы, ЛЭП и др., в последние несколько десятилетий уровень интенсивности электромагнитных полей окружающей

среды значительно вырос. Это явление часто называют электромагнитным загрязнением или смогом. Было накоплено большое количество сведений о влиянии искусственных магнитных полей на биологические объекты, как на микроорганизмы, так и на макроорганизмы [1–4]. Имеются данные о влиянии магнитных бурь на различные органы и системы, на здоровье и развитие заболеваний у человека и животных на различных уровнях организации [5; 6]. Изучение влияния геомагнитных бурь на микроорганизмы представляет большой интерес для микробиологии и биофизики. Однако работ, в которых рассматривается подобное влияние на микроорганизмы, почти нет.

Геомагнитное поле Земли состоит из главного (постоянного) магнитного поля, создаваемого вихревыми электрическими токами в ядре, локального (аномального), связанного с намагниченностью горных пород, и внешнего (переменного), возникающего при взаимодействии межпланетной среды с постоянным полем Земли, в результате чего возникают токи в ионосфере и магнитосфере. Основным источником переменного поля является энергия солнца, которая переносится в атмосферу Земли в виде электромагнитных волн (ультрафиолетовое, рентгеновское излучение), а также в виде корпускулярного излучения, так называемого солнечного ветра [5; 7; 8]. Таким образом, ГМП является суммой нескольких полей:

- 1) главного поля, создаваемого однородной намагниченностью земного шара;
- 2) материкового поля, создаваемого неоднородностью глубоких слоев земного шара;
- 3) аномального поля, обусловленного различной намагниченностью верхних частей земной коры;
- 4) внешнего поля, источник которого находится вне Земли;
- 5) поля вариаций, причины генерации которого также расположены вне Земли.

Основным параметром ГМП является его интенсивность, выраженная в единицах напряженности магнитного поля или в единицах магнитной индукции, а также частота с определенной амплитудой. ГМП неоднородное по земной поверхности, и его показатели меняются от 35 мкТл на экваторе до 65 мкТл вблизи полюса. Солнечная активность и связанные с ней возмущения межпланетной среды генерируют изменяющиеся во времени магнитные поля. В связи с этим наблюдается колебание ГМП с частотами 0,001–10 Гц и амплитудами 0,1–100 нТл, причем такие пульсации могут быть регулярными и нерегулярными. Другими словами, ГМП не имеет постоянную величину, а меняется на протяжении времени. Разность между наблюдаемой величиной напряженности магнитного поля и средним ее значением за какой-либо длительный промежуток времени называется геомагнитной вариацией.

В результате хромосферных вспышек на Солнце возникают возмущенные потоки солнечного ветра, представляющие собой потоки плазмы, состоящие из высокоэнергетических протонов, электронов, ядер гелия и других ионов, имеющих огромную скорость. В результате их прихода на Землю и взаимодействия с магнитосферой происходит усиление токов в магнитосфере и ионосфере. Это приводит к геомагнитным возмущениям. Возмущения магнитного поля, фиксируемые на всей поверхности Земли и достигающие экстремальных величин по сравнению с регулярными вариациями, называются магнитными бурями, при этом амплитуда флуктуаций может составлять 100–500 нТл и выше, тогда как нормальные суточные вариации ГМП составляют 50–70 нТл. Одним из признаков бури является внезапное ее начало, которое проявляется на магнитограмме резким увеличением магнитного поля. Развитие магнитных бурь происходит за 2–3 дня. Таким образом, магнитные бури — это непериодические вариации ГМП. Развитие магнитных бурь зависит от солнечной активности. Частота магнитных бурь тем больше, чем выше солнечная активность в данном году [5; 8; 9].

Одним из первых идею о космофизических воздействиях на живые организмы высказал А.Л. Чижевский. В своих работах [10; 11] он установил связь между циклическими процессами на Солнце и событиями, происходящими на Земле. Автором было показано, что в период повышенной солнечной активности на Земле происходят войны, революции, стихийные бедствия, катастрофы, увеличивается число эпидемий, активно размножаются вредители сельского хозяйства. Эти события повторяются с периодичностью в 11 лет, что совпадает с продолжительностью солнечного цикла.

Изучая развитие холерных эпидемий в истории и сопоставляя даты последовательного развития холеры с датами в периодической деятельности Солнца, А.Л. Чижевский заметил, что распространение холерных эпидемий коррелирует с увеличением числа солнечных пятен, которые являются основным проявлением солнечной активности. Эпохи снижения заболеваемости холерой совпадают со снижением солнечной активности, а прекращение эпидемий обычно происходит в начальные месяцы минимума солнечной активности. Например, во время пандемии 1816–1823 гг. пятнообразовательный процесс на Солнце достиг своего наивысшего напряжения в 1816 г., и в этом же году в Индии одновременно во многих местах вспыхнула холера. В 1817 г. и до 1822 г. она распространилась на очень большой территории и унесла жизни сотен тысяч людей. Начиная с 1822 г., было повсеместно отмечено снижение заболеваемости, и в 1823 г. эпидемиологи отмечают окончание пандемии. Именно в 1823 г. наблюдался минимум солнечной активности. Таким образом,

начало и конец пандемии точно совпадают с годами максимума и минимума солнечной активности.

Аналогичная связь прослеживалась А.Л. Чижевским и в развитии и затухании других холерных пандемий. Такая же закономерность наблюдается и при рассмотрении местных холерных, при этом не только средние кривые заболеваемости холерой коррелируют с числом пятен на Солнце, но и резкие эпизодические усиления или уменьшения заболеваемости. Все годы максимумов солнечной активности, анализируемые А.Л. Чижевским, также ознаменовались эпидемиями цереброспинального менингита, а в эпоху минимумов солнечной активности происходили лишь окончания эпидемий. Им также было установлено, что определенную закономерность с солнечной активностью имеют развитие эпидемий гриппа, чумы, возвратного тифа и других заболеваний, причем часто скачки возникали и в период минимума солнечной активности [10; 11].

Следует отметить, что А.Л. Чижевский опирался в своих исследованиях только на данные солнечного пятнообразования, однако существуют и другие проявления солнечной активности, о которых ученый не знал. Однако, несмотря на это, используя описанные выше результаты, А.Л. Чижевский предсказал возможность эпидемической вспышки холеры в 1960–1962 гг., которая произошла в 1961 г., а из 9 пандемий гриппа, предсказанных им, 8 действительно произошли [9].

В 30-х гг. XX столетия А.Л. Чижевский совместно с С.Т. Вельховером обнаружили, что изменение метакромазии волютиновых зерен коринебактерий проявляются на несколько часов ранее регистрации вспышек на Солнце или одновременно с ними. Обычно эти зерна имели синюю окраску, а во время вспышек и за несколько часов до них меняли свою окраску на ярко-красную [12]. Это явление получило название эффекта Чижевского – Вельховера. Сам А.Л. Чижевский объяснял этот факт чувствительностью живых организмов к неизвестному Z-излучению Солнца. Однако в настоящее время наличие Z-излучения подвергается сомнению, и биологические эффекты магнитных бурь обусловлены изменением ГМП, к которому чувствительны биологические объекты [13].

Н.А. Поликарповым были проведены два годичных эксперимента, в которых он изучал влияние солнечной активности на биологическую активность 6 штаммов *Staphylococcus aureus*. Тест культуры сохраняли в пробирках в течение года в одних и тех же условиях с контролируемым микроклиматом, в качестве субстрата использовали влажную почву. Раз в месяц при помощи стерильной бактериологической петли из пробирок высеивали материал на плотные питательные среды, после этого для изучения дальнейших свойств отбирали 10 типичных и 10 атипичных колоний. Затем анализировали биологи-

ческие свойства *S. aureus* по наличию достоверных изменений наиболее стабильно образуемых этими бактериями ферментов, в том числе ферментов патогенности – ДНКазы, РНКазы, желатиназы. Полученные результаты сопоставляли с показателями солнечной активности: со среднемесячным числом солнечных пятен (числом Вольфа), плотностью потока радиоизлучения на частоте 3000 МГц и величиной вертикальной составляющей магнитного поля Земли. Изменение ферментативной активности микроорганизмов наблюдалось в периоды высокой или низкой солнечной активности и имело прямую зависимость от нее. По мнению автора, особое внимание заслуживает факт расщепления исходного штамма на диссоцианты, произошедшее через 3 месяца после начала эксперимента. Штамм *S. aureus* 209 расщепился на два варианта – беспигментный и палевый. При этом у палевого варианта наблюдалась прямая зависимость изменения активности ДНКазы и других ферментов от числа Вольфа, а беспигментного – обратная. Один раз за двухгодичный период наблюдалось изменение таксономически важного биохимического показателя – приобретение способности гидролизировать мочевины. В то же время у диссоциантов изменения биохимических признаков отмечались чаще, но касались второстепенных признаков (реакция Фогеса – Проскауэра, способности окислять лактозу, ксилит и др.) [14; 15]. Эти данные могут иметь большое значение в идентификации микроорганизмов.

В другом эксперименте во время магнитных бурь также наблюдалась диссоциация исходной популяции вплоть до появления атипичных форм [16]. К.А. Чернощеклов определил способность энтеробактерий изменять репродуктивность под воздействием возмущенного ГМП в стерильном физиологическом растворе без внесения органического субстрата. Им была показана зависимость выживаемости этих микроорганизмов от возмущения ГМП: если микроорганизмы отвечают на возмущение ГМП стимуляцией репродуктивности, то сроки выживаемости значительно увеличиваются, в то время как в условиях спокойного ГМП наблюдалось линейное отмирание микробных клеток и сокращение сроков жизни популяций [17; 18]. Интересен тот факт, что популяция микробов, выделенная в области Курской магнитной аномалии (КМА), ГМП имеет аномальные характеристики, обладает повышенной антибиотикорезистентностью и активностью факторов патогенности по сравнению со штаммами, выделенными в области нормального ГМП [19]. Таким образом, влияние солнечной активности можно представить следующей схемой: повышение солнечной активности, проявляющееся увеличением числа вспышек на Солнце, приводит к появлению диссоциантов первичной популяции микроорганизмов с повышенной и измененной

активностью ферментов и факторов патогенности, что в свою очередь способствует росту числа заболеваний и эпидемий.

Существование вариации ГМП, периодичность которых равна суткам, 27 дням, сезонных вариаций, т.е. практически совпадающие с периодичностью биоритмов живых организмов, наводит на мысль, что именно ГМП является синхронизатором ритмов. В пользу существования таких ритмов у бактерий говорят данные об изменении пролиферативной и гемолитической активности золотистого стафилококка [20] и изменение чувствительности к антибиотикам [21] в течение суток. Можно предположить, что изменение ГМП, происходящее в том числе и во время магнитных бурь, улавливается не каждой клеткой популяции, а только частью клеток, имеющих специализированные рецепторы к магнитным полям. Такими рецепторами могут быть металлосодержащие включения, похожие на включения магнитотактных бактерий. Эти микробы существуют на границе раздела аэробной и анаэробной зон пресных и морских водоемов и обладают способностью перемещаться по силовым линиям магнитного поля Земли — магнитотаксису. Они содержат магнитосомы — железосодержащие включения из магнетита и грейгита, окруженных мембраной и синтезированных внутри клетки. Магнитосомы играют роль своеобразной магнитной стрелки. Магнитотаксис совместно с аэротаксисом позволяет этим бактериям мигрировать в микроаэрофильные условия, которые являются оптимальными для их существования [22–24]. Аналогичные включения были обнаружены у бактерий при культивировании на средах, содержащих соединения железа, хрома и кобальта [25]. Эти данные коррелируют с гипотезой Kirschvink J.L. с соавт. [26], который предположил, что основой магниторецепции всех живых организмов может быть биогенный магнетит, который по своим свойствам является органическим ферромагнетиком, напоминающим ферритин. С помощью гистохимии на глубине 5 мкм от поверхности костей, образующих клиновидно-решетчатый синус, был обнаружен слой, содержащий большое количество железа, а по остаточной намагниченности был выявлен ферромагнитный потенциал в надпочечниках. Возможно, при действии магнитного поля происходит перемещение этих включений, которые в свою очередь вызывают конформационные изменения белка, ассоциированного с ними, в результате чего активируется каскад реакций, приводящих к изменению экспрессии генов. Это подтверждают многочисленные данные, свидетельствующие об изменении экспрессии генов под действием магнитных полей [27–30].

Мы предполагаем, что такие ритмы играли важную роль на этапе зарождения жизни, когда озоновый слой не был сформирован, а повышение сол-

нечной активности, и вызванные этим выбросы энергии, оказывало негативный эффект на первые организмы. При этом происходило изменение характеристик ГМП и этот процесс имел периодичный характер. Такая периодичность действия негативного фактора способствовала формированию биоритмов и позволяла первым организмам подготовиться к увеличению солнечной активности заранее. Однако при магнитных бурях, которые возникают в результате вспышек на Солнце и других проявлений солнечной активности, происходит резкое изменение геомагнитного поля со значительной частотой и амплитудой колебаний. Это, в свою очередь, нарушает магниторецепцию и вызывает стресс-реакцию у микроорганизмов, при этом чувствительна не вся популяция, а только ее часть, имеющая магниторецепторы. Затем популяция с магниторецепторами через сигналы quorum sensing передает эту информацию остальным клеткам. Этим можно объяснить диссоциацию исходной популяции микроорганизмов. Таким образом, магнитные бури запускают повышенную стресс-реакцию и в то же время нарушают нормальные (привычные) биоритмы популяции микробов. Аналогичный эффект наблюдается и при первичном попадании микроорганизмов в область магнитных аномалий.

Данные литературы свидетельствуют, что магнитное поле оказывает влияние на работу ионно-зависимых каналов, в результате чего происходит дисбаланс ионов и повреждение клетки [31; 32]. В связи с этим можно предположить, что именно повреждение клетки является триггером механизмов патогенности и защиты от стрессовых факторов. Исходя из этого, наименее приспособленные клетки гибнут, в результате чего в популяции остаются клетки, обладающие повышенной жизнеспособностью и активностью. И именно этим можно объяснить образование гомогенной популяции при продолжительном действии аномального поля КМА.

В то же время существуют данные о непосредственном изменении конформации ферментов под действием магнитного поля, в результате чего происходит изменение их активности [33]. В частности пероксидаза является одним из ферментов антиоксидантной системы, т.е. во время магнитных бурь снижается защита от свободных радикалов и происходит увеличение их повреждающей способности. В ответ на повреждение возникает стресс-реакция, сопровождающаяся повышением активности факторов патогенности и резистентности.

Таким образом, независимо от того, какой механизм действительно имеет место, а, возможно, и их совокупность, действие магнитных бурь сопровождается запуском стрессовой реакции микроорганизмов. Эта реакция заключается в изменении репродуктивности, усилении активности ферментных систем, а также факторов патогенности и резистентности.

В период высокой солнечной активности магнитных бурь возможно распространение заболеваний и обострение хронических инфекционных заболеваний. В связи с этим, а также в связи с ограниченностью и зачастую противоречивостью данных этот вопрос является актуальным направлением исследований и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Мухачев А.Я., Алексеева Н.В., Миллер Г.Г. Влияние низкочастотного магнитного поля на свойства *Pseudomonas aeruginosa*. *Журн. микробиол.* 2010; 4: 86–89.
[Muhachev A.Y., Alekseeva N.V., Miller G.G. Effect of low-frequency magnetic field on the properties of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. microbiol.* 2010; 4: 86–89 (in Russian).]
2. Fojt L., Strasak L., Vetterl V., Smarda J. Comparison of the low-frequency magnetic field effects on bacteria *Escherichia coli*, *Leclercia adecarboxylata* and *Staphylococcus aureus*. *Bioelectrochemistry*. 2004; 63: 337–341.
3. Adebayo E.A., Adeeyo A.O., Ayandele A.A., Omomowo I.O. Effect of radiofrequency radiation from telecommunication base stations on microbial diversity and antibiotic resistance. *J. of Applied Sciences and Environmental Management*. 2015; 18(4): 669–674.
4. Берг Г. Влияние искусственных электромагнитных полей на живые организмы. *Гематол. и трансфузиол.* 1992; 4: 28.
[Berg G. Effect of artificial electromagnetic fields on living organisms. *Gematol. and transfuziol.* 1992; 4: 28 (in Russian).]
5. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Магнитное поле Земли и организм человека. *Экология человека*. 2005; 9: 3–9.
[Aghajanian N.A., Makarova I.I. The Earth's magnetic field and the human body. *Human ecology*. 2005; 9: 3–9 (in Russian).]
6. Бреус Т.К., Чибисов С.М., Баевский Р.М. и др. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды. М.: Изд-во Российского университета дружбы народов; Полиграф-сервис; 2002: 232.
[Breus T.K., Chibisov S.M., Baevsky R.M. et al. Heart rhythms chronostructure and environmental factors. M.: Publishing House of Russian University of Peoples' Friendship; Polygraph Service; 2002: 232 (in Russian).]
7. Гусев Е.В. Методы полевой геофизики: учебное пособие. Томск: Изд-во Томского политехнического ун-та; 2012: 56–73.
[Gusev E.V. Methods of field geophysics: a tutorial. Tomsk: Publishing house of Tomsk Polytechnic Univ.; 2012: 56–73 (in Russian).]
8. Птицына Н.Г., Виллорези Дж., Дорман Л.И. и др. Естественные и техногенные низкочастотные магнитные поля как факторы, потенциально опасные для здоровья. *УФН*. 1998; 168(7): 767–791.
[Ptitsyna N.G., Villoresi G., Dorman L.I. et al. Natural and man-made low-frequency magnetic fields as a potential health hazard. *Phys.* 1998; 168(7): 767–791 (in Russian).]
9. Румянцев Г.И. (ред.). Гигиена. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медицина; 2000: 608.
[Rumyantsev G.I. (ed.). Hygienics. Textbook for universities. Moscow: GEOTAR-Medicine; 2000: 608 (in Russian).]
10. Чижевский А.Л. Эпидемические катастрофы и периодическая деятельность Солнца. М.: Издание Всерос. об-ва врачей-гомеопатов; 1930: 172.
[Chizhevsky A.L. Epidemic disasters and periodic activity of the Sun. Moscow: Publication of the Society of Homoeopathic Physicians; 1930: 172 (in Russian).]
11. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль; 1973: 349.
[Chizhevsky A.L. Earth echo of solar storms. Moscow: Thought; 1973: 349 (in Russian).]
12. Чижевский А.Л. Об одном виде специфически биоактивного или Z-излучения Солнца. В: Космический пульс жизни. М.: Мысль; 1995: 725–738.
[Chizhevsky A.L. A form of specific bioactive Sun radiation or Z-rays. In: Proc. Space pulse of life. Moscow: Thought; 1995: 725–738 (in Russian).]
13. Хабарова О.В. Исследование эффекта Чижевского-Вельховера и поиск механизма воздействия солнечной активности на биообъекты. *Биофизика*. 2004; 49(1): 60–67.
[Khabarova O.V. Study the Chizhevsky-Velhover's effect and mechanism of solar activity influence on biological objects. *Biophysics*. 2004; 49(1): 60–67 (in Russian).]
14. Поликарпов Н.А. О влиянии солнечно-магнитной активности на точность лабораторных методов различения *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*. *Клинич. лаб. диагностика*. 1995; 5: 49–52.
[Polikarpov N.A. The effect of solar-magnetic activity on the accuracy of laboratory methods of distinguishing *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Clinical. lab. diagnostics*. 1995; 5: 49–52 (in Russian).]
15. Поликарпов Н.А. О связи показателей солнечно-магнитной активности и автоколебаний биологических свойств у субкультур *Staphylococcus aureus* 209 in vitro. *Журн. микробиол.* 1996; 1: 27–30.
[Polikarpov N.A. On the relationship between indicators of solar-magnetic activity and self-oscillation of the *Staphylococcus aureus* 209 subcultures biological properties. *J. microbiol.* 1996; 1: 27–30 (in Russian).]
16. Бержанская Л.Ю., Бержанский В.Н., Старчевская Т.Г., Чубов И.И. Люминесцентная и популяционная нестабильность фотобактерий в периоды геомагнитных возмущений. Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2004; 17(1): 127–130.
[Berzhanskaya L.Y., Berzhansky V.N., Starchevsky T.G., Chubov I.I. Fluorescent and population instability of photobacteria during geomagnetic disturbances. Scientists notes of V.I. Vernadsky Taurida National University.

- “Biology, Chemistry” series. 2004; 17(1): 127–130 (in Russian).]
17. Чернощекоев К.А. Метод изучения влияния геомагнитного поля на жизнедеятельность микроорганизмов семейства кишечных. *Журн. микробиол.* 1989; 9: 28–34. [Chernoshchyokov K.A. The method of studying the influence of the geomagnetic field on the activity of intestinal microorganisms. *J. microbiol.* 1989; 9: 28–34 (in Russian).]
 18. Чернощекоев К.А., Лепехин А.В., Чернощекоев М.А. Некоторые закономерности образования новых экоформ энтеробактерий в условиях геомагнитных возмущений. Корреляции биол. и физ.-хим. процессов с косм. и гелиогеофиз. факторами: материалы 4-го Междунар. симп. Пушино; 1996: 88–89. [Chernoshchyokov K.A., Lepekhin A.V. Chernoshchyokov M.A. Some regulations of the formation of new enterobacteria ekoform in condition of geomagnetic disturbances. Correlation of biol. and physico-chemical processes with the space and heliophysical factors: mater. of 4th the International Symp. Pushchino; 1996: 88–89 (in Russian).]
 19. Неман М.А. Влияние магнитных полей аномальных характеристик на биологические свойства стафилококков и кишечных палочек. Автореф. дис. канд. биол. наук. Курск; 2012. [Neman M.A. The effect of anomalous magnetic fields on the biological properties of Staphylococci and E. coli. Auto-ref. Dis. Cand. Biol. Sciences. Kursk; 2012 (in Russian).]
 20. Тимохина Т.Х., Губин Д.Г., Паромова Я.И., Николенко М.В. Хронобиологический подход к изучению биологических свойств Staphylococcus aureus. *Фундаментальные исследования.* 2014; 7: 1029–1033. [Timohina T.H., Gubin D.G., Paromova Y.I., Nikolenko M.V. Chronobiological approach to the study of the biological properties of Staphylococcus aureus. *Basic research.* 2014; 7: 1029–1033 (in Russian).]
 21. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Фадеев С.Б. Биоритмы антибиотикорезистентности микроорганизмов. *Журн. микробиол.* 2008; 5: 35–38. [Bukharin O.V., Perunova N.B., Fadeev S.B. The biorhythms of microbial antibiotic resistance. *J. microbiol.* 2008; 5: 35–38 (in Russian).]
 22. Blakemore R.P. Magnetotactic bacteria. *Ann. Rev. Microbiol.* 1982; 36: 217–238.
 23. Lefèvre C.T., Bennet M., Landau L. et al. Diversity of magneto-aerotactic behaviors and oxygen sensing mechanisms in cultured magnetotactic bacteria. *Biophysical journal.* 2014; 107(2): 527–538.
 24. Lefèvre C.T., Trubitsyn D., Abreu F. et al. Comparative genomic analysis of magnetotactic bacteria from the Deltaproteobacteria provides new insights into magnetite and greigite magnetosome genes required for magnetotaxis. *Environmental microbiology.* 2013; 15(10): 2712–2735.
 25. Арускина Е.В. Некристаллические магнитные включения у бактерий. Автореф. дис. канд. биол. наук. Пушино; 2002. [Ariskina E.V. Non-crystalline magnetic inclusions in bacteria. Auto-Ref. Dis. Candidate. Biol. Sciences. Pushchino. 2002 (in Russian).]
 26. Kirschvink J.L., Kobayashi-Kirschvink A., Woodford B.J. Magnetite biomineralization in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1992; 89(16): 7683–7687.
 27. Ventura C., Maioli M., Yolande A. et al. Turning on stem cell cardiogenesis with extremely low frequency magnetic fields. *The FASEB J.* 2005; 19(1): 155–157.
 28. McCaig C.D., Rajnicek A.M., Song B., Zhao M. Controlling cell behavior electrically: current views and future potential. *Physiol. Rev.* 2005; 85(3): 943–978.
 29. Запорожан В.Н., Пономаренко А.И. Механизмы влияния слабого магнитного поля на экспрессию генома: основы физической эпигенетики. *Наука и инновации.* 2011; 7(6): 50–69. [Zaporozhan V.N., Ponomarenko A.I. Mechanisms of a weak magnetic field influence on the expression of the genome: the physical bases of epigenetics. *Science and Innovation.* 2011; 7(6): 50–69 (in Russian).]
 30. Lupke M., Frahm J., Lantow M. et al. Gene expression analysis of ELF-MF exposed human monocytes indicating the involvement of the alternative activation pathway. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006; 1763(4): 402–412.
 31. Gaafar E.S.A., Hanafy M.S., Tohamy E.T. The effect of electromagnetic field on protein molecular structure of E. coli and its pathogenesis. *Romanian J. of Biophysics.* 2008; 18(2): 145–169.
 32. Nascimento L.F.C., Botura J.G., Rogério P. Glucose consume and growth of E. coli under electromagnetic field. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo;* 2003; 45(2): 65–67.
 33. Новиков В.В., Яблокова Е.В., Кувичкин В.В., Фесенко Е.Е. Действие слабых постоянных и низкочастотных переменных магнитных полей на активность пероксидазы в водных растворах. Научные труды VI Международного конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». СПб.; 2012: 54. [Novikov V.V., Yablokov E.V., Kuvichkin V.V., Fesenko E.E. The action of the weak low-frequency constant and alternating magnetic fields on the peroxidase activity in aqueous solutions. Proceedings of the VI International Congress “Weak and super-weak fields and radiation in biology and medicine”. St. Petersburg; 2012: 54 (in Russian).]

УДК 616.22-009.2

В.М. Свистушкин,

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

С.В. Старостина,

д-р мед. наук, профессор кафедры болезней уха,
горла и носа ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

Е.Б. Ракунова,

аспирант кафедры болезней уха, горла и носа
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Л.В. Еремеева,

аспирант кафедры болезней уха, горла и носа
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Э.Е. Аветисян,

аспирант кафедры болезней уха, горла и носа
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

V.M. Svistushkin,

Doctor of Medical Sciences, the Head of the Department
of Ear, Nose and Throat Diseases, I.M. Sechenov
First MSMU

S.V. Starostina,

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department
of Ear, Nose and Throat Diseases, I.M. Sechenov
First MSMU

E.B. Rakunova,

Postgraduate student at the Department of Ear,
Nose and Throat Diseases, I.M. Sechenov First MSMU

L.V. Eremeeva,

Postgraduate student at the Department of Ear,
Nose and Throat Diseases, I.M. Sechenov First MSMU

E.Ye. Avetisyan,

Postgraduate student at the Department of Ear,
Nose and Throat Diseases, I.M. Sechenov First MSMU

НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ЛАРИНГОЛОГИИ И ФОНИАТРИИ НА КАФЕДРЕ БОЛЕЗНЕЙ УХА, ГОРЛА И НОСА ПЕРВОГО МГМУ имени И.М. СЕЧЕНОВА: ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ПОКОЛЕНИЙ

SCIENTIFIC AND CLINICAL STUDIES IN LARYNGOLOGY AND PHONIASTRICS AT THE DEPARTMENT OF EAR, NOSE AND THROAT DISEASES I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY: THE CONTINUITY OF GENERATIONS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Старостина Светлана Викторовна, д-р мед. наук,
профессор кафедры болезней уха, горла и носа
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Адрес: 117452, г. Москва, ул. Азовская, д. 15

Тел.: +7 (925) 537-38-12

e-mail: starostina_sv@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 14.12.2016

Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Svetlana Starostina, Doctor of Medical Sciences, Professor
at the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, I.M. Sechenov
First MSMU

Address: 15, Azovskaya str., Moscow, 117452, Russia

Tel.: +7 (925) 537-38-12

e-mail: starostina_sv@inbox.ru

The article received: December 14, 2016

The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. В статье приведена историческая справка о становлении ларингологии и фониатрии как дисциплины на кафедре болезней уха, горла и носа, а также освещены современные проблемы ларингологии и фониатрии, описаны проводящиеся на кафедре научно-исследовательские работы, посвященные органическим и функциональным заболеваниям гортани.

Abstract. This article describes the historical background and contemporary issues of laryngology and phoniatrics in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. As well as the research into organic and functional pathology of larynx done at the Department.

Ключевые слова. История ларингологии и фониатрии, современные исследования в фониатрии и ларингологии, хронические стенозы гортани, доброкачественные и опухолеподобные заболевания гортани, акустический анализ голоса, тонзиллэктомия.

Keywords. History of laryngology and phoniatrics, the modern issues of phoniatrics and laryngology, chronic stenosis of the larynx, benign tumors and tumor-like diseases of larynx, acoustic analysis of voice, tonsillectomy.

В 2016 г. кафедре и клинике болезней уха, горла и носа Первого Московского медицинского университета имени И.М. Сеченова исполнилось 120 лет. На протяжении всей истории существования кафедры являлась ведущей в определении методологии преподавания оториноларингологии. Становление и развитие кафедры и клиники происходило одновременно с формированием оториноларингологии как науки.

За период существования кафедры ее возглавляли ведущие ученые и врачи нашей страны: С.Ф. фон Штейн (1896–1914 гг.), А.Ф. Иванов (1914–1935 гг.), А.Г. Лихачев (1936–1972 гг.), Н.А. Преображенский (1972–1988 гг.), Ю.М. Овчинников (1988–2006 гг.), внесшие заметный вклад в развитие специальности в целом, отдельных её направлений, к которым относится ларингология.

Данный раздел дисциплины преподавался студентам Императорского Московского университета вместе с курсом внутренних болезней (до 1896 г.), в рамках курса внутренних болезней, а также с курсом общей хирургии и не имел систематического харак-

терской медицины были немногочисленные практические изыскания в этой области. Например, на одном из заседаний «Московского физико-медицинского общества» в 1860 г. Г.А. Захарьин сообщил о впервые проведенной им трахеотомии. Неоднократно в течение ряда лет с докладами по ларингологии выступал Е.Н. Малютин. Он сообщил членам общества о выработанном им методе исправления голоса с помощью камертонов, а также влиянии формы твердого неба на качество голоса (протоколы 1896, 1898, 1902 г.) [2]. В России в числе первых врачей, применивших метод ларингоскопии, был Н.Я. Шкотт, ассистент профессора Императорского Московского университета Г.А. Захарьина. Впервые задокументированная трахеостомия в России была выполнена в Клинике имени Юлии Базановой 2 ноября 1898 г. врачами фон Штейном и Каспарьянцем. Больной был выписан из клиники с положительными результатами [1].

Особая роль в развитии ларингологии тех лет принадлежит профессору Александру Федоровичу Иванову (1867–1935) (рис. 1). Его работы положи-



Рис. 1. Слева направо: Ф.Ф. Заседателев, А.Ф. Иванов, Л.Д. Работнов

тера. Только после создания клиники и кафедры ушных, носовых и горловых болезней при Императорском Московском университете, ларингология получила свое постоянное место в преподаваемых дисциплинах университета [1; 2; 3].

Предпосылками для формирования ларингологии и фониатрии как неотъемлемой части клини-

ли начало фундаментальным и практическим исследованиям в этой области оториноларингологии в течение всех последующих лет [1].

В частности, принципы оперативной ларингологии, разработанные профессором А.Ф. Ивановым, остаются и до настоящего времени практически неизменными. Основным способом лечения

рубцовых стенозов гортани до сих пор является классический метод А.Ф. Иванова. Метод заключается в образовании ларингостомы, подслизистом иссечении рубцов и введении в открытую гортань в качестве дилататоров Т-образных трубок из резины.

Весь срок лечения рубцового стеноза А.Ф. Иванов предложил делить на четыре периода [4; 5]. Первый период — расщепление гортани и удаление рубцовых тканей, которыми вызван стеноз. После обнажения гортани и части трахеи гортань рассекают строго по средней линии и тщательно осматривают. Затем на месте сужения осторожно отсепаровывают сохранившуюся слизистую оболочку, после этого удаляют всю плотную рубцовую ткань и инфильтраты. Часто отсепаровка слизистой вызывает значительные затруднения, ввиду этого А.Ф. Иванов предложил способ так называемого клиновидного иссечения инфильтратов и рубцов. Вторым этапом вскрывают фистульные ходы, но так, чтобы не обнажались хрящи. При рубцовых изменениях в области черпаловидных хрящей измененную часть хряща вылушивают (третий этап). Последним этапом формировалась небольшая ларингостома: в гортань и трахею в качестве эндопротеза устанавливалась резиновая Т-образная трубка диаметром 10–14 мм. При обширныхращениях гортани и отсутствии всей или большей части слизистой оболочки автор рекомендовал пересадку кожи [3; 4].

А.Ф. Иванов совместно с сотрудниками кафедры Л.Д. Работновым и К.А. Орлеанским написал оригинальный учебник по болезням уха, горла и носа для студентов медицинских вузов, в котором подробно и основательно были описаны в том числе и разделы, касающиеся патологии гортани, а также способы и методы лечения, разработанные в клинике.

Л.Д. Работнов и Ф.Ф. Заседателев в первой половине XX в. считались ведущими специалистами в области фониатрии не только в России, но и далеко за ее пределами [2].

Леонид Дмитриевич Работнов (1879–1934) — доктор медицинских наук, являлся учеником профессора С.Ф. Штейна, работал приват-доцентом в клинике ЛОР-болезней Первого Московского медицинского института и в Государственном институте музыкальных наук (ГИМН). Предметом его научных изысканий являлись вопросы физиологии и нарушений певческого голоса. Об этом свидетельствуют названия многочисленных статей: «К вопросу об образовании голоса у певцов» (1922), «О функции мягкого неба при пении» (1924), «Новые данные по физиологии голоса певцов» (1924) и др. [2; 4].

Результаты, полученные в ходе многолетних трудов Л.Д. Работнова в Первом Московском меди-

цинском институте и ГИМН, описаны в его книге «Основы физиологии и патологии голоса певцов» (1932), которую активно используют в качестве учебно-педагогического пособия в вокальной методологии. В этой книге рассматриваются аспекты голосообразования с физиологической точки зрения. Ряд вопросов был освещен по-новому, в частности вопрос о роли гладких мышц бронхов в акте фонации, о так называемых «парадоксальных» движениях диафрагмы во время пения, об образовании тембра голоса и гласных. Многие утверждения Л.Д. Работнова подвергались обсуждению, но они и послужили толчком для дальнейших научных исследований [2; 4; 5].

Еще одним из выдающихся деятелей кафедры болезней уха, горла и носа Первого Московского медицинского института являлся отечественный врач-ларинголог, один из основателей фониатрии как науки и клинической дисциплины в России Федор Федорович Заседателев (1873–1940). Родился в Калужской губернии, в 1898 г. окончил медицинский факультет Императорского Московского университета, где в дальнейшем занимался преподаванием. В 1905 г. становится приват-доцентом, с 1918 г. профессором кафедры. С 1906 г. был врачом при Большом театре, оказывал консультативную и лечебную помощь многим известным певцам, в частности являлся лечащим врачом выдающегося солиста Большого театра Л.В. Собинова. В 1921–1932 гг. назначен действительным членом ГИМН, Берлинского фониатрического общества, научным сотрудником Государственной академии художественных наук, членом-корреспондентом Парижской академии пения. С 1933 г. становится председателем вокальной секции Всероссийского театрального общества. Вел педагогическую работу в Московской консерватории и музыкальных техникумах. Автор работ «Болезни голоса певцов и их лечение» (1908), «Научные основы постановки голоса» (1926, неоднократно переиздавалась), «О положении гортани в пении и об атаке звука» (1926), «О резонаторах человеческого голоса» (1926), «О значении единого метода преподавания пения» (1927), «О влиянии певческого звука на слушателя» (1928) и других [2; 3].

Автором фундаментальных исследований физических характеристик певческого голоса был профессор Сергей Николаевич Ржевкин. Именно ему принадлежит приоритет в открытии в 1928 г. так называемой низкой певческой форманты. В последующие годы С.Н. Ржевкиным было выявлено наличие в голосе певцов высокой певческой форманты. В своей книге «Слух и речь» (1936) в свете современных физических исследований профессор суммировал научные знания в области слуха, речи и певческого голоса. Впервые в отечественной литературе достаточно полно изложены сведения по

акустике певческого голоса и вопросам теории его образования [2; 5].

Во второй половине XX в. в клинике болезней уха, горла и носа Первого медицинского института хирургией гортани занимались видные оториноларингологи: Н.Н. Усольцев, В.Г. Зенгер, Ю.К. Ярославцев, Н.М. Московская, А.Д. Ронзин, Д.Г. Чирешкин. Операции при рубцовых и паралитических стенозах гортани, доброкачественные и злокачественные новообразования гортани входили в область их интересов [5; 6; 7].

Кандидатская диссертация В.Г. Зенгера посвящена разработке некоторых аллопластических материалов для замещения ларинготрахеальных дефектов. Д.Г. Чирешкин занимался проблемой хронической обструкции гортаноглотки, гортани и трахеи у детей, в том числе ювенильным папилломатозом ВДП, лазерной хирургией гортани [7].

В течение последних четырех десятилетий на кафедре ведет клиническую и научно-преподавательскую деятельность д-р мед. наук, профессор О.Ю. Карпова. В 1983 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Хирургическое лечение стойких срединных стенозов гортани», а в 2001 г. — докторскую диссертацию на тему «Клиника, диагностика и лечение голосовых и дыхательных нарушений при функциональных и некоторых органических заболеваниях гортани». Ею было разработано комплексное лечение пациентов с функциональными заболеваниями гортани (ларингоневрозы и функциональные дисфонии) и параличами гортани различной этиологии, с использованием различных методов рефлексотерапии в сочетании с голосовыми и дыхательными упражнениями. В 2000 г. вышли методические рекомендации О.Ю. Карповой для врачей «Рефлексотерапия при функциональных заболеваниях гортани».

В последние годы ларингология и фониатрия вновь становятся предметом научно-клинических исследований: под руководством заведующего кафедрой профессора В.М. Свистушкина формируются новые направления исследований и разработок. Продолжает научные изыскания д-р мед. наук, профессор С.В. Старостина, которая занимается вопросами конституциональной морфологии гортани, разработкой методов диагностики и хирургической реабилитации при стенозах дыхательных путей различной этиологии, параличах гортани. В клинике в течение последних 3 лет проводятся пластические операции при паралитических и рубцовых стенозах гортани, применяются авторские модификации латерофиксации голосовой складки с аритеноидотомией и подбором Т-образного стента с учетом варианта строения шеи и конституции пациента, эндоларингеальная фонохирургия, в том числе микроларингоскопические операции по Kleinsasser и по методике Hirano.

В настоящее время в клинике выполняется целый ряд научно-исследовательских работ по изучению функциональных и органических заболеваний гортани, включая изучение вопросов комплексного подхода к лечению функциональных расстройств голоса и хронической воспалительной патологии глотки и околоносовых пазух, экспериментально-клиническое обоснование способов лазерного моделирования хрящевой ткани при проведении реконструктивно-восстановительных операций у больных с хроническими рубцово-паралитическими стенозами гортани, клиническое и патоморфологическое обоснование высокоэнергетических методов хирургии доброкачественных и опухолеподобных заболеваний гортани, комбинированный способ ведения больных папилломатозом гортани в сочетании хирургического и медикаментозного лечения и т.д.

В результате таких исследований получены новые научные и практические данные, позволяющие существенно расширить арсенал современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения различных заболеваний голосового аппарата.

В рамках диссертационного исследования «Комплексный подход к лечению функциональных расстройств голоса и хронической воспалительной патологии глотки и околоносовых пазух» были обследованы пациенты с декомпенсированной формой хронического тонзиллита в возрасте от 18 до 65 лет — 10 мужчин и 22 женщины, перенесших двустороннюю тонзиллэктомию традиционным методом.

При проведении у пациентов акустического анализа голоса до тонзиллэктомии и через 6 месяцев после нее интенсивность тихой речи уменьшилась на 8–10 дБ, что показывает расширение нижней границы динамического диапазона речи; время максимальной фонации у пациентов обоих полов увеличилось по одинаковому модулю и в послеоперационном периоде приблизилось к норме (более 16 с). Частотная и амплитудная нестабильность голоса уменьшилась, хотя и не достигла эталонных результатов, что можно объяснить тем, что в исследовании принимали участие лица не голосоречевых профессий. Индекс дисфонии увеличился более чем в два раза от уровня средней до уровня легкой степени выраженности. При анализе спектрограмм пациентов до тонзиллэктомии в спектрах гласных А, Э, О, У, И наблюдались шумовые компоненты и нечеткая дифференциация шумовых и гармонических компонентов (2–3 тип по классификации Yanagihara в модификации Вильсона, Шиленковой и Коротченко) [8]. Через 6 месяцев после тонзиллэктомии в спектрограмме шумовой компонент полностью отсутствовал или становился заметно меньше, соответственно спектрограмма классифицирована как 0–1 тип (рис. 2).

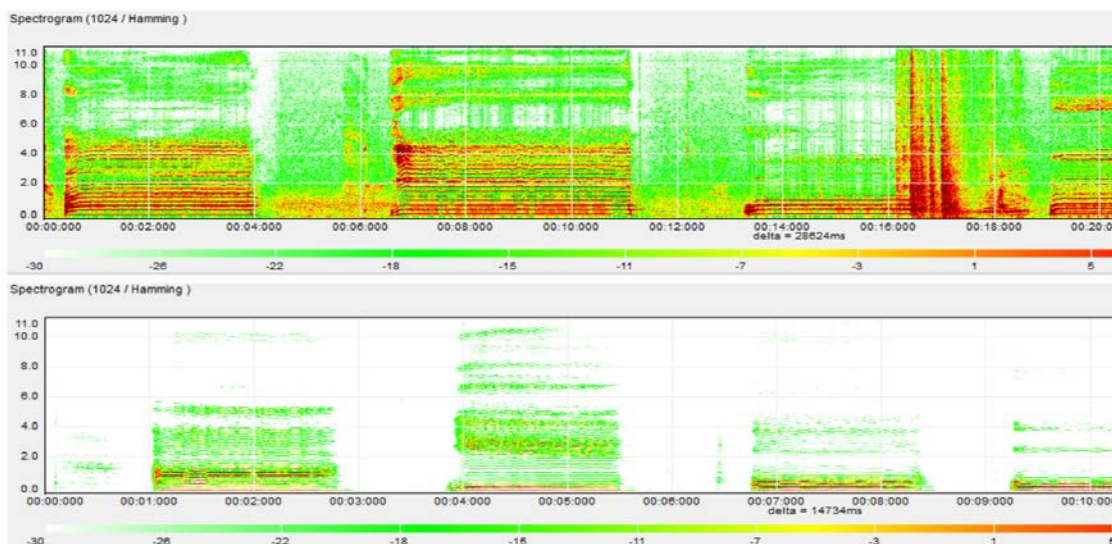


Рис. 2. Спектрограммы пациентки С., 29 лет: верхняя — до тонзиллэктомии; нижняя — после операции — выраженное снижение шумового компонента в спектрах всех гласных

По данным видеоларингостробоскопии у 19 пациентов из 32 до тонзиллэктомии наблюдалась гипотонусная дисфония. После тонзиллэктомии: через 3 месяца — у 8 пациентов из 12 дисфония разрешилась; через 6 месяцев — только у 6 пациентов из 32 сохранялись признаки гипотонуса голосовых складок.

В рамках научно-исследовательской работы «Клиническое и патоморфологическое обоснование высокоэнергетических методов хирургии доброкачественных и опухолеподобных заболеваний гортани» в клинике с 2014 по 2016 г. были обследованы и оперированы 39 пациентов с диагнозом «доброкачественное новообразование гортани». У 12 пациентов по данным гистологического заключения выявлена фиброма голосовой складки, у 5 — узелки голосовых складок, у 3 — киста, у 5 — папиллома, у 7 — полип, у одного — ангиофиброма. Хронический отечно-полипозный ларингит Рейнке-Гайека диагностирован у 5 пациентов, пахидермия голосовой складки у одного больного. С целью выбора оптимальной оперативной методики пациенты с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани проходят комплексное обследование (фибрларинго- и стробоскопия, акустический анализ голоса) в до- и послеоперационном (3, 5, 7, 10 дней и 1 месяц) периодах, оперированы в условиях прямой опорной микроларингоскопии с использованием «холодного» микроинструментария ($n=26$) и радиоволнового гортанного электрода ($n=13$) под комбинированным эндотрахеальным наркозом. У пациентов, оперированных «холодным» методом, отмечено субъективное восстановление голоса на 6–7 сутки, через 2 недели — время максимальной фонации (ВМФ)

увеличилось на 10 с; тогда как в группе оперированных радиоволновым методом субъективное восстановление голоса — только на 12–14 сутки с увеличением ВМФ на 4–7 с. Полученные параметры могут предварительно свидетельствовать об относительном сокращении сроков реабилитации голосовой функции у больных с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани, оперированных «холодным» методом.

На кафедре проводится экспериментально-клиническое исследование способа лазерного моделирования хрящевой ткани при проведении реконструктивно-восстановительных операций у больных с хроническими сочетанными стенозами гортани. Целью исследования является поиск оптимального каркасного материала для пластики ларинготрахеальных дефектов после проведения многоэтапных хирургических вмешательств, а также разработка техники операции по закрытию дефектов. В качестве каркасного материала используется реберный аутохрящ, предварительно смоделированный лучом эрбиевого лазера. На данный момент проведена экспериментальная часть исследования, изученная на 9 лабораторных животных, результаты которой создают перспективы внедрения этой методики в клиническую практику врачей-оториноларингологов.

Клиника и кафедра болезней уха, горла и носа, перешагнув 120-летний рубеж, не останавливается на достигнутом. Вместе с Университетом продолжают традиции, заложенные поколениями выдающихся врачей — сотрудников кафедры и клиники, создаются и развиваются новые технологии для лечения, реабилитации, улучшения качества жизни пациентов.

Список литературы

1. *Лихачев А.Г. (ред.).* Многотомное руководство по оториноларингологии. 4 т. М.; 1963.
[*Likhachev A.G. (ed.).* A multivolume guide to otolaryngology. 4 vols. Moscow; 1963 (in Russian).]
2. *Василенко Ю.С.* К истории отечественной фонологии. Московский научно-исследовательский институт уха, горла и носа. Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174802> (дата обращения: 06.02.2017).
[*Vasilenko Yu.* On the history of the Russian Phoniatics. Moscow Research Institute of Ear, Nose and Throat Diseases. Available at: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174802> (accessed February 6, 2017) (in Russian).]
3. *Заседателев Ф.Ф.* Научные основы постановки голоса. М.; 1935: 104.
[*Zasedatelev F.F.* Scientific bases of voice training. Moscow; 1935: 104 (in Russian).]
4. *Работнов Л.Д.* Основы физиологии и патологии голоса певцов. М.; 1932: 159.
[*Rabotnov L.D.* Fundamentals of voice physiology and pathology in f singers. Moscow; 1932: 159 (in Russian).]
5. *Мчедлидзе Т. (ред.).* Оториноларингологический словарь. М.: Дialeкт; 2007: 504.
[*Mchedlidze T. (ed.).* ENT dictionary. Moscow: Dialekt; 2007: 504 (in Russian).]
6. *Усольцев Н.Н.* Лечение ранений гортани и трахеи и их отдаленных последствий. Диссертация д-ра мед. наук. М.; 1946: 541.
[*Usoltsev N.N.* Treatment of larynx and trachea in injuries and their long-term effects. Thesis Dr. medical sciences. Moscow; 1946: 541 (in Russian).]
7. *Ашуров З.М., Зенгер В.Г., Исаев В.М. и др.* Алгоритм обследования и лечения пациентов при доброкачественных новообразованиях гортани. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Стандартизация в оториноларингологии», 24–25 апреля 2007 года. Санкт-Петербург. Приложение к журналу «Российская оториноларингология». СПб.; 2007: 528–532.
[*Ashurov Z.M., Zenger V.G., Isaev V.M. et al.* The algorithm of examination and treatment of patients with larynx benign tumors. Proceedings of the All-Russian scientific-practical conference «Standardization in otorhinolaryngology», April 24–25, 2007. St. Petersburg. Supplement to the journal «Russian otorhinolaryngology». St. Petersburg; 2007: 528–532 (in Russian).]
8. *Шилenkova В.В.* Акустический анализ голоса. Моногр. Ярославль: Аверс Плюс; 2015: 176.
[*Shilenkova V.V.* Acoustic analysis of the voice. Monogr. Yaroslavl: Avers Plus; 2015: 176 (in Russian).]

УДК 616.366-002-089:614.8.026.1

В.А. Лазаренко,
д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Курский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

V.A. Lazarenko,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Kursk State
Medical University

А.Е. Антонов,
канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических
болезней ФГБОУ ВО «Курский государственный
медицинский университет» Минздрава России

A.E. Antonov,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
the Department of Surgical Diseases, the Faculty of
Postgraduate Education, Kursk State Medical University

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА И ХОЛЕЛИТИАЗА

RISK FACTORS OF ACUTE AND CHRONIC CHOLECYSTITIS AND CHOLELITHIASIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Виктор Анатольевич Лазаренко, д-р мед. наук,
профессор, ректор ФГБОУ ВО «Курский государ-
ственный медицинский университет» Минздрава
России

Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Тел.: +7 (951) 331-69-33

e-mail: drantonov@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 19.12.2016

Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Viktor Lazarenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector,
Kursk State Medical University

Address: 3, K. Marx str., Kursk, 305041, Russia

Tel.: +7 (951) 331-69-33

e-mail: drantonov@mail.ru

The article received: December 19, 2016

The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. В статье представлен результат комплексной статистической оценки факторов риска, способствующих развитию холецистита и холелитиаза в городе Курске. Исследование включает методологию подготовки анкеты и накопительной карты, анализ данных 203 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу этих заболеваний в больницах г. Курска за период с 2002 по 2012 г. Предлагается детальное описание данной группы, включающее сведения о поле, возрасте, стойкой утрате трудоспособности, состоянии при поступлении, виде оказанной медицинской помощи. Представлены сведения о роде деятельности пациентов, наличии у них промышленных вредностей, удовлетворенности профессией и основных направлениях материальных затрат. В статье приводятся результаты корреляционного и регрессионного анализа, предпринятого для оценки влияния факторов риска (вредных привычек, стресса, социального положения, питания) на степень тяжести больных при поступлении, продолжительность и течение заболевания, вид проведенного лечения и инвалидность.

Abstract. The article presents the results of a comprehensive statistical evaluation of risk factors that contribute to the development of cholecystitis and cholelithiasis in the city of Kursk. The research includes methodology for the questionnaire and the accumulative form preparation and data analysis of 203 patients with these diseases undergoing in-patient treatment in the city of Kursk in 2002–2012. The article describes in detail this group including information on gender, age, disabilities, condition at admission and type of treatment. The article discusses data on patients' profession, industrial hazards, satisfaction with the job and expenses. The article presents the results of correlation and regression analysis undertaken to assess the impact of risk factors (pernicious habits, stresses, social status, nutrition) on the severity of the patients' condition at admission, duration and course of the disease, the kind of treatment and disability.

Ключевые слова. Абдоминальная хирургия, холецистит, холелитиаз, факторы риска, вредные привычки.
Keywords. Abdominal surgery, cholecystitis, cholelithiasis, risk factors, pernicious habits.

АКТУАЛЬНОСТЬ И ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность проблемы изучения факторов риска развития холецистита и холелитиаза как состояния, сопутствующего холециститу в 90% случаев [1; 2], определяется их значительной распространенностью. Холелитиаз ежегодно поражает до 6% населения развитых стран [3] и при этом клинически себя не проявляет у 70% пациентов, что затрудняет его своевременное выявление и профилактику осложнений. Многие из описываемых в литературе факторов риска сами по себе являются неизменяемыми свойствами личности (женский пол, возраст старше 40 лет, принадлежность некоторым национальностям) или медицинскими состояниями, зачастую не поддающимися коррекции (ожирение, сахарный диабет, беременность) [4], их присутствие маскирует влияние базовых потенциально устранимых факторов риска развития холецистита. Понимание полноценной картины факторов риска является необходимым компонентом для принятия управленческих решений [5; 6; 7].

Целью исследования стало изучение современных социальных факторов риска развития холецистита в Курской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы была положена разработка анкеты и накопительной карты для сбора данных о факторах риска. При их создании были учтены сведения, имеющиеся в литературных источниках, о предпосылках развития острого холецистита и холелитиаза. Накопительная карта включала сведения (диагноз, состояние при поступлении, применявшееся оперативное и консервативное лечение), которые исследователь получал, обрабатывая карту стационарного больного (историю болезни) и иную документацию. Анкета содержала вопросы о факторах риска (индустриальных вредностях, стрессах, характере питания, вредных привычках, употреблении лекарственных веществ, семейном анамнезе и т.п.), ответы на которые медицинский работник заполнял в ходе личной беседы с пациентом. На первичном этапе составленные формы были апробированы в клинике. Был осуществлен сбор данных у 19 больных. Основной задачей этой части исследования стало устранение недостатков анкеты и накопительной карты. Были проанализированы и исправлены их недостатки. В частности, были скорректированы варианты ответов на некоторые вопросы. Данные, полученные от этих больных, в дальнейшем анализе не использовались. На втором этапе производился сбор данных о 203 пациентах с острым и хроническим холециститом, находившихся на стационарном лечении в больницах г. Курска за период с 2002 по 2012 г.

Для ввода, формализации и обработки полученной информации применялись разработанные программные продукты – «Визуальная среда оценки факторов риска» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013613667) [8] и «Визуальная среда непараметрического корреляционного анализа факторов риска» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014611393) [9]. Приложения обладали необходимой функциональностью для комплексной статистической обработки данных. Применялись методы описательной статистики, производился корреляционный анализ качественных признаков (с использованием коэффициента корреляции с поправкой Фишера z , коэффициента частной корреляции $r_{xy(z)}$) и количественных признаков (полихорический показатель связи К. Пирсона C) [10]. Для оценки статистической значимости этих параметров применяли определение критериев Стьюдента и χ^2 . Выявленные достоверные связи выборочно подвергались регрессионному анализу, в том числе определению множественной линейной регрессии [11].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анализируемой группе женщин было достоверно ($p < 0,001$) больше, чем мужчин – 74,4%, $m=3,1$. Средний возраст составил 59 лет ($m=1,1$), причем средний возраст мужчин и женщин значимо не отличался. Среди пациентов большая ($p < 0,001$) часть, 72,4% ($m=3,1$), не имела стойкой утраты трудоспособности. Доли инвалидов I, II и III групп составили 1,5 ($m=0,8$), 15,3 ($m=2,5$) и 10,8% ($m=2,2$) соответственно.

По показателю состояния при поступлении пациенты распределились следующим образом: 59,2% ($m=3,5$) поступили в удовлетворительном состоянии, 39,8% ($m=3,5$) – в состоянии средней степени тяжести, 1% ($m=0,7$) – в тяжелом состоянии. Средний балл по шкале ASA составил 0,7 ($m=0,02$). Балл значимо не отличался у мужчин и женщин.

Большей части больных – 82,3% ($m=2,7$) – потребовалось оказание оперативной помощи в ходе текущей госпитализации. Средняя продолжительность заболевания к моменту поступления составила 6,4 года ($m=0,6$) с учетом впервые выявленных случаев и 9,1 лет ($m=0,8$) без таковых.

Большинство пациентов с холециститом на момент госпитализации нигде не работали и не учились (табл. 1), при том что 39,9% ($m=3,4$) находилось в трудоспособном возрасте (женщины моложе 55 и мужчины моложе 60 лет).

Таблица 1

Распределение пациентов с холециститом по роду деятельности

Профессиональная деятельность	P(q), %	m	Сравнение долей работающих и неработающих (t; p)
Рабочий	22,4	2,9	
Служащий	9,5	2,1	
Безработный	2,0	1,0	
Студент/Учащийся	0,5	0,5	
Пенсионер/Неработающий инвалид	60,2	3,5	
Домохозяйка/Домохозяин	4,0	1,4	
Временно неработающий	1,0	0,7	
Предприниматель/Бизнесмен	0,5	0,5	
Итого работающие	32,3	3,3	7,5; <0,01
Итого неработающие и учащиеся	67,7	3,3	
Итого работающие или учащиеся	32,8	3,3	7,3; <0,01
Итого неработающие, неучащиеся	67,2	3,3	

В своей профессиональной деятельности 13,8% ($m=3,4$) больных работали с вредными веществами, 1,5% ($m=0,8$) – с излучениями, 21,7% ($m=2,9$) имели иные профессиональные вредности.

В целом большая часть больных была удовлетворена своей профессией. Так, общую удовлет-

воренность отмечали 80,5% ($m=2,8$) больных, что достоверно ($p < 0,001$) больше доли неудовлетворенных ею 18,5%, ($m=2,8$). Пациентов, материально удовлетворенных своей профессией, также было больше ($p < 0,05$). Их доля достигала 49,2% ($m=3,6$) против 37,0% ($m=3,5$). В отношении материальной удовлетворенности больные разделились как 69,6% ($m=3,3$) и 18,8% ($m=2,8$) соответственно. Различие между группами было значимым ($p < 0,001$).

При анализе сведений о расходах пациентов установлено, что более 85% своих доходов они тратили на питание и лечение. На еду и проживание пациенты тратили 55,2% ($m=1,2$), на лечение расходовали 31,5% ($m=1,5$), на одежду – 15,3% ($m=1,0$), на культуру – 6,3% ($m=0,6$), на спорт – 2,2% ($m=0,5$).

При оценке корреляционных взаимосвязей количественных признаков между социальными факторами (табл. 2) выявлена достоверная отрицательная связь возраста и затрат больных на одежду ($p < 0,01$) и культуру ($p < 0,001$), а также продолжительности заболевания и таких затрат ($p < 0,01$). Выявлена положительная связь между возрастом и затратами на лечение ($p < 0,001$). Также с затратами на одежду и культуру отрицательно связана продолжительность заболевания. Возраст начала курения и возраст начала употребления алкоголя также имеют достоверные корреляционные связи между собой и с другими вредными привычками (рис. 1).

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи некоторых количественных социальных факторов. Коэффициент корреляции с поправкой Фишера r (верхняя часть) и его значимость (нижняя часть)

	Возраст	Продолжительность заболевания, включая впервые выявленные	Кратность питания/сут.	Стаж употребления алкоголя	Стаж курения	Количество выкуриваемых сигарет/сут.	Число больных холециститом родственников	Степень тяжести при поступлении (балл ASA)
Возраст	—	0,28	0,25	0,62	0,59	–0,22	–0,24	0,20
Продолжительность заболевания, включая впервые выявленные	3,52 $p < 0,001$	—	0,20	0,07	0,01	0,02	0,07	0,05
Кратность питания/сут.	3,36 $p < 0,001$	2,42 $p < 0,05$	—	0,31	0,53	–0,06	0,07	0,07
Стаж употребления алкоголя	3,84 $p < 0,001$	0,36	1,90	—	0,53	0,09	–0,11	0,11
Стаж курения	4,61 $p < 0,001$	0,07	4,03 $p < 0,001$	2,81 $p < 0,01$	—	–0,08	–0,15	0,32
Количество выкуриваемых сигарет/сут.	2,72 $p < 0,01$	0,20	0,73	0,50	0,56	—	–0,09	–0,05
Число больных холециститом родственников	3,41 $p < 0,001$	0,88	0,95	0,67	1,21	1,16	—	–0,09
Степень тяжести при поступлении (балл ASA)	2,82 $p < 0,01$	0,57	0,99	0,67	2,51 $p < 0,05$	0,63	1,26	—

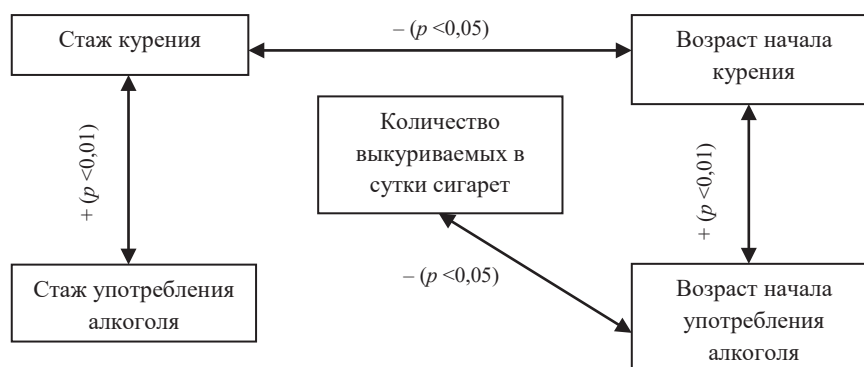


Рис. 1. Положительные (+) и отрицательные (–) корреляционные взаимосвязи между количественными параметрами, характеризующими вредные привычки у больных холециститом и холелитиазом

При оценке влияния качественных факторов риска (табл. 3) выявлено наличие значимых связей между семейным и социальным положением (0,48, $p < 0,001$), которые в свою очередь связаны со многими другими показателями. Установлена достоверная связь такого психологического фактора риска, как общая удовлетворенность профессиональной деятельностью: с наличием профессиональных вредностей (0,25, $p < 0,05$), местом (0,27, $p < 0,005$) и регулярностью питания (0,19, $p < 0,025$) и курением (0,2, $p < 0,025$).

При вычислении частного (парциального) коэффициента корреляции $r_{xy(z)}$ с исключенным действием фактора «возраст» выявлена значимая ($p < 0,05$) положительная связь между стажем курения и степенью тяжести (баллом ASA) больного при поступлении. При этом зависимость была близка

к линейной $y=0,5726+0,0039x$. При исключении влияния признака «возраст» график множественной линейной регрессии описывался формулой $y=0,6233+0,0062x-0,0015z$. В то же время регрессионный анализ данных мужчин и женщин отличался (рис. 2). Во всех представленных случаях больший стаж курения усугублял состояние больного при поступлении. Причем на женщин это влияние было большим, чем на мужчин.

На рисунке 2 сплошная линия черного цвета – график регрессии ($y=0,5593+0,0124x-0,0002x^2$) для мужчины с холециститом. Сплошная линия серого цвета – график регрессии ($y=0,6499-0,0170x+0,0005x^2$) для женщин с холециститом. Пунктирная линия черного цвета – график множественной линейной регрессии ($y=0,9674+0,0066x-0,0079z$) для мужчин

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи некоторых качественных социальных факторов. Коэффициент взаимной сопряженности (полихорический показатель связи) К. Пирсона C (верхняя часть) и критерий χ^2 , связанный с ним (нижняя часть)

	Пол	Инвалидность	Консервативное/оперативное лечение	Социальное положение	Наличие стресса перед поступлением	Объективное соблюдение диеты	Злоупотребление алкоголем	Курение	Частота обострений
Пол	—	0,24	0,12	0,17	0,01	0,02	0,38	0,40	0,22
Инвалидность	12,55 $p < 0,025$	—	0,11	0,42	0,11	0,09	0,09	0,19	0,28
Консервативное/оперативное лечение	2,88	2,56	—	0,26	0,23	0,03	0,10	0,08	0,15
Социальное положение	5,64	42,76 $p < 0,005$	14,22 $p < 0,05$	—	0,28	0,1	0,19	0,31	0,37
Наличие стресса перед поступлением	0,01	2,61	11,12 $p < 0,001$	16,94 $p < 0,025$	—	0,09	0,01	0,02	0,07
Объективное соблюдение диеты	0,06	1,62	0,13	2,21	1,64	—	0,12	0,07	0,13
Злоупотребление алкоголем	34,16 $p < 0,001$	1,60	2,08	7,16	0,01	2,76	—	0,36	0,13
Курение	38,20 $p < 0,001$	7,96 $p < 0,05$	1,32	20,97 $p < 0,005$	0,11	0,87	29,64 $p < 0,001$	—	0,22
Частота обострений	10,09 $p < 0,05$	16,97	4,27	30,46	1,04	3,26	3,33	10,03 $p < 0,05$	—

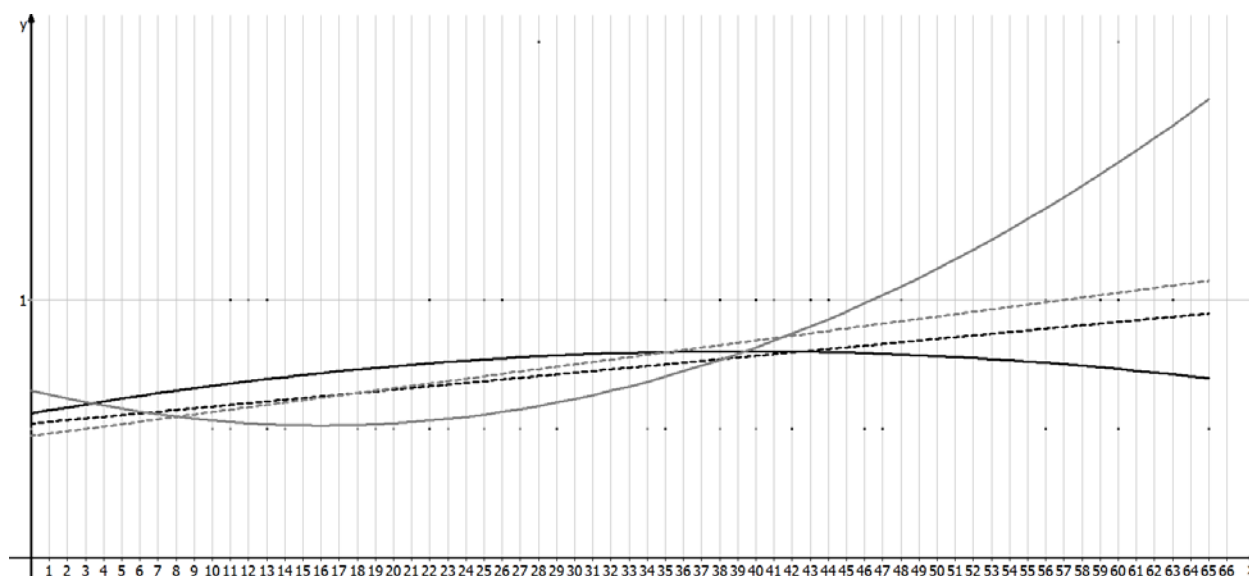


Рис. 2. Распределение единиц наблюдения по признакам «стаж курения» (по оси абсцисс — влияющий признак) и «балл ASA» (по оси ординат — зависимый признак)

с холециститом. Влияние признака «возраст» исключено. Пунктирная линия серого цвета — график множественной линейной регрессии ($y=0,1517+0,0093x+0,0059z$) для женщин с холециститом. Влияние признака «возраст» исключено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют сформулировать следующие выводы.

1. В клинико-статистическом исследовании установлено, что среди больных холециститом, проходящих стационарное лечение, доля незанятого населения достигает 67,2% ($m=3,3$), в то время как в трудоспособном возрасте находились 39,9% пациентов ($m=3,4$). Средний возраст составлял 59 лет ($m=1,1$).

2. Установлено, что наличие холецистита существенно негативно сказывается на материальном положении пациентов: более 85% своих доходов они тратили на питание и лечение.

3. Наибольшим негативным воздействием на течение холецистита и материальное положение больных обладал фактор курения, особенно влияющий на женщин.

Список литературы

1. Friedman L.S. Liver, Biliary Tract, & Pancreas Disorders. In: Papadakis M.A., McPhee S.J., Rabow M.W. (eds). Current Medical Diagnosis & Treatment 2015. 2015.
2. Mayo Clinic Staff Diseases and Conditions. Cholecystitis. Mayo Clinic. Available at: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cholecystitis/basics/risk-factors/con-20034277> (accessed June 2, 2016).
3. Strasberg S.M. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *The New England J. of Medicine*. 2008; 358: 2804–2811.
4. Greenberger N.J., Paumgartner G. Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts. In: Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J., Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
5. Светлый Л.И., Лопухова В.А., Тарасенко И.В., Климин А.С. Применение системы оценки технологий здравоохранения в принятии эффективных управленческих решений. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2013; 15(1–4): 234–235. [Svetyy L., Lopukhova V., Tarasenko I., Klimkin A. The use of health technology assessment in making effective management decisions. *The J. of scientific articles «Health & education millennium»*. 2013; 15(1–4): 234–235 (in Russian).]
6. Симонян Р.З., Кайланич Г.А., Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Изучение качества медицинской помощи при оценке технологий здравоохранения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 8: 185–187. [Simonyan R., Kailanich G., Lopukhova V., Tarasenko I. The study of medical care quality in the health technology assessment. *International J. of applied and fundamental research*. 2016; 8: 185–187 (in Russian).]
7. Лопухова В.А., Тарасенко И.В., Кайланич Г.А., Кайланич Е.А. Изучение качества внебольничной медицинской помощи в медицинских организациях города Орла. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25383> (дата обращения: 28.11.2016). [Lopukhova V.A., Tarasenko I.V., Kaylanich G.A., Kaylanich E.A. The study of outpatient care quality in

- medical institutions of the Orel-city. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 5; Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25383> (accessed November 28, 2016) (in Russian).]
8. Лазаренко В.А., Антонов А.Е., Бобынцев И.И. Визуальная среда оценки факторов риска у больных с хирургической патологией. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24678> (дата обращения: 28.11.2016).
[Lazarenko V., Antonov A., Bobyntsev I. Visual Environment for Risk Factors' Estimation in Patients with Surgical Diseases. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 3. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24678> (accessed November 28, 2016) (in Russian).]
9. Лазаренко В.А., Антонов А.Е. Визуальная среда непараметрического корреляционного анализа факторов риска. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2014611393, зарегистрировано 03.02.2014.
[Lazarenko V., Antonov A. Visual Environment for Non-Parametric Correlation Analysis of Risk Factors. Certificate of State Registration of the Program for Computers n. 2014611393 registered on February 3, 2014 (in Russian).]
10. Герасимов А.Н., Сердюкова М.Ю. Проверка применимости методов параметрической статистики для анализа медико-биологических данных. *Сеченовский вестник*. 2016; 1(23): 19–23.
[Gerasimov A., Serdyukova M. Parametric Statistics Applicability to Bio-Medical Data Analysis. *Sechenovsky Vestnik*. 2016; 1(23): 19–23 (in Russian).]
11. Лакин Г.Ф. Биометрия. Учебное пособие для биол. спец. вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высшая школа; 1990: 352.
[Lakin G. Biometry. Guideline for biol. spec. higher schools. 4th ed. revised and enlarged. Moscow: Higher School; 1990: 352 (in Russian).]

УДК 628-006.327+615.218.87

В.М. Свистушкин,

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

В.И. Егоров,

д-р мед. наук, профессор, руководитель ЛОР клиники
и заведующий кафедрой ГБУЗ МО Московский
областной научно-исследовательский клинический
институт имени М.Ф. Владимирского

А.А. Рагимов,

д-р мед. наук, профессор, заведующий Центром крови
и заведующий кафедрой клинической трансфузиологии
Института профессионального образования
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Д.М. оглы Мустафаев,

канд. мед. наук, старший научный сотрудник
отделения оториноларингологии ГБУЗ МО
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт имени М.Ф. Владимирского

К.Б. Волкова,

ассистент кафедры болезней уха, горла и носа
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

А.В. Матвеев,

ассистент кафедры клинической трансфузиологии
Института профессионального образования
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

V.M. Svistushkin,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of De-
partment of diseases of the ear, nose and throat State
Educational Institution of Higher Professional Education
I.M. Sechenov First MSMU

V.I. Egorov,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Clinic
of Otolaryngology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional
Research Clinical Institute

A.A. Ragimov,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of
Department clinical Transfusion, I.M. Sechenov
First MSMU

J.M. Mustafaeu,

Candidate of Medical Sciences, Senior research of Clinic
of Otolaryngology, M.F. Vladimirsky Moscow
Regional Research Clinical Institute

K.B. Volkova,

Assistant of Department of diseases of the ear,
nose and throat State Educational Institution of Higher
Professional Education I.M. Sechenov First MSMU

A.V. Matveev,

assistant of Department clinical Transfusion,
I.M. Sechenov First MSMU

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ

THE COMBINED TREATMENT EFFECTIVENESS IN ADULT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS PATIENTS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Волкова Карина Борисовна, ассистент кафедры
болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6,
стр. 1
Тел.: +7 (916) 839-39-39
e-mail: karina-volkova@bk.ru
Статья поступила в редакцию: 15.04.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Karina Volkova, Assistant of Department of diseases of the ear, nose
and throat State Educational Institution of Higher Professional
Education I.M. Sechenov First MSMU
Address: 6-1, B. Pirogovskaja, Moscow, 119991, Russia
Tel.: +7 (916) 839-39-39
e-mail: karina-volkova@bk.ru
The article received: April 15, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. Проблема папилломатоза гортани остается актуальной на протяжении длительного времени, не-
смотря на ряд предложенных методик лечения. Частые рецидивы, стойкая охриплость, многократные хирур-
гические вмешательства — факторы, заставляющие искать новые пути решения данной проблемы. В статье
описаны результаты исследования с участием 50 больных взрослого возраста, которые проходили лечение в
клинике Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и ведущей клиники Московской области — Московском об-
ластном научно-исследовательском клиническом институте имени М.Ф. Владимирского. Предложен новый
метод лечения больных папилломатозом гортани, опубликованы результаты его анализа.

Abstract. The problem of laryngeal papillomatosis remains unsolved for a long time in spite of a number of proposed treatment techniques. Frequent relapses, persistent hoarseness, repeated surgical intervention, all these call for new solutions. The article describes the findings of the study involving 50 patients of advanced age with laryngeal papillomatosis who were treated with a new method at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University and leading clinics of the Moscow region.

Ключевые слова. Папилломатоз гортани, вирус папилломы человека, противорецидивная терапия.

Keywords. Laryngeal papillomatosis, human papilloma virus, relapse prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Папилломатоз гортани (ПГ) — это хроническое доброкачественное заболевание, вызываемое вирусом папилломы человека (ВПЧ), при котором происходит образование бородавчатых разрастаний слизистой оболочки гортани, морфологической единицей которых является папиллома [4].

Несмотря на имеющиеся к настоящему моменту данные об относительной редкости ПГ [2; 3; 4; 5; 6] и формальную доброкачественность процесса, заболевание в ряде случаев характеризуется прогрессирующим осложненным течением с развитием выраженной дисфонии и/или стеноза гортани и даже иногда трахеи (как острого, так и хронического). Папилломы гортани являются облигатным предраком и с течением времени могут малигнизироваться, приводя к возникновению плоскоклеточного рака в срок от 19 до 35 лет (по данным источников литературы) от дебюта заболевания. В целом же данное осложнение наблюдают у 3–5% ПГ [1; 6]. Распространение опухоли за пределы гортани наблюдается приблизительно у 30% детей и 16% взрослых. Наиболее частые локализации в этом случае: ротовая полость, трахея, бронхи, легкие, пищевод [4].

Прогрессирующий характер заболевания с возможностью развития угрожающих жизни и снижающих ее качество осложнений обуславливает необходимость лечения папилломатоза дыхательных путей. К настоящему моменту известно не менее 50 различных методов лечения, ни один из которых не гарантирует стойкого излечения. В последних обзорах литературы на данную тему выделяют три основных направления поиска новых методов лечения: 1) разработка новых и усовершенствование уже существующих методик хирургического лечения; 2) поиск эффективных средств адъювантной терапии; 3) предотвращение заболевания путем вакцинации от ВПЧ [3; 4]. Большинство авторов признают необходимость хирургического удаления папиллом тем или иным способом. Однозначного мнения насчет необходимости проведения противорецидивной терапии до сих пор нет, поскольку существующие на настоящий момент способы адъювантной терапии малоэффективны либо применение их недостаточно обосновано с точки зрения доказательной медицины. Частые хирургические вмешательства нередко приводят к рубцовому стенозу гортани [4], что заставляет про-

должать поиски эффективного противорецидивного лечения.

Цель исследования — сравнить между собой эффективность лечения двух групп больных папилломатозом гортани взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2013 по 2015 г. на базе ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского и ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва) проводилось открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование. В него включено 50 пациентов (31 мужчина и 19 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет, больных ПГ. По дизайну исследования период наблюдения за каждым пациентом составил 2 года. Пациенты наблюдались в сроки 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и 2 года от начала лечения. Результаты гистологических исследований подтвердили диагноз во всех случаях. Средний возраст пациентов составил $37,2 \pm 1,3$ года.

Все пациенты методом слепой выборки были разделены на две равные группы. В **основную группу** вошли 25 пациентов, которые получали терапию препаратом индуктора синтеза интерферонов (аллокин-альфа) по схеме согласно протоколу в комплексе с эндоларингеальной микрохирургией с применением холодной плазмы. Каждый пациент получил всего 6 инъекций препарата через двое суток подкожно в дозе 1 мг: 3 инъекции до операции, 3-я инъекция в день операции, и еще 2 инъекции в послеоперационном периоде. В **контрольной группе** (25 человек) пациенты оперированы методом эндоларингеальной микрохирургии с применением холодной плазмы. Медикаментозная терапия не проводилась. Пациентам обеих групп проведено оториноларингологическое обследование с видеофибrolарингоскопией, типирование ДНК ВПЧ и количественное исследование вируса методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с определением вирусной нагрузки ВПЧ-генотипов в слюне исходно до начала курса лечения, через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после окончания курса лечения.

В **основной группе** больных было 25 пациентов: 17 мужчин и 8 женщин. Возраст пациентов от 18 до 60 лет. У *трех* пациентов длительность заболевания составляла около 20 лет (все пациенты страдают заболеванием с детства), при этом за указанный промежуток времени они перенесли около 10 операций.

У десяти больных анамнез заболевания составлял от 7 до 9 лет (у 7 пациентов заболевание с детского возраста, у трех — с детства), они перенесли от 3 до 7 операций. У восьми больных длительность от 3 до 5 лет (впервые заболевание обнаружилось во взрослом возрасте у троих, в детском — у пяти), количество операций не более 3. У четырех пациентов длительность заболевания около года (папилломатоз взрослого возраста), и в течение 12 месяцев перенесена 1 операция. По распространенности процесса: у трех пациентов — папилломы определялись только в области надгортанника, у пяти больных — в области передней комиссуры, у одиннадцати больных — папилломатозные разрастания визуализировались в области голосовых складок в передних отделах с переходом на переднюю комиссуру, у шести больных — распространенный папилломатоз.

В контрольную группу вошло 25 пациентов: 14 мужчин и 11 женщин. Возраст пациентов от 24 до 69 лет. У пяти пациентов длительность заболевания составляла около 20 лет (страдают с детства), при этом за указанный промежуток времени они перенесли около 10 операций. У девяти больных анамнез заболевания составлял от 7 до 9 лет (у 8 детского типа, у 2 — взрослого), они перенесли от 3 до 7 операций. У шести больных длительность от 3 до 5 лет (у трех пациентов заболевание диагностировано с детства и у трех — со взрослого возраста), количество операций не более 3. У пяти больных длительность заболевания около года (взрослого типа), в течение 12 месяцев перенесена 1 операция. По распространенности процесса: у семи больных — в области передней комиссуры, у восьми больных — папилломатозные разрастания визуализировались в области голосовых складок в передних отделах с переходом на переднюю комиссуру, у десяти больных — распространенный папилломатоз.

Радиочастотная холодная абляция (кобляция) подразумевает пропускание переменного электрического тока определенной радиочастоты через солевой раствор электролита в небольшом его объеме. Это приводит к образованию плазменного поля ионов натрия, которое способно разрушать межклеточные соединения, что ведет к vaporизации ткани при сравнительно невысокой температуре — 60–65 °C. Кроме того, исключается образование аэрозоля вирусных частиц за счет низкой температуры. Опыт его применения при лечении рецидивирующего папилломатоза гортани включает несколько описаний серии случаев, в которых отмечены достоверно более длительные межрецидивные периоды (по сравнению с лечением CO₂-лазером), отсутствие рубцевания, лучшая сохранность голоса в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [7].

С помощью данного метода в зависимости от ситуации врач может коагулировать, рассекать или разрушать массив патологически измененных тка-

ней, не оказывая при этом негативного влияния на близрасположенные анатомические структуры. Глубина проникающего воздействия составляет лишь сотые доли миллиметров, а это значит, что окружающие слои не затрагиваются. Совсем небольшая толщина плазменного слоя позволяет скрупулезно дозировать воздействие и тщательнейшим образом рассчитывать объем удаляемой и рассекаемой ткани. Кроме того, гибкость рабочего электрода и осуществление визуального контроля через операционный микроскоп над производимыми манипуляциями в значительной мере повышают их точность и эффективность. Все хирургические вмешательства выполнялись стандартно, отмечалась низкая кровоточивость в интраоперационном периоде и короткий срок послеоперационного восстановительного периода. Каких-либо отличий и особенностей в самой операции между группами больных не определялось.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 2010 (Statistical Package for the Social Sciences). Сравнение эффективности лечения основной и контрольной групп выполнили для двух критериев эффективности: 1) сравнение частоты рецидивов и сроков межрецидивного периода в обеих группах; 2) сравнение показателей ВПЧ в слюне после 24 месяцев терапии между группами и от исходного значения.

Описательную статистику для сравнения частоты рецидива и межрецидивного периода оценивали с помощью лог-рангового критерия, а для данных ВПЧ в слюне рассчитывали с помощью таблиц по временным точкам исследования с указанием абсолютных и относительных значений для каждой категории и с помощью кривых Каплана — Мейера для каждой группы больных. Сравнение групп больных по показателю ВПЧ в слюне после 12 месяцев терапии производилось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение изменений показателей ВПЧ от исходного уровня к 24 месяцам терапии производилось с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Также использовали T-критерий Уилкоксона для сравнения внутригрупповых изменений от исходного уровня к концу периода наблюдения (12 месяцев). Результаты статистических тестов расценивались значимыми при $p\text{-value} < 0,05$. Для сравнения внутригрупповых изменений использовался ранговый критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По протоколу исследования период наблюдения составил 2 года. В данной работе приводятся результаты за 12 месяцев наблюдения, так как не у всех пациентов двух исследуемых групп закончился период наблюдения.

В *основной группе* больных за период наблюдения повторное хирургическое удаление папиллом потребовалось *восемью* пациентам (32%), причем *двое* из *восемью* пациентов (8% от количества в основной группе) были прооперированы дважды. *Один* пациент прооперирован через 3 месяца, затем через 9 месяцев от начала наблюдения, *второй* пациент — в сроки 6 месяцев и 11 месяцев от начала исследования. Остальные *шесть* пациентов (24% от количества всех больных основной группы) были прооперированы повторно за период наблюдения. *Четыре* пациента в сроки от 6 до 8,5 месяцев, оставшиеся *два* пациента в срок 11 месяцев от начала исследования.

Что касается распространенности процесса, более чем у 50% повторно оперированных больных (у *пяти* больных) папилломы располагались в области передней комиссуры, причем у *трех* пациентов локализация процесса не отличалась от локализации при первичном осмотре (передняя комиссура). У *трех* пациентов при первичном осмотре наблюдалась более распространенная локализация (с затрагиванием голосовых складок). У оставшихся *трех* повторно прооперированных больных из шести локализация процесса не поменялась — у *двух* больных изначально и при повторных рецидивах распространенная локализация (более $\frac{2}{3}$ голосовых складок и область передней комиссуры), у *одного* пациента — правая голосовая складка и передняя комиссура.

Характерно отметить, что все *восемь* больных, которым потребовалось повторное хирургическое вмешательство, страдали папилломатозом с детского возраста.

В *контрольной группе* больных за период наблюдения повторное хирургическое удаление папиллом потребовалось *девятнадцати* пациентам (76%). За весь период наблюдения *семь* из *девятнадцати* пациентов (28% от количества в контрольной группе) были прооперированы трижды, а *четыре* из *девятнадцати* пациентов — дважды. Причем у повторно оперированных пациентов не наблюдалось каких-либо изменений в локализации рецидива новообразований, т.е. папилломы располагались в том же самом участке гортани, где и при осмотре в начале исследования.

При повторных удалениях новообразований у *трех* пациентов контрольной группы (у *двух* с распространенным папилломатозом, оперированных трижды в данный срок наблюдения, и у *одного* с локализацией в области передней комиссуры, оперированного дважды в исследуемый срок) определялись более плотные и более светлые разрастания, чем характерно для папиллом. Однако по заключениям гистологического исследования выявились папилломы ювенильного типа. В основной группе каких-либо изменений консистенции опухоли не

наблюдалось. В конце каждой повторной операции все отделы гортани тщательно осматривались, кроме рубцового процесса у части больных в области голосовых складок никаких особенностей не наблюдалось. Интраоперационных и послеоперационных осложнений, в том числе кровотечений, ни при первичных, ни при повторных операциях не выявлялось.

Средний срок ремиссии в контрольной группе составлял примерно $3,5 \pm 0,5$ месяца, а в основной примерно $9 \pm 0,5$ месяца.

Разница между кривыми межрецидивного периода оценивалась с помощью лог-ранг критерия. Различия между группами статистически значимы ($p\text{-value} < 0,001$). Медиана межрецидивного периода в основной группе не была достигнута. В контрольной группе медиана межрецидивного периода составляла 5 месяцев.

По результатам исследования ВПЧ 6-го и/или 11-го типа в слюне у пациентов основной группы отмечено следующее. У 52% пациентов на исходном уровне определялись оба типа ВПЧ, у 12% — только ВПЧ 11-го типа, у 4% изолированно ВПЧ 6-го типа и у 32% ВПЧ не определялся вообще. Через 12 месяцев наблюдения ВПЧ 6-го и 11-го типов выявилось у 8% (все пациенты с началом заболевания с детского возраста), что в 1,5 раза меньше исходных значений. Следует отметить, что ВПЧ 6-го типа не определялся ни у одного пациента, а ВПЧ 11-го типа определялся у большего количества больных, чем исходно (также лучшие показатели у пациентов, заболевших во взрослом возрасте). Вероятно, это связано с более агрессивным воздействием ВПЧ 11-го типа на организм.

ВПЧ исследования слюны в контрольной группе больных показало, что все исходные данные качественного определения вируса остались без изменений. Таким образом, более эффективный результат лечения по оценке данного критерия у основной группы больных ($p\text{-value} = 0,4396$).

ВЫВОДЫ

На основании проведенного сравнения группы пациентов статистически значимо отличались по всем трем критериям эффективности: для показателя ВПЧ в слюне после 12 месяцев терапии $p = 0,0113$, для разницы в изменении ВПЧ в слюне от исходного уровня к 12 месяцам $p = 0,005$, для времени до наступления первого рецидива $p < 0,001$. По всем критериям лечение эффективнее в основной группе, где достигнут лучший эффект в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, проведенное исследование показало, что комбинированное лечение, включающее хирургический этап и противорецидивное лечение с индуктором синтеза эндогенных интерферонов

аллокин-альфа, позволяет сократить количество рецидивов и повторных хирургических вмешательств и уменьшить вирусную нагрузку ВПЧ 6-го и 11-го типов в слюне.

Исходя из этого, предложенная схема комплексного лечения с использованием препарата аллокин-альфа может быть рекомендована к широкому применению в клинической практике для лечения больных старше 18 лет рецидивирующим респираторным папилломатозом, при этом лучший результат предполагается у пациентов, перенесших менее хирургических операций, и с началом заболевания во взрослом возрасте, что особенно актуально, так как в проведенном нами исследовании такие пациенты составляли 38%.

Список литературы

1. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Папилломатоз гортани: современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 2: 79–85.
2. Derkay C.S. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2001; 111(1): 57–69.
3. Derkay C.S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008; 118(7): 1236–1247.
4. Hermann J.S. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2012; 58(2): 204–208.
5. Lindeberg H., Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1990; 15: 125–131.
6. Omland T. et al. Epidemiological Aspects of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Population-Based Study. *Laryngoscope*. 2012; 122: 1595–1599.
7. She C.P. Coblation treatment for laryngeal papilloma in adult. *Chinese J. of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2011; 46(4): 336–338.

УДК 616-08-031.81; 616-089.819.843

Э.Л. Салимов,

канд. мед. наук, доцент кафедры клинической трансфузиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

А.А. Рагимов,

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической трансфузиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

М.М. Каабак,

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической трансплантологии РГМУ имени Н.И. Пирогова

И.Э. Байрамалибеили,

д-р мед. наук, профессор кафедры клинической трансфузиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

E.L. Salimov,

Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, the Department of Transfusion Medicine, I.M. Sechenov First MSMU

A.A. Ragimov,

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Transfusion Medicine, I.M. Sechenov First MSMU

M.M. Kaabak,

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Clinical Transplantation, N.I. Pirogov RSMU

I.E. Bayramalibeili,

Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department of Transfusion Medicine, I.M. Sechenov First MSMU

РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ

VARIOUS ASPECTS OF INFUSION AND TRANSFUSION THERAPY IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Салимов Эмин Львович, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической трансфузиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, Б. Пироговская, д. 2, стр. 4
Тел.: +7 (903) 764-01-93
e-mail: dc13@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 03.06.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Emin Salimov, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, the Department of Transfusion Medicine, I.M. Sechenov First MSMU
Address: 2-4, B. Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russia
Tel.: +7 (903) 764-01-93
e-mail: dc13@mail.ru
The article received: June 3, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. При трансплантации почки широко используются компоненты донорской крови и инфузионные растворы. С целью изучения особенностей инфузионно-трансфузионной терапии в исследование были включены 110 пациентов, перенесших трансплантацию почки, которых распределили на 5 групп. Результат подтвердил зависимость характера и объемов инфузионно-трансфузионной терапии от исходной патологии и выбранного метода лечения.

Abstract. Blood components and infusion solutions are widely used in kidney transplantations. The study involved infusion-transfusion therapy in 110 patients with kidney transplants divided into 5 research groups. The findings demonstrated the correlation between volume and type of infusion-transfusion therapy and the initial condition and the treatment method.

Ключевые слова. Инфузия, трансфузия, трансплантация, почка, переливание крови.

Keywords. Infusion, transfusion, transplantation, kidney, blood transfusions.

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) является неотъемлемой частью лечения при трансплантации почки. Ее применение выходит далеко за пределы непосредственно самой операции и распространяется в зависимости от исходного диагноза на разные по продолжительности пред- и послеоперационные периоды.

Стандартная ИТТ при неосложненной трансплантации почки включает переливание гемокомпонентов и инфузионных растворов.

К наиболее часто используемым при трансплантации почки гемокомпонентам относятся эритроцитсодержащие компоненты крови (эритроцитная масса, эритроцитная взвесь, отмытая эритроцитная взвесь), свежемороженая плазма (в том числе гипериммунная — полученная от доноров, подвергшихся активной иммунизации соответствующим антигеном) и концентрат тромбоцитов. Также в соответствии с клиническими показаниями используются корректоры системы гемостаза — криопреципитат (протромбиновый комплекс, или PPSB), плазма нативная концентрированная, фибриноген, тромбин.

Существуют универсальные для всех реципиентов показания для переливания донорских гемокомпонентов, такие как интраоперационная кровопотеря, предоперационная анемия и гипоальбуминемия, часто сопутствующие пациентам с хронической почечной недостаточностью.

Также есть довольно специфические показания для ИТТ в различных группах реципиентов аллогенных почек. Так, при ABO-несовместимой трансплантации почки с целью элиминации антигрупповых антител одним из наиболее широко используемых экстракорпоральных методов, наряду с иммуноадсорбцией, является плазмаферез [1]. Его использование предполагает переливание в качестве замещения больших объемов донорской свежемороженой плазмы, препаратов из донорской крови и различных инфузионных растворов.

Аналогичная ситуация с реципиентами при наличии предшествующих антилейкоцитарных антител, удаление которых также подразумевает использование плазмафереза с замещением ком-

понентами донорской крови и инфузионными растворами [2].

Инфузионная терапия включает большое количество растворов, для удобства поделенные на следующие основные группы:

- аминокислоты,
- жировые эмульсии,
- изотонические растворы,
- кристаллоиды,
- кровоостанавливающие,
- микроэлементы,
- осмотические диуретики,
- препараты гемодинамического действия,
- препараты гидроксипрохлоридов,
- препараты декстрана,
- альбумин,
- препараты желатина,
- иммуноглобулин,
- растворы витаминов,
- энтеральные смеси.

С целью изучения зависимости характера и объема ИТТ от особенностей пред-, интра- и послеоперационной тактики ведения пациентов было проведено исследование трансплантаций почек, выполненных на базе отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского в период с 2010 по 2013 г.

Отличительной особенностью этого периода было использование однотипной по качественному составу ИТТ и обязательной де-факто процедуры интраоперационного плазмафереза.

Были сформированы следующие исследуемые группы:

- 1) пациенты с родственной трансплантацией ABO-несовместимой почки (группа 1);
- 2) пациенты с родственной трансплантацией при наличии предшествующих антилейкоцитарных антител (группа 2);
- 3) пациенты с трупной трансплантацией почки (группа 3);
- 4) пациенты с неосложненной иммунологически родственной трансплантацией почки (группа 4 — контрольная группа).

Таблица 1

Сравнительные характеристики исследуемых групп

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4 (контрольная)
Число пациентов	30	10	30	30
Возраст, лет	14,2	17,1	33,7	17,8
Пол, М/Ж	18/12	6/4	20/10	17/13
Срок консервации, часы ($M \pm m$)	$1,9 \pm 0,6$	$2,0 \pm 1,2$	$16,7 \pm 5,8$	$1,8 \pm 0,5$
Повторные пересадки, кол-во (%)	8 (26,7)	6 (60)	11 (36,7)	6 (20)

В связи с тем, что объем ИТТ напрямую коррелирует с объемом циркулирующей крови (ОЦК) реципиента, для сравнения было взято отношение объема перелитых растворов и гемокомпонентов к весу реципиентов. Распределение среднего веса реципиентов по исследуемым группам находилось в диапазоне от 33,6 кг в первой группе до 61,2 кг во второй исследуемой группе. Для полного анализа пред- и послеоперационной ИТТ по всем реципиентам изучался промежуток времени — полгода до операции и полгода после.

Полученные данные обрабатывали методами параметрической статистики с помощью про-

граммы Biostat и программы Excel пакета Microsoft Office 2013. Вычисляли средние величины (М), среднеквадратичные отклонения (s), ошибки средних величин (m) (среднюю частоту признака и его ошибку). Достоверность различий признаков оценивали по Т-критерию Стьюдента.

Общие объемы перелитых гемокомпонентов по группам представлены в таблице 2.

Наибольшее количество компонентов и препаратов донорской крови было перелито реципиентам с родственной трансплантацией при наличии предшествующих антилейкоцитарных антител, наименьшее — у реципиентов с неосложненной

Таблица 2

Объемы перелитых гемокомпонентов реципиентам исследуемых групп на 1 кг веса

Гемокомпоненты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Эритроцитсодержащие компоненты	19,4	14,4	6,7	10,9
Отмытые эритроциты	21,8	21,7	2,9	8,8
СЗП	168,4	235,1	45,5	99,5
Альбумин	20,9	8,6	1,7	11,1
Иммуноглобулины	3,5	5,4	0,2	0,1
Всего	234,0	285,2	57,0	130,4

Таблица 3

Объемы перелитых инфузионных растворов (мл/кг)

Инфузионные растворы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Изотонические растворы	0,9	2,3	0,3	0,9
Препараты гемодинамического действия	0	0	0	1,4
Кристаллоиды	22,3	43,9	2,1	17,5
Осмотические диуретики	4,1	1,8	0	9,3
Препараты желатина	13,1	9,1	1,3	3,1
Растворы витаминов	0,01	0	0	0
Препараты гидроксипрохлоридов	7,9	13,6	1,6	6,3
Жировые эмульсии	2,6	0	0	0
Энтеральные смеси	14,4	0	0	0
Кровоостанавливающие препараты	0,7	0	0,8	0,9
Растворы аминокислот	15,1	2,3	0	0
Всего	81,11	73,0	6,1	39,4

Таблица 4

Количество групп компонентов крови и инфузионных растворов, использованных при лечении реципиентов аллогенных почек

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Инфузионные препараты	10	6	5	7
Компоненты и препараты крови	5	5	5	5

иммунологически трупной пересадкой почки. Разница составила 5 раз. При этом реципиентам в группах 1 и 2 больше переливалось как эритроцит-содержащих компонентов крови, так и свежезамороженной плазмы и препаратов крови.

Общие объемы перелитых инфузионных растворов по группам представлены в таблице 3.

Наибольший объем растворов в пересчете на 1 кг веса пациента был перелит реципиентам группы 1, наименьший — реципиентам группы 3. При анализе качественного состава проведенной инфузионной терапии видно, что в исследуемых группах 1 и 2 наибольшие объемы перелитых растворов составили кристаллоиды, препараты желатина, гидроксипрохлорида и аминокислот. Также реципиентам группы 1 активно вливались жировые эмульсии и энтеральные смеси. В то же время препараты гемодинамического действия, осмотические диуретики и кровоостанавливающие препараты применялись преимущественно реципиентам группы 3.

Таким образом, наибольшие объемы гемокомпонентов и препаратов крови были перелиты реципиентам групп 1 и 2. При этом превышение объемов донорских компонентов крови, по сравнению с контролем (группа 3), составляло от 2 до 9 раз.

Также была изучена потребность реципиентов в процессе лечения в различных группах компонентов и препаратов ИТТ (табл. 4).

Исходя из этих данных видно, что во всех исследуемых группах реципиентов использовались пять групп компонентов и препаратов крови. В то же время номенклатура лекарственных средств из группы инфузионных растворов и энтерального питания была наиболее многообразно представлена у реципиентов с родственной АВО-несовместимой трансплантацией почки: в этой группе в процессе лечения применяли растворы из 10 групп препаратов. Наименьшее количество групп растворов было задействовано в процессе лечения реципиентов с неосложненной иммунологически трупной пересадкой почки.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- 1) наибольшие объемы инфузионных растворов использовались в процессе лечения реципиентов с АВО-несовместимой пересадкой почки;
- 2) компоненты и препараты донорской крови в больших объемах использовались у реципиентов родственных почек при наличии предшествующих антилейкоцитарных антител;
- 3) наибольшее количество различных номенклатурных наименований лекарственных средств было использовано при проведении АВО-несовместимой родственной трансплантации почки;
- 4) наименее требовательными к объемам и разнообразию ИТТ были реципиенты трупных почек.

Список литературы

1. Higgins R. et al. Double filtration plasmapheresis in antibody incompatible kidney transplantation. *Ther. Apher. Dial.* 2010; 14(4): 392–399.
2. Akalin E., Dinavahi R., Friedlander R. et al. Addition of Plasmapheresis Decreases the Incidence of Acute Antibody Mediated Rejection in Sensitized Patients with Strong Donor-Specific Antibodies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3(4): 1160–1167.
3. Рагимов А.А. Инфузионно-трансфузионная терапия. В: Анестезиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 155–180. [Ragimov A.A. Infusion and Transfusion Therapy. In: Anesthesiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 155–180 (in Russian).]
4. Рагимов А.А., Щербак Г.Н. Руководство по инфузионно-трансфузионной терапии. М.: МИА; 2003: 184. [Ragimov A.A., Scherbak G.N. Infusion and Transfusion Guide. Moscow: MIA; 2003: 184 (in Russian).]
5. Mythen M.G. et al. Perioperative fluid management: Consensus statement from the enhanced recovery partnership. *Perioperative Medicine.* 2012; 1: 2.

УДК 616.618.1

Э.С. Агаджанян,
старший лаборант кафедры акушерства и
гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России

А.И. Ищенко,
д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

В.М. Зуев,
д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства
и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

Т.А. Джибладзе,
д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства
и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

E.S. Aghajanyan,
Senior research fellow, Department
of Obstetrics and Gynecology № 1, I.M. Sechenov
First MSMU

A.I. Ishchenko,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Obstetrics and Gynecology № 1,
I.M. Sechenov First MSMU

V.M. Zuev,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Department
of Obstetrics and Gynecology № 1, I.M. Sechenov
First MSMU

T.A. Dzhibladze,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Department
of Obstetrics and Gynecology № 1, I.M. Sechenov
First MSMU

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛАЗЕРНОГО ДРИЛЛИНГА ЯИЧНИКОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

COMPARATIVE ANALYSIS OF LASER OVARIAN DRILLING IN SURGICAL MANAGEMENT OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Агаджанян Элла Сейрановна, старший лаборант
кафедры акушерства и гинекологии № 1
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 (916) 540-00-02
e-mail: ellaseiranovna@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 08.11.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Ella Aghajanyan, Senior research fellow,
Department of Obstetrics and Gynecology № 1, I.M. Sechenov
First MSMU
Address: 8-2, Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia
Tel.: +7 (916) 540-00-02
e-mail: ellaseiranovna@mail.ru
The article received: November 8, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. В статье дается оценка роли лапароскопического лазерного дриллинга яичников при синдроме поликистозных яичников в сравнении с другими методами оперативного лечения. Обследованы 60 женщин с диагнозом СПКЯ (проведена оценка клинических проявлений заболевания, УЗ-диагностика органов малого таза, определение концентрации гормонов в сыворотке крови до и после оперативного лечения). Все пациентки в зависимости от вида хирургического вмешательства были разделены на две группы: в первой группе (30 женщин) проводился лапароскопический лазерный дриллинг яичников с помощью гольмиевого лазера, во второй группе (30 женщин) — лапароскопическая электрохирургическая каутеризация с помощью игольчатого электрода (электроножа). У пациенток 1-й группы после проведенного лазерного дриллинга процент восстановления овуляторного и репродуктивного потенциала в программе вспомогательных репродуктивных технологий был достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем у пациенток 2-й группы. Раннее вступление в программу вспомогательных репродуктивных технологий пациенток с СПКЯ после оперативного лечения повышает шансы наступления беременности.

Abstract. To assess the role of laparoscopic laser ovarian drilling in surgical management of polycystic ovary syndrome (PCOS) in comparison to other surgical techniques. The study involved 60 women diagnosed with polycystic ovary syndrome (clinical symptoms of the disease, as well as pelvic ultrasound scans and serum hormone levels, were assessed before and after surgery). Depending on the type of surgery, all patients were divided into groups: group № 1 (30 patients) underwent laparoscopic laser ovarian drilling using holmium laser, group № 2 (30 patients) underwent laparoscopic ovarian cautery using needle electrode. Group № 1 patients showed significantly higher rate of ovulation recovery and reproductive success in the program of assisted reproductive technologies (ART) when compared to group № 2 patients. When timely referred to the ART program after surgery, PCOS patients have a significantly higher chance of success in attaining and maintaining pregnancy.

Ключевые слова. Синдром поликистозных яичников, лазерный дреллинг, гольмиевый лазер, электронож.

Keywords. Polycystic ovarian syndrome, laser drilling, holmium laser, electrotome.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время синдром поликистозных яичников (СПКЯ) можно отнести к системной патологии, которая у 20–22% женщин приводит к бесплодию [1–4].

Впервые в 1844 г. французский исследователь А. Сегеау описал морфологическую картину яичников, соответствующую поликистозным изменениям гонад. С начала XX в. в разных странах, в том числе в России, появлялись описания увеличенных в размерах, с множественными кистами яичников у женщин, страдающих олиго- и аменореей.

В 1915 г. Я.К. Хачкурузов описал двустороннее увеличение яичников (в 2–3 раза) у пяти женщин с нарушением менструального цикла, оперированных по поводу внематочной беременности. В ходе операции были выявлены морфологические особенности поликистозных яичников: утолщение белочной оболочки, склерозирование ткани яичника и отсутствие желтых тел [5].

В 1928 г. С.К. Лесным успешно проведено лечение пациенток с аменореей и олигоменореей путем клиновидной резекции яичников. Операции выполнялись открытым доступом. В 1935 г. Н. Штейном и М. Левенталем была успешно проведена резекция трети яичников открытым доступом, после чего у пациентки самостоятельно наступила беременность [6]. При отборе пациенток для лечения ученые учитывали проявления СПКЯ, в том числе ановуляцию, гиперандрогению и увеличение яичников.

С развитием технологий резекция яичников стала выполняться методом лапароскопии. В основе операции лежали каутеризация яичников электроножом и дреллинг яичников с помощью моно- и биполярного коагулятора. Эти операции существенно улучшили результаты лечения. Однако применение электроэнергии сопровождалось увеличением частоты развития спаечного процесса в малом тазу, что, по разным литературным данным, варьировало от 30 до 85% [7]. Эффективность клиновидной резекции в ходе многочисленных исследований ставилась под сомнение вследствие формирования у оперированных больных трубно-перитонеального бесплодия. В результате в 70-е гг. прошлого столетия данная методика окончательно устарела и была

вытеснена лапароскопической каутеризацией и дреллингом яичников [7–13].

Для лапароскопической каутеризации обычно используют игольчатый электрод, при воздействии им происходит нагревание ткани и повышение температуры в точке приложения свыше 49 градусов, что сопровождается необратимыми изменениями в тканях.

Учитывая многофакторность и системный характер СПКЯ, общепринятой тактикой ведения пациентов в настоящее время является комбинированное лечение. Предпочтение отдается органосберегающим хирургическим технологиям. В настоящее время в хирургии широко применяется лазерное излучение. Известно, что еще в 1988 г. J. Huber [14] предложил использовать лазерную энергию при лечении СПКЯ. Основанием для этого явились теоретические предпосылки, а именно — лазерное излучение оказывает щадящее воздействие на ткани, осуществляет контроль за плотностью энергии, имеет место управляемая глубина воздействия на яичник, меньшее термическое повреждение окружающих тканей и, как следствие, снижение частоты образования спаек [14–18].

При лечении СПКЯ используют различные лазеры: углекислотный (CO₂), калий-титан-фосфатный, аргонный (Ar), неодимовый (Nd-YAG), гольмиевый (Ho-YAG) [19–20]. В настоящее время существенно расширились возможности в выборе лазеров для лечения СПКЯ, и предпочтение отдается гольмиевому лазеру, обладающему выраженным термостабильным эффектом при воздействии на ткань яичника. Это щадящее воздействие (глубина проникновения 30 мкм) выражается в минимизации термических последствий и сохранении фолликулярного резерва.

До настоящего времени не проведены рандомизированные клинические исследования, выявляющие особенности лазерного дреллинга яичников. Не выработаны стандарты хирургической технологии в лечении СПКЯ с целью коррекции репродуктивной функции [20–25].

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка роли лапароскопического лазерного дреллинга при лечении женщин с синдромом поликистозных яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 женщин с СПКЯ: основная группа (1-я группа) пациенток (100% – 30 человек), которым проводился лапароскопический лазерный дриллинг яичников с помощью гольмиевого лазера, группа сравнения (2-я группа) (100%), которым ранее была проведена лапароскопическая каутеризация яичников с помощью игольчатого электрода (электроножа). Возраст женщин варьировал от 25 до 45 лет ($32,3 \pm 0,2$). У всех женщин нарушение менструального цикла по типу олигоменореи было с приходом менархе и длительность хронической ановуляции коррелировала с возрастом.

Анкетирование всех 60 пациенток проводилось перед началом лечения с подробной оценкой жалоб и клиническими проявлениями нарушения менструальной функции, длительности бесплодия, оценкой гормонального профиля, ультразвуковых критериев. Все женщины (100%) предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла и отсутствие беременности.

Показанием для оперативного вмешательства явилось отсутствие эффекта от ранее проводимых консервативных методов стимуляции овуляции и не наступления беременности.

Лапароскопия выполнялась по стандартной методике с использованием эндоскопической аппаратуры Karl Storz. Лазерный дриллинг яичников осуществлялся с помощью аппарата УЛХК-01-Компакт. Основой воздействия явилось излучение гольмиевого лазера с λ – 2,09 мкм. Использовался импульсный режим с частотой 25 Гц. Наносили от 5 до 10 отверстий на каждом яичнике в зависимости от его

объема и количества периферических фолликулов. Количество фолликулов, подлежащих перфорации, определялось данными сонографии. Эффективность лечения оценивалась через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства.

Пациенткам 2-й группы (30 пациенток) была произведена каутеризация с помощью игольчатого электрода (электроножа). Суммарная величина тканевых изменений после воздействия электроножом и зона коагуляционного термического некроза составляет 100–150 мкм, а с прилегающими зонами некробиоза от 150 до 300 мкм, зона микроциркуляторных расстройств составляет 250–350 мкм [20–23].

Использовались общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования до и после оперативного вмешательства (определение ИМТ, гирсутизма, гонадотропных и половых стероидных гормонов в плазме крови, УЗИ и доплерометрия). УЗ-диагностика включала в себя: определение объема яичников, яичниково-маточного индекса, утолщения капсулы, уплотнения стромы, наличие более 8–10 мелких кист в яичниках.

Женщины обеих групп после операции вступали в программу вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) через 3 менструальных цикла. Послеоперационное обследование включало в себя: оценку менструального цикла, фолликулометрию, цветное доплеровское картирование, гормональное обследование. Проводилась оценка угол-независимых показателей кровотока (IR, PI, S/D), установлена взаимосвязь гормонов (эстроген, прогестерон) в лютеиновую фазу, изменяющих характеристики кровотока. Стимуляция овуляции пациенткам проводилась по единой методике.

Таблица 1

Клинические характеристики пациенток основной группы и группы сравнения

Клинические признаки	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Олигоменорея	30	100*	30	100*
Аменорея	6	20*	5	16,6*
Ановуляция	30	100*	11	37*
Регулярный менструальный цикл (28–35 дней)	0	0*	3	10
Увеличение объема яичника более 9 мл	30	100*	30	100
Наличие не менее 8 периферических гипоехогенных структур диаметром 6–10 мм	27	90*	25	83
Отсутствие признаков роста доминантного фолликула (в течение 3 месяцев динамического наблюдения)	30	100*	27	90
Гирсутизм	9	30*	10	33
Избыточная масса тела	10	33*	7	23

* – достоверные различия с группой сравнения ($P < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность бесплодия более 5 лет была у 60 женщин (100%), ановуляция — у 41 женщины (68%), инсулинорезистентность у 5 женщин (8,3%). Неуспешные попытки ЭКО и стимуляции овуляции в анамнезе были у 53 женщин (88%), гирсутизм у 19 женщин (63%), бесплодие по мужскому фактору у 7 женщин из контрольной группы (11,6%), высокая концентрация АМГ у 60 женщин (100%). Практически у всех пациенток (98,6%) наблюдались два и более клинических проявления СПКЯ.

Среднее значение индекса массы тела ($n=60$) составляло $22,8 \pm 4,54$ (17 женщин (28,3%) имели повышенный ИМТ), гирсутное число по шкале Ферри-мана — Голлвея — $10,35 \pm 3,15$ (19 пациенток (31,6%) имели гирсутное число выше 12). Достоверно значимыми различиями оказались характер менструального цикла, ановуляция, объем и структура яичников.

Сравнительный анализ клинических данных пациенток основной группы и группы сравнения представлен в таблице 1.

Частота восстановления регулярных менструальных циклов достоверно не различалась ($P > 0,05$) и составила у 1-й группы — 93,3% (28 пациенток) и у 2-й группы — 56,6% (17 пациенток). При этом восстановление овуляции наблюдалось соответственно в 70% случаев в обеих группах. 8 пациенткам 1-й группы (26,6%) ранее проводили оперативные вмешательства. У 57 пациенток (95%) в анамнезе имелись безуспешные попытки ЭКО/ИКСИ и контролируемая индукция овуляции, 24 женщинам (40%) проводили инсеминации спермой мужа.

У 18 женщин (30%) обеих групп до оперативного лечения отмечен синдром гиперстимуляции яичников. Восстановление менструального цикла (28–32 дня) отмечалось у 19 пациенток 1-й группы (63,3%) и у 15 пациенток 2-й группы (50%) (35–40 дней).

В результате ультразвукового исследования у женщин 1-й и 2-й групп выявлено увеличение яичников от 14 до 32 см³ ($24,7 \pm 5,1$ см³). Использовались общепринятые ультразвуковые критерии поликистозных яичников — наличие более 10 фолликулов диаметром 4–10 мм и уплотнение стромы. Яичниково-маточный индекс у пациенток обеих групп был более 3,5. Произведена оценка УЗ-данных 60 пациенток с СПКЯ до оперативного вмешательства (табл. 2).

Таблица 2

Данные УЗИ у исследуемых больных до оперативного вмешательства

Показатели УЗИ	Число пациенток ($n=60$)	
	Основная группа ($n=30$)	Группа сравнения ($n=30$)
Объем яичников, см ³	$24,7 \pm 5,1$	$21,3 \pm 5,0$
ЯМИ	$4,6 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,5$
Утолщение капсулы, %	100	100
Уплотнение стромы, %	83	80
Наличие более 8–10 мелких кист, %	90	86

При определении уровня половых гормонов в плазме крови отмечалось повышение содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ) у всех пациенток

Таблица 3

Сравнительный анализ результатов гормонального обследования и нарушения толерантности к глюкозе пациенток двух групп до лечения

Показатели	Основная группа ($n=30$)		Группа сравнения ($n=30$)	
	Среднее значение	Количество пациенток с повышенными значениями, %	Среднее значение	Количество пациенток с повышенными значениями, %
ЛГ (2,3–15), МЕ/л	$18,7 \pm 1,5$	100*	$17,9 \pm 1,3$	100
ФСГ (2,0–10), МЕ/л	$6,92 \pm 0,7$	0	$6,82 \pm 1,1$	100
Общий тестостерон (1,0–2,5), нмоль/л	$2,71 \pm 0,5$	86*	$2,8 \pm 0,5$	87
17-оксипрогестерон (0,3–3), нмоль/л	$0,85 \pm 0,4$	0	$0,85 \pm 0,9$	0
ДГАЭ-С (0,9–11,7), мкмоль/л	$5,89 \pm 2,1$	0	$5,36 \pm 2,6$	3
АМГ (1,0–7,3), нг/мл	$16,84 \pm 3,6$	100*	$14,06 \pm 3,2$	83
Глюкоза крови (3,3–5,5), ммоль/л	$5,19 \pm 0,6$	13*	$5,20 \pm 0,6$	13
Иммунореактивный инсулин (3–20), мкЕД/мл	$16,5 \pm 4,6$	6*	$14,7 \pm 4,4$	5

* — достоверные различия с группой сравнения ($P < 0,05$).

Примечание. В скобках указаны пределы нормы.

Сравнительный анализ результатов гормонального обследования и нарушения толерантности к глюкозе пациенток двух групп после лечения

Показатели	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	Среднее значение	Количество пациенток с повышенными значениями, %	Среднее значение	Количество пациенток с повышенными значениями, %
ФСГ (2,0–10), МЕ/л	6,87±0,6	0	6,98±1,5	0
АМГ (1,0–7,3), нг/мл	16,5±3,5	100*	10,2±2,6	57

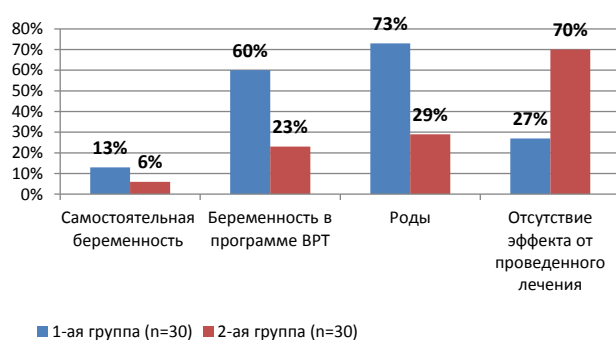
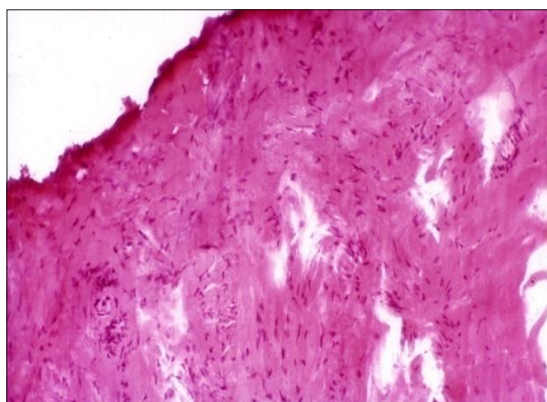
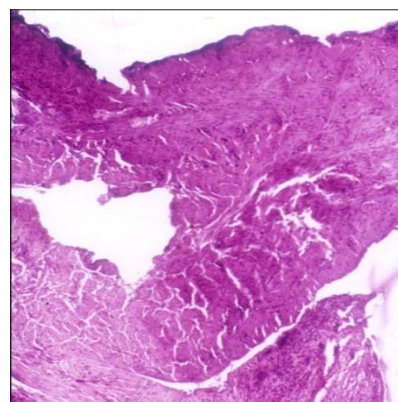
* — достоверные различия с группой сравнения ($P < 0,05$).

Рис. 1. Результаты эффективности хирургического лечения женщин с СПКЯ

(n=60) от 12 до 34 мЕд/мл ($18,7 \pm 1,5$). Отношение ЛГ/ФСГ $> 2,5$ отмечено у 60 женщин. Важным маркером СПКЯ также является содержание в плазме крови антимюллерового гормона (АМГ), представляющего собой димерный гликопротеид с молекулярной массой 140 кДа. У всех пациенток (100%) обеих групп до и после операции отмечалось повышение АМГ. Так, у пациенток 1-й группы средний уровень АМГ до оперативного вмешательства со-

ставлял $16,84 \pm 3,6$, а после — практически не изменился ($16,5 \pm 3,5$), т.е. это может свидетельствовать о сохранении овариального резерва после лазерного воздействия на яичники в соответствии с данными УЗИ. При исследовании АМГ у пациенток группы сравнения до операции среднее значение АМГ составляло $14,6 \pm 3,2$, после оперативного вмешательства — $10,2 \pm 2,6$. Таким образом, овариальный резерв яичников после воздействия электроножом уменьшился.

Средняя скорость кровотока в маточных и яичниковых артериях у женщин репродуктивного возраста колебалась от 1,6 до 23,0 см/с без достоверного отличия в зависимости от фазы цикла (P от 0,09 до 0,47). Оценка скорости кровотока (1-я группа пациенток) в маточных и яичниковых артериях по данным цветового доплеровского картирования до оперативного вмешательства колебалась от 1,6 до 10,0 см/с, после оперативного вмешательства диапазон составлял от 10 до 23,0 см/с вне зависимости от фазы менструального цикла. У пациенток 2-й группы отмечалось менее динамичное изменение скорости кровотока после операции.

Рис. 2. Коагуляционный термический некроз тканей в области разреза Но-YAG лазером с тотальным кариопикнозом, кариорексисом и плазморексисом клеточных элементов (окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 80$) [20–23]Рис. 3. Некротические и некробиологические изменения тканей в области разреза электроножом с краевой карбонизацией (окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 80$) [20–23]

При обследовании у 11 женщин 2-й группы показатель варьировал от 1,6 до 10,0 в дни овуляции.

При анализе результатов хирургического лечения СПКЯ 1-й группы отмечено восстановление фертильности у 22 женщин (73,3%), из них у 18 женщин (60%) в программе ВРТ наступила беременность, у 4 женщин (13,3%) беременность наступила спонтанно. У пациенток группы сравнения в течение 1 года отмечена самостоятельно наступившая беременность у 2 женщин (6,6%), при участии в программе ВРТ — у 7 женщин (23,3%). У 21 пациентки группы сравнения при участии в программе ВРТ отмечалось: прерывание беременности на ранних сроках — у 7 женщин (33,3%), неразвивающаяся беременность — у 4 женщин (19,04%), беременность не наступила — у 5 женщин (23,8%), 5 женщин, которые еще участвуют в программе ВРТ. У пациенток основной группы, участвующих в программе ВРТ ($n=26$), выявлено следующее: прерывание беременности на ранних сроках — у 3 пациенток (12,5%), неразвивающаяся беременность — у 2 пациенток (8,3%), беременность завершилась родами — у 21 пациентки (87,5%). Результаты фертильности после хирургического лечения женщин с СПКЯ изображены на рисунке 1.

Анализ полученных результатов хирургического лечения женщин с СПКЯ свидетельствует, что последующее участие пациенток в программе ВРТ через 3 месяца после лапароскопического лазерного дреллинга яичников значительно увеличило шансы наступления беременности.

Таким образом, данные, полученные в ходе исследования, показали, что лапароскопическая каутеризация яичников с помощью игольчатого электрода, в отличие от лазерного дреллинга, приводит к более грубым изменениям ткани яичника, что отрицательно сказывается на репродуктивном потенциале женщины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенткам с синдромом поликистозных яичников и бесплодием, с неуспешными попытками ЭКО в анамнезе и высоким риском возникновения синдрома гиперстимуляции яичников целесообразно проводить лапароскопический лазерный дреллинг яичника с помощью гольмиевого лазера. В результате проведенного лапароскопического дреллинга яичников показатели уровня антимюллерового гормона после хирургического вмешательства существенно не менялись, что может свидетельствовать о сохранении овариального резерва. В пользу выбора для дреллинга яичников излучения Ho-YAG лазером свидетельствуют данные гистологического исследования по определению зоны некроза и микроциркуляторных расстройств, которые значительно меньше.

Список литературы

1. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. (ред.). Лечение мужского и женского бесплодия. М.: МИА; 2005: 592.
[Kulakov V.I., Leonova B.V., Kuzmicheva L.N. (eds). Treatment of male and female infertility. Moscow: MIA; 2005: 592 (in Russian).]
2. Siristatidis C. et al. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction 2013. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; Oct. 8: 10: CD006606.doi:10.1002/14651858. CD006606. pub 3.
3. Sirmans S., Pate K. Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Epidemiol.* 2013; Dec; 18: 61–13.
4. Drosdzol-Cop A. et al. Diagnosing polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Ginek. Pol.* 2014; Feb; 85(2):145–148.
5. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 781–785.
6. Norman R.J. et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007; 370: 685–697.
7. Seiji T.L., Brown A.J. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am. J. Med.* 2014; May 21: S0002-9343(14)00356-8.
8. Levadas S., Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Front Horm. Res.* 2013; 40: 1–21.
9. Corbett S., Morin-Papunen L. The polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol. Cell Endocrinol.* 2013; Jul 5; 373(1–2): 39–50.
10. Abu Hashim H., Al-Inany H., De Vos M., Tournaye H. Three decades after Gjonnaess's laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS; what do we know? An evidence-based approach. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; Aug; 288(2): 409–422.
11. Pellatt L., Hanna L., Brincat M., Galea R., Brain H., Whitehead S., Mason H. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2007; Jan; 92(1): 240–245.
12. Pigny P., Jonard S., Robert Y., Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; Mar; 91(3): 941–945.
13. Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S., Dewailly D. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; Dec; 88(12): 5957–5962.
14. Huber J., Hosmann J., Spona J. Polycystic ovarian syndrome treated by laser through the laparoscope. *Lancet.* 1988; 2: 215.
15. Daniell J.F., Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil. Steril.* 1989; 51: 232–236.

16. Van Wely M., Bayram N., van der Veen F., Bossuyt P.M. Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012; Dec; 27(12): 3577–82.
17. Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod. Update.* 1996; 2: 337–344.
18. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril.* 2004; 81(1): 19–25.
19. Деркач Д.А., Пономарева Т.А., Карпова Е.А., Андреева Е.Н. Хирургическое лечение ановуляции (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2009; 2: 67–72. [Derkach D.A., Ponomarev T.A., Karpova E.A., Andreeva E.N. Surgical treatment of anovulation (review). *Problems of reproduction.* 2009; 2: 67–72 (in Russian).]
20. Ищенко А.А., Зувев В.М., Джигладзе Т.А. и др. Применение гольмиевого лазера в оперативной гинекологии : учеб. пособие для интернов и клин. ординаторов. 2008: 3–28. [Ishchenko A.I., Zuev V.M., Djibladze T.A. et al. Application of the holmium laser in operative gynecology. In: Textbook for interns and medical residents. 2008: 3–28 (in Russian).]
21. Artini P.G. et al. Best methods for identification and treatment of PCOS. *Minerva Ginecol.* 2010; Feb; 62(1): 33–48.
22. Palomba S., Falbo A., Russo T., Zullo F. Ovulation induction in anovulatory patients with polycystic ovarian syndrome. *Curr. Drug Ther.* 2006; 1: 23–29.
23. Sheehan M.T. MD Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. *Clin. Med. Res.* 2004; Feb; 2(1): 13–27.
24. Arbo E., Vetori D.V., Jimenez M.F. et al. Serum anti-mullerian hormone levels and follicular cohort characteristics after pituitary suppression in the late luteal phase with oral contraceptive pills. *Human Reproduction.* 2007; 22: 3192–3196.
25. Broer S., Mol B.W., Dolleman M. et al. The role of anti-Mullerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22: 193–201.

УДК 616.72-002.77-053.8

Д.А. Кусевич,
аспирант кафедры ревматологии Института
профессионального образования ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Г.Р. Имамединова,
канд. мед. наук, доцент кафедры ревматологии
Института профессионального образования
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Н.В. Чичасова,
д-р мед. наук, профессор кафедры ревматологии
Института профессионального образования
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Е.Л. Насонов,
д-р мед. наук, академик РАН, профессор кафедры
ревматологии Института профессионального
образования ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

D.A. Kusevich,
Postgraduate Student at the Department
of Rheumatology, I.M. Sechenov First MSMU

G.R. Imametdinova,
Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
with the Department of Rheumatology,
I.M. Sechenov First MSMU

N.V. Chichasova,
Doctor of Medical Sciences, Professor with Department
of Rheumatology, I.M. Sechenov First MSMU

E.L. Nasonov,
Doctor of Medical Sciences, academician of Russian
Academy of Sciences, Professor,
Head of the Department of Rheumatology,
I.M. Sechenov First MSMU

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH MULTIPLE BASELINE ANTI-INFLAMMATORY DRUGS INTOLERANCE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Кусевич Дарья Александровна, аспирант кафедры
ревматологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А
Тел.: +7 (968) 041-73-90
e-mail: kusevich@inbox.ru
Статья поступила в редакцию: 26.12.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Darya Kusevich, Postgraduate Student at the
Department of Rheumatology, I.M. Sechenov
First MSMU
Address: 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russia
Tel.: +7 (968) 041-73-90
e-mail: kusevich@inbox.ru
The article received: December 26, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. В настоящем исследовании рассматривается случай 42-летней пациентки с тяжелым вариантом ревматоидного артрита с системными проявлениями. У пациентки наблюдалось развитие туберкулезной инфекции на фоне приема генно-инженерного биологического препарата. Среди клинических симптомов в дебюте преобладали полиартрит, лихорадка, анемия. При попытке подбора базисной терапии выявлялась непереносимость (лейкопения, гриппоподобный синдром) и неэффективность схем терапии. Попытка назначения биологической терапии привела к развитию туберкулеза, длительному перерыву на курс специфического лечения. Учитывая сохраняющуюся высокую клинко-лабораторную активность, непереносимость и неэффективность предшествующей терапии и развитие туберкулезной инфекции на фоне приема препаратов группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, была инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом, препаратом с другим механизмом действия, с выраженным положительным эффектом. У больной достигнуто улучшение по классификационным критериям, а затем и клинко-лабораторная ремиссия, благодаря следованию стратегии «лечение до достижения цели». Применение высоких доз глюкокортикоидов в период планирования пациенткой беременности привело

к развитию вторичного остеопороза спонтанными переломами костей таза и ребер, выраженной прогрессии эрозивного процесса, к деформациям мелких и крупных суставов. Особенности течения заболевания с формированием тяжелой неуклонно прогрессирующей формы ревматоидного артрита и проводимого лечения были рассмотрены с точки зрения трудности подбора терапии в период ограниченного арсенала лекарственных препаратов у врачей-ревматологов и до формирования концепции «лечение до достижения цели». Риск повторного развития туберкулезной инфекции сохраняется и требует тщательного мониторинга.

Abstract. The present study considers a care of a 42-year old female patient with a severe variant of rheumatoid arthritis and extra-articular manifestations. The debut clinical symptoms included polyarthritis, fever, and anemia. On selection of a basic therapy, intolerance (leucopenia, flu-like syndrome) and inefficiency of treatment regimen have been revealed. Administration of a genetically engineered biological drug resulted in the development of tuberculosis and the patient required a long break in the bioterapy for a specific treatment course. The use of anti-TNF agents is associated with an increased risk to tuberculosis and anti-TNF agents are stopped when active tuberculosis develops. However, discontinuation of treatment results in a flare of the underlying disease. The rituximab therapy was initiated because the clinicolaboratory activity was high. Due to the strategy "Treat to Target", the patient reached improvement by classification criteria and clinical and laboratory remission. The use of high doses of glucocorticoids during the patient's planning pregnancy led to the development of secondary osteoporosis with spontaneous fractures of pelvic bones and ribs, expressed progression of erosive process, deformations of small and large joints. Specific features of the course of disease with formation of a severe progressing form of rheumatoid arthritis and the conducted treatment were considered from the point of view of difficulty in the selection of therapy when rheumatologists had a limited arsenal of drugs. The risk of re-onset of tuberculosis infection mandates careful follow-up.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты.

Keywords. Rheumatoid arthritis, genetic engineering biological agents.

Ревматоидный артрит (РА) — представляет собой одно из самых тяжелых хронических заболеваний суставов. Течение заболевания характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией костной и хрящевой тканей, широким спектром внесуставных проявлений. Основные проявления РА отражают его активность, выраженность деструкции суставов и функциональное состояние больных. Контроль за активностью РА и эффективностью терапии осуществляется с использованием индекса активности DAS28 (disease activity score), в котором учитываются СОЭ, число болезненных и припухших суставов (счет 28 суставов), а также оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале. Основным патогенетическим компонентом лечения РА являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и, при отсутствии противопоказаний, они должны быть назначены как можно раньше каждому пациенту с этим диагнозом. Таким образом мы стремимся попасть в так называемое терапевтическое окно [1].

По данным литературы, у 15–25% больных последовательно назначаемые БПВП не приводят к выраженному эффекту (хороший эффект по критериям EULAR или более чем 50%-ное улучшение по критериям ACR) либо приводят к возникновению нежелательных реакций (НР) с последующей отменой БПВП [2]. На сегодняшний день эти пациенты составляют самую тяжелую когорту больных с длительным течением заболевания, которым не проводилась или было невозможным назначение адекватной терапии в дебюте, что привело к формированию тяжелого варианта течения РА, характери-

зующегося необратимой деструкцией, приводящей к стойкой утрате функционального класса и инвалидизации больных [3]. В соответствии с действующими рекомендациями [4] при неэффективности двух последовательно назначенных классических БПВП дальнейшее использование других препаратов этой группы не приводит к развитию положительного эффекта.

Таким образом, до появления в арсенале ревматологов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) приходилось использовать симптоматическую терапию и комбинации БПВП, что приводило к высокой частоте развития НР.

В начале 2000-х гг. произошел прорыв в лечении ревматических заболеваний благодаря созданию ГИБП. Одним из первых зарегистрированных в России был препарат инфликсимаб (2003 г.). Его открытие позволило оптимизировать лечение больных РА, дало возможность подавить клинко-лабораторную активность и рентгенологическое прогрессирование эрозивного артрита до минимальных или достичь ремиссии заболевания. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы 5 препаратов, блокирующих фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α): инфликсимаб, адалимумаб (2005 г.), цертолизумаб пэгол (2010 г.), голимумаб (2012 г.), этанерцепт (2010 г.), препарат ритуксимаб, связывающий CD20 (2006 г.), ингибитор растворимых мембранных рецепторов к интерлейкину-6 — тоцилизумаб (2009 г.) и абатацепт (2009 г.), ингибирующий активацию Т-клеток. Все эти препараты продемонстрировали высокую эффективность у больных с недостаточным эффектом БПВП,

включая «золотой стандарт» терапии ревматоидного артрита — метотрексат [5; 6].

Ингибиторы ФНО- α являются препаратами таргетной терапии РА, обладающими высокой эффективностью, однако по данным регистров различных стран риск развития туберкулеза (ТБ) на фоне терапии ингибиторами ФНО- α находится в прямой связи с числом больных-бактериовыделителей в популяции и распространенностью латентной туберкулезной инфекции [7]. Этот риск увеличивается при терапии ГК. По данным некоторых исследований максимальный риск отмечается в первые 6 месяцев лечения ГИБП [8], поэтому и скрининг на эту инфекцию обязателен как до, так и в процессе лечения. Цертолизумаб пэгол обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет особенностей структуры: цертолизумаб пэгол представляет собой Fab-фрагменты молекулы гуманизированного антитела к ФНО- α , соединенные с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Роль ПЭГ заключается в замедлении выведения цертолизумаб пэгол из организма, благодаря чему достигается торможение высвобождения ИЛ-1 β из моноцитов (сильнее, чем у других и-ФНО- α) [9]. Однако в Обновленном консенсусе EULAR по терапии ГИБП 2008 г. [5] указано, что риск развития активного (или реактивация латентного) ТБ отмечен при применении всех ингибиторов ФНО- α , таким образом различия в частоте развития ТБ при использовании ингибиторов ФНО- α не столь значимы, чтобы можно было выбрать один из них при наличии факторов риска развития или активации ТБ.

Менее опасным в отношении развития активного ТБ препаратом является ритуксимаб. Несмотря на выраженную деплецию В-клеток, лежащую в основе механизма действия, зарегистрированы

единичные случаи активного ТБ на фоне длительного лечения РТМ [10]. В соответствии с действующими зарегистрированными показаниями, ритуксимаб разрешен к применению у пациентов с РА, у которых зарегистрирован неадекватный ответ или непереносимость одного и более ингибиторов ФНО- α [4; 11]. В настоящее время считается, что полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения ГИБП невозможно, поскольку это напрямую обусловлено механизмом действия этих препаратов. Неотъемлемую часть программы применения ГИБП составляют мероприятия по снижению риска развития ТБ: при отборе пациентов для терапии ГИБП проводится обязательный скрининг для исключения возможной латентной или клинически стертой инфекции и постоянное наблюдение больных для выявления случаев активации или развития активного ТБ. При необходимости проводится курс специфического лечения, вплоть до хирургического [9; 15].

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее достижение клинко-лабораторной ремиссии РА по критериям EULAR на фоне терапии ритуксимабом у пациентки с РА, ранее получавшей стандартную терапию БПВП и ГИБП.

Пациентка, 42 года. Болеет ревматоидным артритом с июня 1997 г. Течение заболевания характеризовалось высокой клинко-лабораторной активностью, быстрой генерализацией суставного синдрома и прогрессированием эрозивного процесса. С июля 1997 по ноябрь 2000 г. проводились попытки назначения БПВП (хлорбутин, ауропан, метотрексат), включая комбинации (метотрексат, ауропан, сульфасалазин, плаквенил, азатиоприн), длительный прием системных ГК (преднизолон 5–7,5 мг/сут), были безуспешны вследствие неэффективности и/или непереносимости. Отмена



Рис. 1. Рентгенограмма кистей. Ульнарная девиация, подвывихи пястно-фаланговых суставов, уменьшение высоты костей запястий, анкилоз межзапястных суставов, II пястно-фалангового сустава слева



Рис. 2. Рентгенограмма таза. Консолидированные переломы седалищной кости, ветви лонной кости справа

терапии была обусловлена отсутствием эффекта или непереносимостью (лейкопенией, частыми рецидивирующими интеркуррентными инфекциями), что приводило к сохранению высокой активности (СОЭ 40 мм/ч, РФ 1/320).

С июня 2001 г. начаты сеансы плазмафереза с последующим введением 250 мг метипреда и 40 мг метотрексата, который затем отменен в связи с плохой переносимостью. Последующий перерыв в назначении БПВП в том числе был обусловлен желанием пациентки забеременеть. Синхронная интенсивная терапия продолжалась с введением 500 мг метипреда ежемесячно до августа 2002 г. Эта тактика не дала стойкого положительного эффекта и сопровождалась нарастанием деструкции мелких и крупных суставов, развитием системного остеопороза со спонтанными переломами.

В 2005–2006 гг. пациентка получала ГИБП в рамках клинического исследования ингибитора ФНО- α (цертолизумаб пэгол), который был отменен в связи с развитием через 10 месяцев от начала терапии ТБ. В ноябре 2010 г. после курса специфического лечения инициирована терапия ритуксимабом 1000 мг, с положительным эффектом: уменьшение утренней скованности, количества болезненных и припухших суставов, исчезновение ревматоидных узелков. Клиническое улучшение сохранялось в течение 10 месяцев, с последующим усилением клинико-лабораторной активности. Инфузии ритуксимаба проводились каждые 8–12 месяцев по настоящее время, с перерывом в 2011–2012 гг. на курс превентивной противотуберкулезной терапии. Учитывая наличие тяжелого остеопороза, проводились инфузии акласты 5 мг/год. За время наблюдения лечение ритуксимабом привело к полному исчезновению утренней скованности, проявлений активности воспалительного процесса, лабораторные показатели минимальные. По данным на ноябрь 2015 г. DAS28 соответствует ремиссии (<2,6).

Описанный случай, с одной стороны, интересен развитием выраженного и быстрого терапевтического эффекта ритуксимаба в комбинации с низкими дозами ГК, у пациентки с тяжелым вариантом РА, факторами неблагоприятного прогноза, резистентностью к БПВП. В результате 19-летнего течения заболевания у больной развилась выраженная деструкция мелких суставов (IV стадия по Штейнброкеру), вторичный системный остеопороз со спонтанными переломами костей таза (рис. 1, 2). Однако, благодаря тщательному контролю терапии и активного ведения пациентки в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», удалось добиться клинико-лабораторной ремиссии, сохранения способности к самообслуживанию и профессиональной деятельности (ФК II).

Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии РА является основной задачей ревматологов [12; 13]. В настоящее время общепризнана необходимость достижения при РА клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни, являющаяся основным тезисом рекомендаций «Лечение до достижения цели» (Treat to target – T2T). Это отражено в международных и отечественных клинических рекомендациях [4; 14]. Назначение ГИБП требует тщательного скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции.

Недостаточная эффективность БПВП в терапии ревматоидного артрита (прогрессирование деструктивного артрита, сохранение внесуставных проявлений, появление НР) диктует необходимость коррекции терапии: увеличение дозы БПВП и присоединение ГИБП в рамках концепции «Лечение до достижения цели». Длительная монотерапия симптоматическими препаратами: частые внутрисуставные или внутривенные введения ГК при отсутствии достаточного и стабильного эффекта БПВП способствуют развитию тяжелой, постоянно прогрессирующей формы РА. Эти мероприятия могут быть только дополнением к лечению БПВП, но не альтернативной схемой терапии.

Список литературы

1. Quinn M.A., Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21; Suppl 31: 154–157.
2. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2010; 48(2): 30–36. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1413. [Chichasova N.V., Vladimirov S.A., Imametdinova G.R., Igolkina E.V., Nasonov E.L. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2010; 48(2): 30–36. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1413 (in Russian).]
3. Goecor-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): a randomised, controlled trial. *Arthr. Rheum.* 2005; 52: 3381–3390.
4. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жилиев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53(5s): 1–17. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-1-17. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E., Lukina G.V.,

- Zhilyaev E.V., Amirdzhanova V.N., Muraviyov Y.V., Tchichasova N.V. Project: Recommendations on Treatment of Rheumatoid Arthritis Developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(5s): 1–17. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-1-17 (in Russian).]
5. Насонов Е.Л. (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013: 552.
[Nasonov E.L. (ed.). Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013: 552 (in Russian).]
 6. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (Suppl II): i2–i45; Smolen J., Van der Heijde D.M., StClair E.W. et al. Prediction of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from ASPIRE trial. *Arthr. Rheum.* 2006; 54: 702–710.
 7. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J. et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement II. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1185–1206.
 8. Dixon W.G., Symmons P.M., Lunt M. et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthr. Rheum.* 2007; 56: 2904–2986.
 9. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. 2013. Режим доступа: <http://www.rheumatolog.ru/files/natrec21/pdf> (дата обращения: 05.12.2016).
[Recommendations about screening and monitoring of a tubercular infection at the patients receiving genetically engineered biological preparations. 2013. Available at: <http://www.rheumatolog.ru/files/natrec21/pdf> (accessed December 5, 2016) (in Russian).]
 10. Белов Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(3): 322–330.
[Belov B.S. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(3): 322–330. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-322-330> (in Russian).]
 11. Насонов Е.Л. (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Моногр. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012: 344.
[Nasonov E.L. (ed.). Anti-B-cell therapy. Focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS; 2012: 344 (in Russian).]
 12. Сатыбалдыев А.М., Каратеев Д.Е. Международный опыт регистров больных ревматоидным артритом. Зарубежные регистры. *Современная ревматология*. 2014; 8(1): 83–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-83-84.
[Satybaldyev A.M., Karateev D.E. International practice of rheumatoid arthritis registries. Foreign registries. *Modern Rheumatology J.* 2014; 8(1): 83–84 DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-83-84 (in Russian).]
 13. Radner H., Dixon W., Hyrich K., Askling J. Consistency and utility of data items across European rheumatoid arthritis clinical cohort and registers. *Arthritis Care Res.* 2015 Apr 17. DOI: 10/1002/acr.22602.
 14. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; May 12. PII: annrheumdis-2015-207524. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
 15. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. *Сеченовский вестник*. 2012; 2(8): 15–23.
[Ots O.N., Agkatsev T.V., Perel'man M.I. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis with mycobacterium resistance to drugs. *Sechenovskiy Vestnik*. 2012; 2(8): 15–23 (in Russian).]

УДК 617-089

А.Ф. Черноусов,

д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
Заслуженный деятель науки РФ, заведующий
кафедрой факультетской хирургии № 1
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Т.Е. Мукантаев,

канд. мед. наук, заведующий отделением
видеоэндоскопической хирургии, Мангистауская
областная больница (г. Актау, Республика
Казахстан)

Д.В. Вычужанин,

канд. мед. наук, врач-хирург, онколог
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

В.В. Левкин,

д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской
хирургии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

Р.М. Нурутдинов,

канд. мед. наук, врач-хирург, ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

A.F. Chernousov,

Doctor of Medical Sciences, Professor, a Member
of the RAS, a Honoured Scientists of the Russian
Federation, the Head of the Faculty Surgery Department,
I.M. Sechenov First MSMU

T.Y. Mukantaev,

Candidate of Medical Sciences, the Head of the
Department of Videoendoscopic Surgery, Mangistau
regional hospital (Aktau, Republic of Kazakhstan)

D.V. Vychezhanin,

Candidate of Medical Sciences, surgeon with
I.M. Sechenov First MSMU

V.V. Levkin,

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Faculty
Surgery Department, I.M. Sechenov First MSMU

R.M. Nurutdinov,

Candidate of Medical Sciences, surgeon with
I.M. Sechenov First MSMU

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

ANTI-RELAPSE CHEMOTHERAPY IN LIVER ECHINOCOCCOSIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Вычужанин Дмитрий Викторович, канд. мед. наук,
врач-хирург, онколог, ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пирогов-
ская, д. 6, стр. 1
Тел.: +7 (985) 233-98-10
e-mail: vichy@list.ru

Статья поступила в редакцию: 28.12.2016

Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Dmitry Vychezhanin, Candidate of Medical Sciences, surgeon with
I.M. Sechenov First MSMU

Address: 6-1, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435,
Russia

Tel.: +7 (985) 233-98-10

e-mail: vichy@list.ru

The article received: December 28, 2016

The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. Целью исследования явилась оценка эффективности противорецидивной химиотерапии при различных схемах назначения альбендазола в клинических условиях. Изучены отдаленные результаты хирургического лечения 709 пациентов с различными формами эхинококкоза печени. В зависимости от схемы проведения противорецидивной терапии пациенты разделены на четыре группы. Пятую (контрольную) группу составили пациенты, которые не получали противорецидивную химиотерапию альбендазолом. Частота рецидива болезни оценивалась по результатам обследования к исходу 3–3,5 лет после операции. Установлено, что проведение противорецидивной терапии альбендазолом достоверно снижает частоту развития рецидива в сроки 3–3,5 лет после операции. В контрольной группе рецидив развился у 42 (8,1%) ($\chi^2=10,6$; $p=0,0012$), тогда как у пациентов, которым хирургическое лечение комбинировали различными схемами противорецидивной терапии альбендазолом, рецидивы развились только у двух (1,1%). Соблюдение принципов апаразитарности и антипаразитарности является необходимым, но не достаточным для предупреждения рецидива. Единичные случаи рецидива при различных схемах противорецидивной терапии альбендазолом показывают отсутствие явного преимущества одних схем перед другими.

Abstract. Study objective — the effectiveness of clinical-based schemes of Albendazole anti-relapse chemotherapy. We studied the long-term results of surgical treatment of 709 patients with various forms of liver echinococcosis. Depending on the scheme of preventive treatment, the patients were divided into four groups. The fifth (control) group consisted of patients who did not receive anti-relapse chemotherapy with Albendazole. The recurrence frequency was evaluated by the survey 3–3,5 years after surgery. We found that Albendazole preventive treatment significantly reduces the relapse rate within 3–3,5 years after surgery. In the control group, relapse occurred in 42 cases (8,1%) ($\chi^2=10,6$; $p=0,0012$), compared to 2 relapse cases in the study groups (1,1%). Aparasitic and antiparasitic regimes are necessary but not sufficient to prevent recurrence. The isolated relapse cases in various Albendazole preventive treatment schemes demonstrated no clear advantage of any scheme.

Ключевые слова. Эхинококкоз печени, рецидив, альбендазол.

Keywords. Liver echinococcosis, liver hydatid disease, relapse, Albendazole.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие хирургии эхинококкоза имеет многовековую историю. В настоящее время хирургическое лечение при цистном эхинококкозе является основным и наиболее изученным методом. Вместе с тем частота рецидива, по данным многих исследователей, достигает 8–12%.

Основой профилактики рецидива эхинококкоза является строгое соблюдение принципов апаразитарности и антипаразитарности [4]. Однако клиническая практика показывает, что эти мероприятия не достаточны ввиду того, что патогенез рецидива цистного эхинококкоза предполагает не только зависящие от хирурга факторы [1]. Наряду с интраоперационными мероприятиями, одним из важнейших составляющих комплекса противорецидивных мер является системная медикаментозная терапия противоэхинококковыми препаратами.

Анализ литературы по проблеме показывает, что необходимость проведения противорецидивной химиотерапии при хирургических, а в большей степени при малоинвазивных вмешательствах не подвергается сомнению [7]. Вместе с тем единых подходов к тактике проведения противорецидивной химиотерапии нет.

Так, Bildik N. с соавт. (2007) пришли к выводу, что противорецидивная терапия должна проводиться 3 месяца до операции, и при обнаружении живых протоосколексов во время операции лечение должно быть продолжено в течение 1 месяца после операции [6].

Arif S.H. с соавт. (2008) провели сравнительный анализ развития рецидива при различных схемах противорецидивной терапии и пришли к выводу, что пред- и послеоперационная терапия альбендазолом в целом приводит к снижению частоты рецидива [5]. Достоверного различия эффективности при назначении препарата до или после операции авторы не отметили.

Rajesh R. с соавт. (2013), ссылаясь на рекомендации ВОЗ, проводят противорецидивную терапию альбендазолом в течение 4 суток до вмешательства и продолжают в течение месяца после него [10]. Дру-

гие авторы считают, что противорецидивную терапию альбендазолом достаточно проводить только после инвазивных манипуляций на паразитарной кисте [3; 8; 9].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности противорецидивной химиотерапии при различных схемах назначения альбендазола в клинических условиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализируются результаты хирургического лечения 709 пациентов, госпитализированных в ГКП на ПХБ «Мангистауская областная больница» (г. Актау, Республика Казахстан) по поводу первичного (681 пациент) и рецидивного (28 пациентов) эхинококкоза печени. Пациенты, имевшие внепеченочные кисты, в исследование не были включены. Пациентов, оперированных по поводу множественного эхинококкоза печени, в том числе оперированных лапароскопически, было 126 (17,8%). У остальных была одна киста в печени.

Женщин было 416 (58,7%), мужчин — 293 (41,3%) человек. Средний возраст пациентов составил $35,4 \pm 17,7$ лет.

У 189 пациентов хирургическое лечение сочеталось с проведением противорецидивной химиотерапией альбендазолом. При множественном и рецидивном характере поражения, а также при наличии признаков, косвенно свидетельствующих об имевшем место прорыве кисты, отдавалось предпочтение назначению нескольких последовательных курсов противорецидивной терапии. Назначение противорецидивной химиотерапии, количество и продолжительность курсов определялось с учетом переносимости препарата, наличия противопоказаний к назначению альбендазола, а также возможности пациента приобрести препарат и его готовности к длительному непрерывному приему таблеток.

Альбендазол назначали ежедневно сразу после еды в два приема в дозировке по 10–13 мг/кг/сутки. Пациентам рекомендовалось во время приема препарата обогащать еду растительным маслом.

В зависимости от схемы проведения противорецидивной химиотерапии пациенты ретроспективно были разделены на пять групп.

Первая группа — пациенты, которым до хирургического вмешательства в течение 2–4 недель и после операции в течение 1 месяца проводился курс терапии альбендазолом.

Вторая группа — пациенты, которым проводили 1 курс, продолжительностью в 1 месяц, только после операции.

Третья группа — пациенты, которым после операции были проведены два курса противорецидивной терапии.

Четвертая группа — пациенты, которым были проведены три курса терапии альбендазолом.

В 520 случаях противорецидивную терапию альбендазолом не проводили по разным причинам — *пятая (контрольная) группа*. В том числе сюда вошли пациенты с множественным эхинококкозом — 79 человек, рецидивным эхинококкозом — 15 человек, а также эхинококкозом, осложненным состоявшимся в анамнезе прорывом в брюшную полость — 10 человек.

В первую группу вошли 97 пациентов, из которых 86 пациентам была выполнена плановая лапароскопическая эхинококкэктомия из печени, а 11 больным выполнена эхинококкэктомия традиционным лапаротомным доступом.

Во вторую группу вошел 41 пациент. Как правило, это были больные с первичным солитарным неосложненным эхинококкозом. Операция у них не сопровождалась осложнениями.

В третью группу вошли 28 человек, из которых у 27 наблюдался множественный эхинококкоз печени.

Четвертая группа состояла преимущественно из пациентов, оперированных по поводу рецидивного эхинококкоза. Сюда также вошли все пациенты, у которых был верифицирован или подозревался прорыв кисты в брюшную полость. Всего в эту группу вошли 23 человека.

Как и многие другие авторы [1], рецидивом заболевания считаем не только развитие эхинококковых кист в остаточной полости и вблизи ее, но и появление новых кист в любых органах и тканях. Известно, что развившиеся рецидивные кисты могут десятилетия оставаться незамеченными и выявиться при профилактических исследованиях. Вместе с тем установлено, что при условии регулярного целенаправленного обследования пациентов наибольшее число рецидивов проявляется в первые 3–3,5 года после операции [1; 2]. В более поздние сроки рецидив развивается реже [не следует путать сроки развития рецидива со сроками диагностирования (выявления) рецидива].

В связи с этим оптимальным периодом для оценки эффективности противорецидивных мероприятий, позволяющим минимизировать влияние на

статистику выбывших из-под наблюдения раньше срока, считаем 3–3,5 года после операции.

Для выявления и верификации рецидива болезни использовались УЗИ, обзорная рентгенография грудной клетки (или ФЛГ), реакция ИФА на эхинококкоз, а также у отдельных пациентов по показаниям КТ, МСКТ и МРТ. На исследования пациенты приглашались каждые 6 месяцев после хирургического лечения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 6.0 фирмы StatSoft, Inc 1984–2001. Цифровой материал представлен через среднее и стандартное отклонение ($M \pm s$) или медиану и квартили (Me (25%; 75%). Для межгруппового сравнения использовался критерий согласия Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как правило, пациенты, оперированные по поводу рецидивного эхинококкоза, регулярно приходили на обследование в течение 5–7 лет и более. Пациенты, оперированные по поводу первичного эхинококкоза, только в первые 1–2 года с большой ответственностью относились к контрольным обследованиям. Позже этого срока пациенты с первичным эхинококкозом теряли интерес к дальнейшим контрольным исследованиям и проходили осмотр только при наличии каких-либо беспокойств, нередко по истечении 7–10 лет после последнего обследования.

В целом регулярные обследования для выявления рецидива прошли 142 пациента, у 13 (9,1%) из которых в течение первых 3,5 лет после операции был выявлен рецидив. У 61 (10,8%) из оставшихся 567 пациентов рецидив был выявлен при обращении в связи с различными беспокойствами либо случайно при профилактических осмотрах ($\chi^2=0,31$; $p=0,58$). Из них рецидив в первые 3,5 лет после вмешательства уже был выявлен у 31 пациента. Срок оценки отдаленных результатов в среднем составил $Me=34$ (14; 70,5) месяцев после операции.

Для верификации рецидива заболевания оказалось достаточным применение ультразвукового исследования у 59 (79,7%) пациентов. Обзорной рентгенографией легких был верифицирован рецидив в 5 случаях. В остальных случаях для верификации диагноза в комплексе с вышеуказанными были проведены: повторные серологические исследования (ИФА) — 3 пациентам, компьютерная томография — 2 пациентам, магнитно-резонансная томография — 3 пациентам, цитологическое исследование материала, полученного при чрескожной пункции кисты — 1 пациенту, интраоперационная ревизия — 1 пациенту. В том числе 7 пациентам для верификации рецидива потребовалось проведение

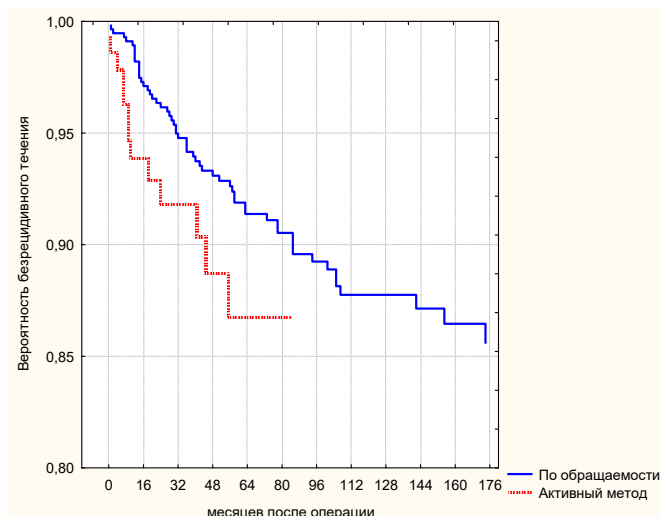


Рис. Анализ методом Каплана — Мейера: динамика вероятности безрецидивного течения при активном выявлении рецидива и обследовании «по обращаемости»

повторных неинвазивных исследований в динамике с интервалом в 3–6 и более месяцев.

При регулярном планомерном обследовании пациентов рецидив был выявлен в сроки 9 (7; 24) месяцев после операции, при выявлении рецидива «по обращаемости» или случайных обследованиях — в сроки 39 (18; 85). Как видно из результатов анализа методом Каплана — Мейера (рис.), снижение вероятности безрецидивного течения при планомерном регулярном обследовании происходит быстро и стабилизируется к концу 4–5 лет после операции, что говорит о ранней выявляемости рецидива. У других пациентов, у которых рецидив обнаруживался случайно или «по обращаемости», темп снижения вероятности безрецидивного течения значительно слабее и в конечном итоге запаздывает примерно на 8–10 лет.

Регулярные исследования с интервалом в 6 месяцев позволили диагностировать рецидив заболевания, при котором выявленные кисты имели минимальные размеры $Me=4,5$ см (3; 6) и соответствовали, как правило, CL-типу по классификации ВОЗ (редко — CE1-типу). При этих характеристиках кист есть возможность выбора наиболее оптимальной тактики лечения в каждом конкретном случае (выжидательная тактика, консервативное лечение, чрескожные пункционные методы и т.д.). Рецидивы, выявленные без регулярного обследования, имели большие размеры, а значительная часть из них была CE2–CE5-типов, что значительно сужает возможность выбора лечебной тактики.

Противорецидивная терапия альбендазолом была проведена 189 пациентам. Переносимость альбендазола при длительном его применении является важным аспектом обсуждаемой проблемы. Для ее оценки каждые 10 дней терапии альбендазолом проводили развернутый общий анализ крови, а в конце каждого курса лечения — биохимические исследования с акцентом внимания на уровень трансаминаз в крови. Различные побочные эффекты были отмечены у большинства пациентов (табл. 1). Вместе с тем все они были не тяжелыми и обратимыми, поэтому прерывать курс терапии ни у одного из них не потребовалось. Чаще побочные эффекты отмечены при проведении нескольких курсов противорецидивной химиотерапии. Так, в четвертой группе побочные эффекты отмечены у 16 (69,6%) пациентов, тогда как в первой и второй группах — 26 (26,8%) ($p=0,0065$) и 13 (31,7%) ($p=0,042$) соответственно.

Наиболее важные из побочных эффектов, такие как развитие нейтропении и повышение уровня печеночных трансаминаз, развились у 9 (4,8%) больных, в связи с чем повторные курсы терапии либо им не проводили, либо выдерживали длительный

Таблица 1

Характер и частота побочных эффектов при проведении противорецидивной терапии альбендазолом ($n=189$)

Побочный эффект	Группы			
	первая ($n=97$)	вторая ($n=41$)	третья ($n=28$)	четвертая ($n=23$)
Повышение уровня АлТ и АсТ	3	2	1	2
Боль в животе	2	—	3	1
Тошнота, рвота	14	—	1	1
Субфебрильная температура	2	1	1	—
Аллергические реакции	—	—	2	1
Нейтропения	1	—	—	—
Повышение уровня билирубина в крови	3	1	—	4
Диспептические проявления	22	11	14	13
Побочный эффект не наблюдался	71	28	10	7

Частота рецидива в группах сравнения (срок наблюдения 3–3,5 года после операции)

Показатель	Группы сравнения					
	первая (n=97)	вторая (n=41)	третья (n=28)	четвертая (n=23)	все в 1–4 группах (n=189)	пятая (n=520) (контроль)
Рецидив, (в %)	1 (1,0)	0	0	1 (4,3)	2 (1,1)	42 (8,1)
ДИ 95% для частоты рецидива в группе, %	0–3,0	0–9,2	0–12,3	0,1–21,9	0–2,5	5,7–10,4
c	5,22	2,5	1,44	0,06	10,6	
p	0,022	0,11	0,23	0,8	0,0012	

межкурсовой интервал терапии. Этим больным назначались гепатопротекторы (эссенциале форте Н, карсил, лив.52) и поливитаминные препараты в средних дозировках. Подобная тактика позволяла справиться с имеющимися отклонениями в показателях анализов.

Проведение противорецидивной терапии альбендазолом привело к значительному улучшению отдаленных результатов в указанные сроки. Оценка эффективности противорецидивной терапии проводилась по результатам наблюдения в течение первых 3–3,5 лет после вмешательства. В эти сроки рецидив был выявлен у 44 больных, что составило 59,6% от всех случаев рецидива, зарегистрированных у 709 пациентов в различные сроки. Соотношение числа рецидивов в группах сравнения представлено в таблице 2.

Рецидив заболевания был выявлен лишь у 2 пациентов, получавших противорецидивные курсы терапии. Частота рецидива после операции при отсутствии противорецидивной терапии оказалась достоверно выше, чем у остальных пациентов: 42 (8,1%) и 2 (1,1%) соответственно ($\chi^2=10,6$; $p=0,0012$).

Единичные случаи рецидива в группах 1–4 не позволяют выявить преимущество одних схем над другими. Вместе с тем отметим, что каждая из анализируемых схем обеспечивает достоверное снижение частоты рецидива в указанные сроки. Только лишь соблюдение принципов апаразитарности и антипаразитарности при отсутствии противорецидивной химиотерапии было не достаточным для профилактики рецидива эхинококкоза после хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Ранняя диагностика рецидива эхинококкоза клинически оправдана возможностью раннего выявления кист, по своим характеристикам доступных для малоинвазивного и медикаментозного лечения.

2. Проведение противорецидивной терапии альбендазолом достоверно снижает вероятность развития рецидива в первые несколько лет после хирургического лечения эхинококкоза печени.

3. Единичные случаи рецидива при различных схемах противорецидивной терапии альбендазолом показывают отсутствие явного преимущества одних схем перед другими при условии, что при более выраженных факторах риска рецидивирования количество последовательных курсов химиотерапии увеличивалось с 1 до 3.

4. С увеличением числа и (или) продолжительности курсов противорецидивной терапии повышается вероятность развития побочных эффектов альбендазола.

Список литературы

1. Ахмедов И.Г. Рецидив эхинококковой болезни: патогенетические аспекты, профилактика, ранняя диагностика и лечение. *Хирургия*. 2006; 4: 52–57.
[Achmedov I. Hydatid cyst liver relapse: pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment. *Surgery*. 2006; 4: 52–57 (in Russian).]
2. Ахмедов И.Г., Курбанова А.И. Ранняя диагностика рецидива эхинококковой болезни. *Хирургия*. 2008; 11: 39–43.
[Achmedov I., Kurbanova A. The early diagnosis of hydatid cyst liver relapse. *Surgery*. 2008; 11: 39–43 (in Russian).]
3. Ахмедов Р.М., Мирходжаев И.А., Шарипов У.Б. и др. Миниинвазивные вмешательства при эхинококкозе печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010; 15(3): 99–104.
[Achmedov I., Mirkhodjaev I., Sharipov U. et al. Minimal invasive surgery in hydatid cyst liver. *Surgical hepatology annals*. 2010; 15(3): 99–104 (in Russian).]
4. Вафин А.З., Абдоков А.Д., Попов А.В., Хушвактов У.Ш. Клиническая эффективность применения принципа апаразитарности и антипаразитарности в хирургии эхинококкоза. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010; 2: 10–13.

- [Vafin A., Abdokov A., Popov A., Khushvaktov U. Clinical efficiency of a parasitic and antiparasitic principles in echinococcosis surgery. *North Caucasus Medical Bulletin*. 2010; 2: 10–13 (in Russian).]
5. Arif S.H., Shams-Ul-Bari N.A., Wani N.A., Zargar S.A., Wani M.A., Tabassum R., Hussain Z., Baba A.A., Lone R.A. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int. J. Surg.* 2008; Dec; 6(6): 448–51.
 6. Bildik N., Cevik A., Altıntaş M., Ekinci H., Canberk M., Gülmen M. Efficacy of preoperative albendazole use according to months in hydatid cyst of the liver. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Mar; 41(3): 312–316.
 7. Gomez I., Gavara C., López-Andújar R., Belda Ibáñez T., Ramia Ángel J.M., Moya Herraiz Á., Orbis Castellanos F., Pareja Ibars E., San Juan Rodríguez F. Review of the treatment of liver hydatid cysts. *World J. Gastroenterol.* 2015; Jan 7; 21(1): 124–131.
 8. Hadzhiev B., Todorov A., Sakakushev B., Atanasov B. [Surgical treatment of hepatic echinococcosis-10-year experience]. [Article in Bulgarian]. *Khirurgiia (Sofia)*. 2011; 3: 76–79.
 9. Polat K.Y., Balik A.A., Oren D. Percutaneous drainage of hydatid cyst of the liver: long-term results. *HPB (Oxford)*. 2002; 4(4): 163–166.
 10. Rajesh R., Dalip D.S., Anupam J., Jaisiram A. Effectiveness of puncture-aspiration-injection-reaspiration in the treatment of hepatic hydatid cysts. *Iran J. Radiol.* 2013; Jun; 10(2): 68–73.

ОТОЗВАНА / RETRACTED 20.09.2022

УДК 615.241

М.Л. Максимов,
профессор, кафедра клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

О.В. Дралова,
доцент кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

В.Г. Кукес,
профессор, академик, заведующий кафедрой
клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

В.Н. Чубарев,
профессор кафедры фармакологии фармацевтического
факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

В.В. Тарасов,
начальник отдела управления инновационной
деятельностью, заведующий кафедрой фармакологии
фармацевтического факультета ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

M.L. Maximov,
Professor, the Department of clinical pharmacology
and internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov
First MSMU

O.V. Dralova,
Assistant professor, the Department of clinical
pharmacology and internal diseases propedeutics,
I.M. Sechenov First MSMU

V.G. Kukes,
Member of RAS, Head of the Department
of clinical pharmacology and internal diseases
propedeutics, I.M. Sechenov First MSMU

V.N. Chubarev,
Professor, the Department of clinical pharmacology
and internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov
First MSMU

V.V. Tarasov,
Head of the innovative activity department,
head of the Department of pharmacology,
the Faculty of Pharmacology, I.M. Sechenov
First MSMU

СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(Обзор)

MODERN DRUGS FOR OBESITY AND METABOLIC SYNDROME TREATMENT

(Review)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Максимов Максим Леонидович, профессор кафе-
дры клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 121019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13
Тел.: +7 (916) 114-59-55
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 25.11.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Maxim Maximov, Professor, the Department of clinical
pharmacology and internal diseases propedeutics,
I.M. Sechenov First MSMU
Address: 13, Nikitsky Boulevard, Moscow, 121019, Russia
Tel.: +7 (916) 114-59-55
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru
The article received: November 25, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. Целью данного литературного обзора явилось изучение возможностей современных групп препаратов для лечения ожирения и метаболического синдрома по повышению эффективности и безопасности фармакотерапии и снижению факторов риска развития диабета, кардиоваскулярных заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата и рака. Препараты для лечения ожирения, имеющие высокий риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы, должны

использоваться исключительно для кратковременных курсов лечения. К таким средствам относятся антагонисты каннабиноидных рецепторов (римонабант), ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина (сIBUTрамин), ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина, серотонина и дофамина (тезофизин), агонист 5HT2c рецепторов (лоркасерин) и другие лекарственные средства, влияющие на центральные и периферические нейромедиаторные процессы. Таким образом, для лечения ожирения предпочтительно применять более безопасные препараты метаболического типа действия, реализующие свой фармакологический эффект через влияние на абсорбцию жира из ЖКТ (орлистат), активирующие энергетические метаболические процессы (адипокины), ингибиторы метионин аминопептидазы 2 (MetAP2) (белораниб) и др. Комбинирование препаратов с разными механизмами действия увеличивает эффективность и безопасность терапии ожирения (Contrave®, Empatic™, Qsymia).

Abstract. The article reviews modern anti-obesity drugs to identify new trends in effective and safe risk factors reduction (diabetes, cardiovascular and musculoskeletal diseases, cancer). Some anti-obesity drugs have a high risk of adverse effects on the CNS and cardiovascular system, so they should be used for a short-term therapy only. These drugs are cannabinoid receptor antagonists (Rimonabant), neuronal NE and 5-HT reuptake inhibitors (Sibutramine), neuronal NE, 5-HT, DA reuptake inhibitor (Tesofensine), 5HT2c receptors agonist (Lorcaserin) and other drugs affecting the central and peripheral mediator systems. That is why the treatment of obesity should focus on safe drugs that affected fat absorption (Orlistat), activated energy metabolism (Adipokines), methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) inhibitors (Beloranib) etc. The combination of anti-obesity drugs with various mechanisms of action increases the effectiveness and reduces adverse effects (Contrave®, Empatic™, Qsymia etc).

Ключевые слова. Современные методы лечения ожирения, Tesofensine, Orlistat, Lorcaserin, Sibutramine, Rimonabant, Beloranib, Liraglutide, Qsymia, адипокины.

Keywords. Modern Pharmacotherapy of obesity, Tesofensine, Orlistat, Lorcaserin, Sibutramine, Rimonabant, Beloranib, Liraglutide, Qsymia, Adipokines.

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему и обусловлена урбанизацией, снижением физической активности и доступностью калорийной пищи. Во всем мире распространенность ожирения неуклонно растет на протяжении нескольких последних десятилетий: индекс массы тела увеличивается на 0,4–0,5 за десятилетие [1–3]. Данные выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% — ожирение. Это позволило ВОЗ определить ожирение как неинфекционную эпидемию XX и XXI вв. [4–8].

Ожирение ассоциировано с повышенной заболеваемостью, инвалидизацией и преждевременной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета, рака, и заболеваний опорно-двигательного аппарата. В зависимости от тяжести ожирения, продолжительность жизни пациента с избыточным весом и ожирением сокращается от 4 до 10 лет [9–11]. Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение как ключевую причину развития сахарного диабета 2 типа (СД2), метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний, которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [2; 4; 6; 12]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами, не страдающими им. Пациенты с МС подвержены двукратному риску ССЗ и пятикратному риску развития сахарного диабета 2 типа [12–15]. Очевидно, что комплексное медикаментозное и немедикамен-

тозное лечение метаболических нарушений, ожирения и коррекция избыточной массы тела являются актуальнейшей задачей как для пациента, так и для врача.

Метаболический синдром — это сочетание гормональных и метаболических нарушений, патогенетически тесно связанных между собой [12; 13; 16–19]. Течение МС ассоциируется со снижением фильтрационной функции почек, микроальбуминурией [20], повышается жесткость артерий [21], выявляется диастолическая дисфункция, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличение размеров полости ЛЖ [22], утолщение стенки сонной артерии [23], причем ряд из этих нарушений проявляется независимо от величины артериального давления (АД) и наличия артериальной гипертензии (АГ) [24].

МС — это обратимое состояние и при соответствующем лечении возможно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, что в свою очередь значительно уменьшает и отдалает риск осложнений [25]. Согласно международным данным в 90–95% случаев не удается на длительное время снизить массу тела [26] и, в связи с этим пациентам необходимо добавлять к немедикаментозному лечению фармакотерапию. В отчете NIH/NHLBI (National Institutes of Health National Heart, Lung, Blood Institute) эксперты пришли к выводу, что наилучшие результаты дает комбинированное применение лекарственных

средств, диеты, поведенческой терапии и физической нагрузки [26; 27].

Выделяют 6 основных целей лечения больных с МС:

- 1) снижение массы тела,
- 2) достижение хорошего метаболического контроля,
- 3) достижение оптимального уровня АД,
- 4) предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений,
- 5) увеличение продолжительности жизни,
- 6) улучшение гликемического контроля (у пациентов с НТГ и СД2),
- 7) нормализация ночного дыхания.

На начальных этапах целью терапии ожирения является снижение массы тела на 5–10% от исходного веса, чтобы оценить положительное влияние потери веса на заболевания, связанные с ожирением. Более интенсивное снижение массы тела может быть рекомендовано больным с морбидным ожирением (ИМТ более 40,0), с синдромом обструктивного апноэ, перед проведением плановых хирургических операций. Снижение веса на 1 кг приводит к снижению систолического АД на 1,1 мм рт. ст. (95% ДИ 0,7–1,4) и диастолического АД на 0,9 мм рт. ст. (95% ДИ 0,6–1,3). Снижение веса на 5 кг снижает уровень глюкозы у пациентов с СД на 1 ммоль/л (18 мг%), что соответствует эффекту некоторых гипогликемических препаратов, при этом улучшение контроля над углеводным обменом не зависит от способа, каким оно было достигнуто [28; 29].

Основа мероприятий по коррекции массы тела — изменение образа жизни, повышение физической активности и изменение диеты с целью достижения баланса между потреблением и расходом энергии. Была проанализирована длительная эффективность от 3 до 14 лет диет в 17 исследованиях, включавших 3 030 пациентов. Сохранение сниженного с помощью диеты веса, максимально на 9–11 кг, наблюдалось у 2 131 пациента (что составило 70%) [30], однако диета не приводит к долговременному результату. Физическая нагрузка рекомендована как средство снижения веса особенно в сочетании с диетическим питанием и связана с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже если нет снижения веса [31]. Во многих программах похудения применяются методы психотерапии, основанные на принципах оперантного обусловливания и логической переоценки. Использование методов психотерапии позволяет за период в 6 месяцев добиться похудения в среднем на 10% от исходной массы тела. В большинстве случаев прекращение использования методов психотерапии приводит к возврату к исходной массе тела [32].

При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии опреде-

ленных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Показанием к применению лекарственных препаратов, снижающих вес, является наличие ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД2 и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД2) [33].

Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, следует помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных с ожирением и учитывать влияние на него лекарственных средств, особенно препаратов центрального действия, таких как бенфлуорекс, римонабант, сибутрамин, которые были образно названы медицинским сообществом «катастрофами общественного здоровья, вызванными лекарствами» [34; 35].

Фармакотерапия должна быть максимально безопасной, способствовать комплаенсу и снижению связанных с ожирением рисков для здоровья (например, риска развития атеросклероза, АГ, СД2 и пр.) и улучшению качества жизни. Она также призвана помогать предупредить развитие сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением. Эффективность фармакотерапии следует оценивать после 3 месяцев терапии. Если достигнуто удовлетворительное снижение массы тела (менее 5% у лиц, не страдающих диабетом, и менее 3% у лиц с диабетом), то лечение продолжают. При отсутствии ответа на лечение препараты отменяют, возможна смена терапии, назначение хирургического лечения [36; 37].

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и комбинированного действия (гормон роста, андрогены) [38; 39].

Одним из широко известных препаратов центрального действия был римонабант — антагонист каннабиноидных рецепторов I типа, который получил в 2006 г. одобрение Европейского медицинского агентства (ЕМЕА), а в 2008 г. зарегистрирован в России под названием «Зимулти» для использования в качестве фармакотерапии ожирения и профилактики связанной с ним сердечно-сосудистой патологии [40]. Контроль аппетита под влиянием каннабиноидов обеспечивается двойным механизмом: активацией мезолимбической системы, ответственной за эмоциональное состояние, и взаимодействием с гипоталамическими структурами, регулирующими баланс энергии [41]. В ходе клинических исследований была доказана эффективность римонабанта не только при терапии ожирения, но и при никотиновой зависимости: римонабант облегчает отказ от курения без рикошетной прибавки

массы тела. Однако уже в этом же 2008 г. препарат был снят с регистрации в Европе и России в связи с развитием у больных серьезных психоневрологических побочных реакций.

Сибутрамин долгое время был одним из самых востребованных препаратов. Он селективно ингибирует обратный захват нейромедиаторов — серотонина и норадреналина, с чем связано его анорексигенное действие. Сибутрамин, регулируя различные гипоталамические нарушения пищевого поведения у пациентов с повышением массы тела, способствует нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов. Сибутрамин для лечения ожирения был впервые разрешен к медицинскому применению в Мексике в 1997 г., после чего был зарегистрирован в 80 странах мира. Препарат относится к категории рецептурных препаратов и должен назначаться только под контролем врача.

В октябре 1999 г. Бельгия стала первой страной, которая подняла вопрос о безопасности применения сибутрамина из-за повышения вследствие его приема АД и ЧСС у большого числа пациентов. На сегодняшний день у препарата были выявлены следующие НЛР:

- неврологические — 62 сообщения, включая головную боль, головокружение и серотониновый синдром;
- психические — 50 сообщений, включая депрессию, беспокойство, агрессию, бессонницу и ажитацию;
- желудочно-кишечные — 33 сообщения, включая тошноту, ксеростомию и запоры;
- кардиологические — 31 сообщение, включая нарушения сердечного ритма, сердцебиение, загрудинные боли;
- сосудистые — гипертензия;
- органы дыхания — диспноэ.

Результаты долгосрочного исследования SCOUT, которое проводилось с целью оценки безопасности долгосрочного лечения сибутрамином, были получены на 10 744 пациентах с ожирением либо избыточной массой тела в возрасте 55 лет и старше. При приеме сибутрамина пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечалось увеличение риска нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 16%. На основании исследования SCOUT Европейский комитет по лекарственным препаратам (CHMP) в 2010 г. пришел к заключению, что риск, связанный с использованием препаратов, содержащих сибутрамин, превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского союза [42; 43; 44].

Стратегия воздействия на метаболические процессы может быть направлена на абсорбционные механизмы, оказывающие влияние на процессы пищеварения и усвоения питательных веществ. По-

добный механизм лежит в основе действия орлистата — лекарственного препарата, действующего не системно, а только в пределах желудочно-кишечного тракта. Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов [45]. Это приводит к тому, что примерно 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

Результаты исследований XENDOS, X-PERT и XXL подтвердили эффективность терапии орлистатом по 120 мг 3 раза в день для снижения массы тела по сравнению с исходным весом и с плацебо как в клинических исследованиях, так и при проведении терапии в рутинной клинической практике. Результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования XENDOS, которое продолжалось 4 года и в котором приняли участие 3 304 пациентов с ожирением, подтвердили эффективность и безопасность длительной терапии орлистатом у больных с ожирением: к концу четвертого года терапии риск развития СД2 сократился на 37% в сравнении с плацебо [46]. Орлистат — единственный препарат для длительного лечения ожирения с доказанной безопасностью применения в течение 4 лет. В крупномасштабном исследовании XXL, включившем 15 549 пациентов с ожирением и избыточной массой тела, 87% больных удалось снизить массу тела на 5% и более, а у 51% пациентов масса тела снизилась на 10% и более; среднее снижение массы тела составило 10,7%. Полученные в результате крупных рандомизированных клинических исследований данные позволяют рекомендовать орлистат не только в качестве средства для снижения веса, но и как препарат для лечения МС, учитывая возможность снижения сердечно-сосудистого риска, нормализацию АД и метаболических параметров [46–48].

Основным побочным эффектом препарата является стеаторея, дискомфорт и боли внизу живота, которые существенно регрессируют при продолжительном применении. Однако при длительном использовании может возникнуть недостаточность жирорастворимых витаминов.

К другим препаратам, используемым для коррекции массы тела, относятся:

- флуоксетин (для пациентов с ожирением, апноэ во сне, ночными приемами пищи и булимией, депрессией);
- топирамат (для пациентов с ожирением и биполярными нарушениями);
- бупропион (для пациентов с ожирением и пристрастием к курению);

— венлафаксин (при ночном приеме пищи).

Для коррекции массы тела используются *гипогликемические препараты*:

— метформин (для пациентов с ожирением и диабетом, женщин с ожирением и поликистозом яичников, а также для пациентов с ожирением, получающим антипсихотические средства, приводящие к инсулинрезистентности);

— лираглутид (лираглутид — вещество, аналогичное по своему действию глюкагоноподобному пептиду (GLP-1); имитируя действие GLP-1, лираглутид положительно влияет на работу клеток поджелудочной железы, снижает в крови уровень сахара, замедляет переваривание пищи, что дает человеку ощущение сытости, способствует уменьшению количества жировой клетчатки и снижению массы тела);

— эксенатид — мощный миметик инкретина, который вызывает усиление глюкозозависимой секреции инсулина и оказывает другие гипогликемические эффекты, присущие инкретинам, что позволяет улучшать гликемический контроль у пациентов с СД2; введение препарата приводит к снижению аппетита и уменьшению потребления пищи.

Наравне с гипогликемическими препаратами, все чаще применяемыми при ожирении и МС, ведутся многочисленные исследования в направлении изучения возможного влияния тиреоидных дисфункций на развитие МС и его составляющих. Тиреоидные дисфункции часто ассоциированы с изменениями в массе тела и массе жировой ткани [49]. Однако при лечении больных с ожирением, имеющих патологию щитовидной железы, диетой низкой энергетической ценности и препаратами тиреоидных гормонов, наблюдали снижение массы тела на 14–35 кг и улучшение показателей липидного обмена; авторы указывают на необходимость изучения функции щитовидной железы у больных с центральным ожирением [50].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ

В настоящее время в стадии разработки находятся препараты для снижения веса периферического действия, такие как агонист рецептора Y2 RYU3-36, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) оксинтомодулин и аналог амилина прамлинтид.

Из препаратов центрального действия в настоящее время клинические исследования проходят агонисты рецепторов серотонина 5HT-2C, ингибиторы обратного захвата моноаминов (тезофенадин) и комбинации существующих препаратов центрального действия, в том числе сочетание низких доз антагониста опиоидных рецепторов налтрексона и ингибитора обратного захвата дофамина бупропион.

Тезофензин (Tesofofensine) — это новый препарат для снижения массы тела [51; 89]. Он представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина-дофамина. Препарат был разработан для лечения болезни Паркинсона и Альцгеймера, во время клинических исследований была отмечена низкая эффективность в отношении данных заболеваний, однако отмечено значительное снижение веса у пациентов [52; 90]. В настоящий момент известны результаты применения тезофензина у 161 добровольца на фоне соблюдения ими диеты. В течение шестимесячного периода исследования тезофензин оказался более эффективным по сравнению с плацебо. Пациенты при приеме 1 мг снизили вес в среднем на 12,8 кг или 10,6% от их массы тела, при приеме 0,5 мг потеря веса составила 11,3 кг или 9,2% от их массы тела, а в группе, принимавшей 0,25 мг, снижение веса составило 6,7 кг или 4,5% от их массы тела. В группе плацебо снижение веса было в среднем 2,2 кг или примерно 2% от их массы тела [53; 91].

В октябре 2008 г. были опубликованы результаты исследования на 203 пациентах, показавшие, что тезофензин снижал массу тела и был в два раза эффективнее сибутрамина и отозванного римонабанта. В то же время при приеме тезофензина не отмечалось опасных побочных реакций: он не увеличивал склонность к депрессиям и суициду. За время наблюдения отмечались сухость во рту, запоры, бессонница, диспептические явления, препарат не влиял на артериальное давление в дозировке 0,5 мг и лишь незначительно увеличивал ЧСС [54].

Лорказерин — международное непатентованное название еще одного нового препарата для снижения веса. Лорказерин, стимулируя серотониновые рецепторы подтипа 5HT2c в гипоталамусе, влияет на аппетит и обмен веществ. Он имеет аналогичный механизм действия с известным препаратом фен-фен (фентерамин и фенфлюрамин), однако обладает большей избирательностью действия [55]. Лорказерин прошел несколько клинических исследований, которые показали среднюю потерю веса около 8% от исходной массы тела и тенденцию к снижению холестерина плазмы, с достаточно неплохой переносимостью. При применении лорказерина отмечены такие побочные эффекты, как тошнота, головная боль, сухость во рту, головокружение, усталость, рвота. Не было выявлено случаев повышения АД, легочной гипертензии и сердечно-сосудистых событий [56].

К 2009 г. были проведены клинические исследования препарата с более чем 5 000 пациентами. В исследовании, завершившемся в 2010 г., из 3 182 пациентов, в течение 52 недель принимавших лорказерин по 10 мг 2 раза в день, у 47,5% больных было отмечено как минимум 5%-ное снижение веса по сравнению с плацебо [57]. Стоит отметить, что у

пациентов не было отмечено поражения клапанов сердца, в то же время в доклинических исследованиях у крыс был отмечен повышенный риск опухолевых образований [58].

В сентябре 2014 г. долгожданное одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) (ожидалось с апреля 2011 г.) получил препарат Contrave® компании Orexigen Therapeutics, Inc. Contrave®. Он является комбинацией двух зарегистрированных препаратов: антидепрессанта бупропиона, который также используется в качестве средства для отказа от курения, и препарата налтрексон, который используют для терапии наркотической зависимости. При монотерапии бупропионом у ряда пациентов также отмечается снижение веса, однако оно незначительно, и поэтому FDA не одобрило бупропион для терапии ожирения [59]. Contrave® оказывает действие на центр голода в гипоталамусе. Однако приверженность к терапии этим препаратом достаточно низка, только половине пациентов удалось завершить исследование, так как у 34,1% пациентов наблюдалась тошнота по сравнению с 10,5% в группе плацебо. Не было отмечено значимого повышения АД [60]. Компания Orexigen Therapeutics, Inc. Contrave® провела исследование средства на 9 000 пациентах, чтобы продемонстрировать, что препарат не повышает риск сердечно-сосудистых событий.

В последнее время проводятся клинические исследования препарата Empatic™ компании Orexigen Therapeutics, Inc. Empatic™. Изначально препарат имел название Excalia®, но позже был переименован в Empatic™.

Empatic™ является комбинированным препаратом, состоящим из зонисамида SR и бупропиона SR. Зонисамид является противосудорожным препаратом для лечения приступов эпилепсии. Бупропион нами ранее упоминался как антидепрессант и средство, облегчающее отказ от курения. Empatic™ существенно ускоряет метаболизм в гипоталамусе. В мае 2006 г. проведенные исследования для определения оптимального режима дозирования на 620 пациентах в 14 центрах показали, что Empatic™ обладает дозозависимым эффектом: было выявлено снижение веса на 10,1% и 12,1% при терапии зонисамидом SR 120 мг и бупропионом SR 280 мг соответственно, и на 14,0% и 15,1% при использовании зонисамида SR 360 мг и бупропиона SR 360 мг. При терапии Empatic™ 729 пациентов в течение 24 недель почти три четверти пациентов потеряли не менее 5% своего веса, и почти половина из них потеряли по меньшей мере 10% от массы своего тела. Выявленные побочные эффекты, такие как бессонница, тошнота и головная боль и отсутствие серьезных неблагоприятных реакций позволяют считать данную комбинацию достаточно безопасной.

В 2012 г. FDA одобрило препарат Qsymia (предыдущее название Qnexa) от компании VIVUS Pharmaceuticals. Qsymia представляет собой смесь препаратов: фентермина и медленно-высвобождающейся формы топирамата. Фентермин одобрен FDA и используется на протяжении многих лет для снижения веса. В то же время топирамат одобрен FDA в качестве противосудорожного препарата для лечения эпилепсии, а также используется для лечения мигрени или в качестве антидепрессанта. Тем не менее ожидается, что при комбинации фентермина и топирамата подавление аппетита будет более выраженным и потеря веса будет больше, чем при простом увеличении дозы фентермина или топирамата.

Проведенные в течение 1 года исследования показали у 1 267 пациентов с ИМТ более 35 кг/м², что высокие дозы Qsymia позволяют достичь большего снижения веса по сравнению с плацебо [61; 83]. В другом годовом исследовании также изучалась эффективность и безопасность препарата у 2 487 пациентов с ожирением и наличием дополнительных факторов риска. Через 56 недель удалось достичь снижения веса на 7,8% и 9,8% в средних и высоких дозах по сравнению с 1,2% в группе плацебо [62; 84]. В долгосрочной перспективе у 675 пациентов, принимавших высокие дозы Qsymia, потеря веса через 2 года составила 11,4% (у них же за 1 год приема препарата масса тела снизилась на 10,4% (по сравнению с 2,5% в группе плацебо). Результаты двухлетнего исследования безопасности препарата Qsymia не выявили влияния на сердце, также не отмечено снижения памяти, ухудшения сна, депрессии и суицидальных мыслей. Однако было установлено, что женщины, которые принимали топирамат в первом триместре беременности, имеют в два раза большую вероятность рождения ребенка с расщелиной неба. Это составляет 0,36% шансов по сравнению с обычным 0,16% [63; 85].

Жировая ткань в последние годы рассматривается как эндокринный и паракринный орган, при этом висцеральный жир гораздо более активен в эндокринологическом плане, чем подкожный. Широко известно, что при ожирении наблюдается не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и изменение метаболической активности жировой ткани: при этом широко известные адипокины (лептин, адипонектин, ДПП-4 и другие) активно участвуют в регуляции энергетического баланса путем регуляции потребления пищи, распределении жира, чувствительности к инсулину и расходе энергии [64]. Адипокины рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров и фармакологических мишеней для лечения ожирения. Некоторые адипокины в настоящее время изучаются в качестве потенциальных кандидатов для разработки препаратов против ожирения: лептин, адипонектин,

дипептидилпептидаза-4 (DPP-4), фактор роста фибробластов-21 (FGF-21), несфатин-1, костный морфогенетический белок-7 или остеогенный белок-1 (BMP-7), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), апелин и васпин [65]. Большинство из этих адипокинов действуют в головном мозге, увеличивая расход энергии и вызывая снижение веса [66].

Таким образом, концепция взаимосвязи ЦНС и жировой ткани способствовала поиску новых адипокинов, которые влияют на ожирение и могут быть потенциальными мишенями для фармакологических стратегий. Среди известных адипокинов только лептин достиг поздних стадий клинических исследований, а остальные адипокины в настоящее время остаются на стадии доклинических исследований. Секретция лептина в жировой ткани была обнаружена в 1994 г., и он был предложен в качестве средства для лечения ожирения в связи с его анорексигенным эффектом. Лептин действует на ядра гипоталамуса, который регулирует вес тела и аппетит [67]. Тем не менее у пациентов с ожирением наблюдается повышение сыровоточного уровня этого адипокина, и при экзогенном введении лептина не наблюдалось снижение веса, что объясняется развившейся лептинорезистентностью [68; 69].

Таким образом, рекомбинантный лептин не используется для клинического лечения, но у небольшого числа пациентов с врожденным дефицитом лептина возможно рассмотреть целесообразность его применения. Metreleptin является аналогом человеческого лептина и был недавно одобрен для лечения липодистрофии в Японии [70].

В последнее время стали появляться исследования комбинации лептина с другими пептидами, такими как амилин, эксендин-4 и FGF-21 для терапии ожирения [71]. Так, комбинация агониста амилина и аналога лептина (прамлинтид/metreleptin) в клиническом исследовании показала свою эффективность в снижении массы тела. Было проведено исследование II фазы, которое было приостановлено из-за генерации антител и значимых побочных эффектов [72]. В будущем использование аналогов лептина для терапии ожирения потребует увеличения активности самого препарата, пролонгирования его действия, чтобы получить устойчивое снижение веса. Также необходимо обеспечить безопасность терапии и свести к минимуму побочные эффекты.

Адипонектин — еще один перспективный адипокин для терапии ожирения, с учетом его центральных и периферических эффектов: на повышение чувствительности к инсулину, снижение массы тела, а также увеличение расхода энергии [73]. Несколько исследований были проведены с рекомбинантным адипонектином и аналогами адипонектина. Эти исследования показали, что адипонектин влияет на чувствительность к инсулину и вес тела [74].

Наиболее многообещающей стратегией выглядит разработка агонистов рецепторов адипонектина. Именно таким препаратом стал AdipoRon, который в доклинических исследованиях оказывал благотворное воздействие на резистентность к инсулину у мышей, получавших питание с высоким содержанием жира [75]. В настоящий момент отсутствуют данные о клинических испытаниях на людях.

В последнее время привлекает особое внимание адипокин DPP-4, который первоначально был изучен как инкретиновый ингибитор, разрушающий естественные инкретины организма. При ингибировании DPP-4 активность инкретинов продлевается, что, в свою очередь, повышает уровень активных инкретинов в крови. Несколько ингибиторов DPP-4 используется в клинике в качестве сахароснижающих препаратов (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин) [76]. Данные средства, в отличие от производных сульфонилмочевины и инсулинов, не способствуют дальнейшему повышению веса при СД2.

В поиске терапевтических мишеней были рассмотрены другие адипокины-кандидаты: nesfatin-1, vaspin и амилин. Nesfatin-1, секретируемый в желудке, жировой ткани, головном мозге, напрямую воздействуя на метаболизм глюкозы, может быть рассмотрен как новая молекула, дающая ощущение насыщения [77]. Vaspin повышает устойчивость к инсулину, хотя точный механизм действия до сих пор не выяснен [78]. Эти адипокины должны обеспечить стабильное и устойчивое снижение веса в сочетании с улучшением других, связанных с ожирением, патологий. Тем не менее механизмы действия адипокинов-кандидатов в регулировании гомеостаза не были изучены.

В последнее время появилось новое направление в лечении ожирения, которое заключается в управлении расходом энергии. Новые стратегии базируются на данных, согласно которым количество бурой жировой ткани, которая активно рассеивает энергию в виде тепла, обратно коррелирует с ИМТ [79]. Ведущая функция бурой жировой ткани — термогенез. Показано, что бурая жировая ткань активна при низкой температуре окружающей среды, а при повышении температуры окружающей среды она перестает активно работать. Адипокины, вырабатываемые бурой жировой тканью, оказывают благоприятное действие на обмен веществ, а также могут способствовать браунингу («коричневению») белой жировой ткани, что уменьшит содержание жира в организме и снизит массу тела.

LY2405319 является аналогом фактора роста фибробластов 21 (FGF-21). В клиническом исследовании он снижал массу тела и уровня инсулина натощак. Также было отмечено улучшение липидного профиля у пациентов с ожирением и диабетом 2 типа [80]. Таким образом, FGF-21 может быть

эффективной мишенью для лечения ожирения. К сожалению, в настоящий момент нет клинических данных и о воздействии другого адипокина — костного морфогенетического белка BMP-7 на развитие ожирения и метаболических заболеваний, однако данный адипокин также можно рассматривать в качестве новой терапевтической мишени.

Несмотря на первоначальные ожидания использования иризина как препарата против ожирения, данные в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, полученные на грызунах, не воспроизводятся в организме человека. Вероятно, прямое использование иризина для браунинга жировой ткани малоперспективно. Хотя некоторые исследования показали увеличение иризина после тренировки, однако недавние исследования на людях показывают, что ни внезапные, ни постоянные физические нагрузки не увеличивают эндогенную концентрацию FNDC5/иризин [81; 82].

Основной проблемой в разработке лекарств, направленных на браунинг и термогенез, является проблема безопасности. Основной риск в том, что активация термогенеза повышает адренергическую активность и может вызвать сердечно-сосудистые эффекты.

23 декабря датская фармкомпания «Ново Нордиск» (Novo Nordisk A/S) объявила о том, что FDA одобрило ее заявку на регистрацию нового препарата Saxenda (лираглутид) для лечения ожирения. Лираглутид является первым утвержденным аналогом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ранее одобренным и широко применяемым для лечения СД. ГПП-1, гормон, который выделяется в ответ на прием пищи. Как и вырабатываемый ГПП-1, так и лираглутид регулирует аппетит и потребление пищи, уменьшая чувство голода и повышая чувство сытости после еды. Под действием лираглутида происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы. Одновременно лираглутид подавляет излишне высокую глюкозозависимую секрецию глюкагона. Двойной эффект лираглутида на потребление пищи и уровень глюкозы в крови актуален не только для пациентов с ожирением, но и для пациентов с диабетом. Лираглутид вводится инъекционно 1 раз в день, начиная с дозы 0,6 мг, и эту дозу еженедельно увеличивают на 0,6 мг до рекомендованной — 3 мг.

Безопасность и эффективность препарата Saxenda были оценены в трех клинических исследованиях, в которых участвовали около 4 800 пациентов с ожирением и избыточным весом, имевшие связанные с лишним весом сопутствующие заболевания. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что за 1 год среднее снижение массы тела пациентов без сахарного диабета составило 4,5% по сравнению с плацебо. В этом исследовании 62,3%

участников, получавших Saxenda, потеряли по меньшей мере 5% массы тела по сравнению с 34,4% пациентов, получавших плацебо. Результаты другого клинического исследования, в котором приняли участие больные СД2, показали, что среднее снижение массы тела составило 3,7% по сравнению с плацебо в течение года. В этом исследовании 49% пациентов, получавших Saxenda, уменьшили массу тела по меньшей мере на 5% по сравнению с 16% участников, получавших плацебо, а 22,4% удалось снизить массу тела более чем на 10% по сравнению с 5,5% получавших плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота (2,9%), рвота (1,7%) и диарея (1,4%). Кроме того, отмечено повышение риска развития гипогликемии. Инструкция препарата содержит предупреждение, что в исследованиях на грызунах были отмечены опухоли щитовидной железы. При этом не установлено, вызывает ли лираглутид у людей С-клеточные опухоли [88].

Препараты, влияющие на уровень метаболизма, находятся на ранних стадиях разработки. Лучше прочих исследован белораниб — препарат, изначально разрабатывавшийся для лечения рака. Белораниб реализует свой эффект через ингибирование метионинаминопептидазы 2 (MetAP2). Ингибиторы MetAP2 запускают окисление жиров и снижают аппетит. В исследование белораниба были включены 147 пациентов с гипоталамической травмой, из которых 122 завершили исследование. Пациентами были в основном женщины с ожирением (вес тела 100,9 кг, индекс массы тела 37,6 кг/м²), которые были рандомизированы в 3 группы: получавшие в первой группе 0,6 мг, во второй — 1,2 мг, в третьей — 2,4 мг белораниба и группу плацебо. Результаты этого исследования показали, что после 12 недель лечения пациенты, получавшие 0,6 мг, 1,2 мг или 2,4 мг белораниба, теряли в среднем —5,5, —6,9 и —10,9 кг соответственно по сравнению с потерей 0,4 кг у пациентов в группе плацебо (все $p < 0,0001$). Исследование также показало, что потеря веса на фоне приема белораниба прогрессировала и продолжалась до 12-й недели [93]. На сегодняшний день компания Zafgen анонсировала старт третьей фазы исследования белораниба.

Ожирение — это не только избыточный объем жировой ткани вследствие нарушения питания и уровня физической активности, но и сложный комплекс гемодинамических и метаболических нарушений. В фармакотерапии ожирения и метаболического синдрома коррекция веса является важным компонентом и позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений, улучшить качество жизни и прогноз. Изучение и применение различных подходов в фармакотерапии ожирения представляется чрезвычайно актуальным для здравоохранения и общества в целом. Можно с уверенностью сказать, что в ближайшие годы арсенал эндокринологов и

других практикующих специалистов пополнится достаточно эффективными и, главное, безопасными препаратами для лечения ожирения и метаболического синдрома.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают, что данная статья не содержит каких-либо конфликтов интересов.

Список литературы

1. Finucane M., Stevens G., Cowan M., Danaei G., Lin J., Paciorek C., Singh G., Gutierrez H., Lu Y., Bahalim A., Farzadfar F., Riley L., Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet*. 2011; 377(9765): 557–567. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5.
2. Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R. (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
3. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M., Taskinen M., Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 683–689. DOI: 10.2337/diacare.24.4.683.
4. OECD Obesity [home page on the Internet]. Update OECD Health Statistics. June 2014. Available at: <http://www.oecd.org/health/Obesity-Update-2014.pdf> (accessed September 7, 2015).
5. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children : quick reference guide 1: for local authorities, schools and early years providers, workplaces and the public [home page on the Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence. December 2006. Available at: <https://www.croydon.gov.uk/sites/default/files/articles/downloads/nicela.PDF> (accessed September 7, 2015).
6. Snow V. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2005. 142(7): 525. DOI:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00011.
7. Boelsen-Robinson T., Peeters A., Beauchamp A., Chung A., Gearon E., Backholer K. A systematic review of the effectiveness of whole-of-community interventions by socioeconomic position. *Obes. Rev*. 2015; 16(9): 806–816. DOI: 10.1111/obr.12297.
8. 10 facts on obesity [home page on the Internet]. WHO. 2014. May. Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru/> (accessed September 7, 2015).
9. Lau D., Douketis J., Morrison K., Hramiak I., Sharma A., Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *Canadian Medical Association J*. 2007; 176(8): S1–S13. DOI: 10.1503/cmaj.061409.
10. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks 2009 [home page on the Internet]. WHO. November 12, 2011. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html (accessed September 7, 2015).
11. Obesity and overweight Fact sheet № 311 [home page on the Internet]. WHO [cited November 15, 2011]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> (accessed September 7, 2015).
12. Jensen M., Ryan D., Apovian C., Ard J., Comuzzie A., Donato K., Hu F., Hubbard V., Jakicic J., Kushner R., Loria C., Millen B., Nonas C., Pi-Sunyer F., Stevens J., Stevens V., Wadden T., Wolfe B., Yanovski S. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2013; 129(25_suppl_2): S102–S138. Available at: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee> (accessed September 7, 2015).
13. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J*. 34(39): 3035–3087. DOI: 10.1093/eurheartj/eh108. Epub 2013 Aug 30.
14. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis. *Hypertension*. 2006; 49(1): 40–47. DOI: 10.1161/01.hyp.0000251933.22091.24.
15. Lakka H. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA*. 2002; 288(21): 2709. DOI:10.1001/jama.288.21.2709.
16. Garrison R., Kannel W., Stokes J., Castelli W. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study. *Preventive Medicine*. 1987; 16(2): 235–251. DOI: 10.1016/0091-7435(87)90087-9.
17. American Medical Association. Policy H-440.842. Recognition of Obesity as a Disease; 2013.
18. McFarlane S., Banerji M., Sowers J. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease 1. *The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(2): 713–718. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7202.
19. Rahmouni K., Correia M., Haynes W., Mark A. Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanisms. *Hypertension*. 2004; 45(1): 9–14. DOI: 10.1161/01.hyp.0000151325.83008.b4.
20. Mule G., Nardi E., Cottone S. et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J. Intern. Med*. 2005; 257(6): 503–513. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01493.x.
21. Schillaci G., Pirro M., Vaudo G. et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 45(6): 1078–1082. DOI: 10.1161/01.hyp.0000165313.84007.7d.

22. *Cuspidi C., Meani S., Fusi V. et al.* Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome. *J. of Hypertension*. 2005; 23(4): 875–882. DOI: 10.1097/01.hjh.0000163158.14493.23.
23. *Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., Kodama A., Kamitani A.* Metabolic Syndrome Amplifies the LDL-Cholesterol Associated Increases in Carotid Atherosclerosis. *Intern Med*. 2005; 44(12): 1232–1238. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.1232.
24. *Cuspidi C., Meani S., Valerio C. et al.* Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J. of Hypertension*. 2005; 23(8): 1589–1595. DOI: 10.1097/01.hjh.0000174608.26404.84.
25. Prevention of cardiovascular disease – Guidance on the prevention of cardiovascular disease at the population level. NICE Public Health Guideline. June 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25> (accessed September 7, 2015).
26. *Bray G.* Treatment and secondary prevention of obesity. *Nutrition*. 2000; 16(5): 384–385. DOI: 10.1016/s0899-9007(00)00263-x.
27. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes. Res*. 1998; 6(suppl): 51–210.
28. *Eckel R., Grundy S., Zimmet P.* The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005; 365(9468): 1415–1428. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)66378-7.
29. *Snow V., Barry P., Fitterman N., Qaseem A., Weiss K.* Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *ACC Current Journal Review*. 2005; 14(7): 11. DOI: 10.1016/j.accreview.2005.06.023.
30. *Dalton S. et al. (eds).* Overweight and weight management The health professional's guide to understanding and practice. MD: Aspen Publishers; 1997.
31. *Laaksonen D., Lindstrom J., Lakka T. et al.* Physical Activity in the Prevention of Type 2 Diabetes: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2004; 54(1): 158–165. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.158.
32. National Heart, Lung, and Blood Institute and North American Association for the Study of Obesity. Practical Guide on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD: National Institutes of Health; October 2000. NIH publication № 00-4084.
33. *Bray G., Ryan D.* Medical Therapy for the Patient With Obesity. *Circulation*. 2012; 125(13): 1695–1703. DOI: 10.1161/circulationaha.111.026567.
34. *Rayner J., Neubauer S., Rider O.* The paradox of obesity cardiomyopathy and the potential for weight loss as a therapy. *Obes. Rev*. 2015; 16(8): 679–690. DOI: 10.1111/obr.12292.
35. Medicinal products used in weight control [home page in the Internet]. Rescire [cited December 2012]. Available at: http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20121231_En_Prescrire_AnswerEMAConsultGuidelineWeightControl.pdf (accessed September 7, 2015).
36. *Hainer V., Toplak H., Mitrakou A.* Treatment Modalities of Obesity: What fits whom? *Diabetes Care*. 2008; 31(Supplement 2): S269–S277. DOI: 10.2337/dc08-s265.
37. *Padwal R., Majumdar S.* Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *The Lancet*. 2007; 369(9555): 71–77. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60033-6.
38. *Grundy S.* Clinical Management of Metabolic Syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*. 2004; 109(4): 551–556. DOI: 10.1161/01.cir.0000112379.88385.67.
39. *Atkinson R., Blank R., Loper J., Schumacher D., Lutes R.* Combined Drug Treatment of Obesity. *Obesity Research*. 1995; 3(S4): 497S–500S. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00218.x.
40. *Matias I., Di Marzo V.* Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2007; 18(1): 27–37. DOI: 10.1016/j.tem.2006.11.006.
41. *Maldonado R.* Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacology & Therapeutics*. 2002; 95(2): 153–164. DOI: 10.1016/s0163-7258(02)00254-1.
42. Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine Outcome of a procedure under Article 107 of Directive 2001/83/EC August 2010 EMA/808179/2009 rev EMEA/H/A-107/1256 [home page on the Internet] European medicines Agency(EMA) [cited August 2010]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf (accessed September 7, 2015).
43. *Curfman G., Morrissey S., Drazen J.* Sibutramine – Another Flawed Diet Pill. *New England J. of Medicine*. 2010; 363(10): 972–974. DOI: 10.1056/nejme1007993.
44. *Williams G.* Withdrawal of sibutramine in Europe. *BMJ*. 2010; 340(feb09 3): c824–c824. DOI: 10.1136/bmj.c824.
45. *Zhi J., Melia A., Eggers H., Joly R., Patel I.* Review of Limited Systemic Absorption of Orlistat, a Lipase Inhibitor, in Healthy Human Volunteers. *The J. of Clinical Pharmacology*. 1995; 35(11): 1103–1108. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04034.x.
46. *Torgerson J., Hauptman J., Boldrin M., Sjostrom L.* XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2003; 27(1): 155–161. DOI: 10.2337/diacare.27.1.155.
47. *Toplak H., Ziegler O., Keller U. et al.* X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet. Early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes. Metab*. 2005; 7(6): 699–708. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00483.x.

48. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7(1): 21–27. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2004.00428.x.
49. Biondi B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *The J. of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010; 95(8): 3614–3617. DOI: 10.1210/jc.2010-1245.
50. Pucci E., Chiovato L., Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: S109–S112. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801292.
51. Yanovski S., Yanovski J. Long-term Drug Treatment for Obesity. *JAMA.* 2014; 311(1): 74. DOI: 10.1001/jama.2013.281361.
52. Astrup A., Meier D., Mikkelsen B., Villumsen J., Larsen T. Weight Loss Produced by Tesofensine in Patients With Parkinson's or Alzheimer's Disease. *Obesity.* 2008; 16(6): 1363–1369. DOI: 10.1038/oby.2008.56.
53. Astrup A., Madsbad S., Breum L., Jensen T., Kroustrup J., Larsen T. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2008; 372(9653): 1906–1913. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61525-1.
54. Doggrell S. Tesofensine – a novel potent weight loss medicine. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2009; 18(7): 1043–1046. DOI: 10.1517/13543780902967632.
55. Thomsen W., Grottick A., Menzaghi F. et al. Lorcaserin, a Novel Selective Human 5-Hydroxytryptamine_{2C} Agonist: in Vitro and in Vivo Pharmacological Characterization. *J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2008; 325(2): 577–587. DOI: 10.1124/jpet.107.133348.
56. Arena Pharmaceuticals' Lorcaserin for Obesity Passes Major Safety Milestone [home page in the Internet] Pipelinereview.com [cited March 2008]. Available at: (accessed September 7, 2015).
57. Smith S., Weissman N., Anderson C. et al. Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. *New England J. of Medicine.* 2010; 363(3): 245–256. DOI: 10.1056/nejmoa0909809.
58. Larkin M. Controversy over diet to “prevent cancer”. *The Lancet.* 1998; 352(9142): 1789. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)79875-5.
59. Plodkowski R., Nguyen Q., Sundaram U., Nguyen L., Chau D., St Jeor S. Bupropion and naltrexone: a review of their use individually and in combination for the treatment of obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2009; 10(6): 1069–1081. DOI: 10.1517/14656560902775750.
60. Klein S., Wadden T., Erickson J., Kim D. et al. Naltrexone+bupropion combination causes significant weight loss without worsening psychiatric symptoms. Proceedings of 69th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, New Orleans, Louisiana, USA, June 5–9, 2009; 1730.
61. Allison D., Gadde K., Garvey W. et al. Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP). *Obesity.* 2011; 20(2): 330–342. DOI: 10.1038/oby.2011.330.
62. Gadde K., Allison D., Ryan D. et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2011; 377(9774): 1341–1352. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60205-5.
63. Garvey W., Ryan D., Look M. et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUENCE): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *American J. of Clinical Nutrition.* 2011; 95(2): 297–308. DOI: 10.3945/ajcn.111.024927.
64. Bluher M. Clinical Relevance of Adipokines. *Diabetes & Metabolism Journal.* 2012; 36(5): 317. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.5.317.
65. Bluher M. Adipokines-removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular Metabolism.* 2014; 3(3): 230–240. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.01.005.
66. Bauche I., El Mkaem S., Pottier A. et al. Overexpression of Adiponectin Targeted to Adipose Tissue in Transgenic Mice: Impaired Adipocyte Differentiation. *Endocrinology.* 2007; 148(4): 1539–1549. DOI: 10.1210/en.2006-0838.
67. Seoane L.M., Lopez M., Tovar S. et al. Agouti-Related Peptide, Neuropeptide Y, and Somatostatin-Producing Neurons Are Targets for Ghrelin Actions in the Rat Hypothalamus. *Endocrinology.* 2003; 144(2): 544–551. DOI: 10.1210/en.2002-220795.
68. Ahima R.S., Flier J.S. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62: 413–37.
69. Savage D.B., O'Rahilly S. Leptin: a novel therapeutic role in lipodystrophy. *J. of Clinical Investigation.* 2002; 109(10): 1285–1286. DOI: 10.1172/jci200215326.
70. Chou K., Perry C. Metreleptin: First Global Approval. *Drugs.* 2013; 73(9): 989–997. DOI: 10.1007/s40265-013-0074-7.
71. Muller T., Sullivan L., Habegger K. et al. Restoration of leptin responsiveness in diet-induced obese mice using an optimized leptin analog in combination with exendin-4 or FGF21. *J. of Peptide Science.* 2012; 18(6): 383–393. DOI: 10.1002/psc.2408.
72. Amylin and Takeda Discontinue Development of Pramlintide/Metreleptin combination treatment for obesity following commercial reassessment of the program [home page on the Internet] Amylin Pharmaceuticals, Inc. Takeda Pharmaceutical Company Limited [cited August 5, 2011]. Available at: http://www.takeda.com/news/2011/20110805_3889.html (accessed September 7, 2015).
73. Turer A., Scherer P. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia.* 2012; 55(9): 2319–2326. DOI: 10.1007/s00125-012-2598-x.
74. Kusminski C., Scherer P. The Road From Discovery to Clinic: Adiponectin as a Biomarker of Metabolic Status. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 86(6): 592–595. DOI: 10.1038/clpt.2009.155.

75. Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M. et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*. 2013; 503(7477): 493–499. DOI: 10.1038/nature12656.
76. Lotfy M., Singh J., Kalász H., Tekes K., Adeghate E. Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Open Medicinal Chemistry J.* 2011; 5(Suppl2): 82–92. DOI: 10.2174/1874104501105010082.
77. Oh-I S., Shimizu H., Satoh T. et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006; 443(7112): 709–712. DOI: 10.1038/nature05162.
78. Klöting N., Kovacs P., Kern M. et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia*. 2011; 54(7): 1819–1823. DOI: 10.1007/s00125-011-2137-1.
79. Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M. et al. High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans: Effects of Cold Exposure and Adiposity. *Diabetes*. 2009; 58(7): 1526–1531. DOI: 10.2337/db09-0530.
80. Canto C., Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Current Opinion in Lipidology*. 2009; 20(2): 98–105. DOI: 10.1097/mol.0b013e328328d0a4.
81. Raschke S., Elsen M., Gassenhuber H. et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 2013 September 11; [cited September 11]; 8(9). Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073680> (accessed September 7, 2015).
82. Timmons J., Baar K., Davidsen P., Atherton P. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012; 488(7413): E9–E10. DOI: 10.1038/nature11364.
83. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts*. 2008; 1(2): 106–116. DOI: 10.1159/000126822.
84. Aronne L., Wadden T., Peterson C., Winslow D., Odeh S., Gadde K. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity*. 2013; 21(11): 2163–2171. DOI: 10.1002/oby.20584.
85. Kiortsis D. A review of the metabolic effects of controlled-release Phentermine/Topiramate. *HJ*. 2013; 12(4): 507–516. DOI: 10.14310/horm.2002.1438.
86. Caixas A., Albert L., Capel I., Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *DDDT*. 2014; 1419. DOI: 10.2147/dddt.s55587.
87. Greenway F., Whitehouse M., Guttadauria M. et al. Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obesity*. 2009; 17(1): 30–39. DOI: 10.1038/oby.2008.461
88. Medication Guide Saxenda [home page on the Internet] Novo Nordisk [cited December 2014]. Available format: <http://www.novo-pi.com/saxenda.pdf> (accessed September 7, 2015).
89. Marks D., Pae C., Patkar A. Triple Reuptake Inhibitors: The Next Generation of Antidepressants. *Current Neuropsychopharmacology*. 2008; 6(4): 338–343. DOI: 10.2174/157015908787386078.
90. Rascol O. Tesofensine (NS 2330), a Monoamine Reuptake Inhibitor, in Patients With Advanced Parkinson Disease and Motor Fluctuations. *Arch Neurol*. 2008; 65(5): 577. DOI: 10.1001/archneur.65.5.577.
91. Schoedel K., Meier D., Chakraborty B., Manniche P., Sellers E. Subjective and Objective Effects of the Novel Triple Reuptake Inhibitor Tesofensine in Recreational Stimulant Users. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 88(1): 69–78. DOI: 10.1038/clpt.2010.67.
92. Bray G., Hollander P., Klein S. et al. A 6-Month Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Topiramate for Weight Loss in Obesity. *Obesity Research*. 2003; 11(6): 722–733. DOI: 10.1038/oby.2003.102.
93. Phase 2 Results on Zafgen's Weight-Loss Drug Beloranib Released [home page on the Internet] Drug discovery & development [cited November 15, 2013]. Available at: <http://www.dddmag.com/news/2013/11/phase-2-results-zafgens-weight-loss-drug-beloranib-released> (accessed September 7, 2015).

Требования к рукописям, предоставляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

- Материалы предоставляются в печатном и электронном виде в формате .doc или .rtf. Текст статей печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman 12 кеглем с 1,5 интервалом между строками и абзацным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: 20 мм со всех сторон.
- Объем текстовой части статьи не должен превышать 15 страниц (не более 1 авторского листа). Число иллюстраций (таблиц, рисунков, фото) – не более 5. Не допускается дублирование информации в тексте и иллюстрациях.
- Объем кратких и иных сообщений должен быть не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрации.
- Все страницы нумеруются. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.
- Таблицы и иллюстрации должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации.
- Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ ТИТУЛЬНОЙ ЧАСТИ:

УДК 618.14-006.6

А.И. Ищенко,

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, директор НОКЦ «Женское здоровье»

A.I. Ishchenko,

Doctor of Medical Sciences, Professor, I.M. Sechenov First MSMU, Head of the Chair of obstetrics and gynecology № 1, SCC Women's Health, Director

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА В ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

THE POSSIBILITIES OF THE LAPAROSCOPIC APPROACH IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER OF PATIENTS WITH OBESITY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ищенко Анатолий Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, директор НОКЦ «Женское здоровье»

Адрес: 117463, г. Москва, Новоясеневский пр., д. 32

Тел.: +7 (495) 622-96-53

e-mail: chushkov@mmascience.ru

Статья поступила в редакцию: 24.12.2015

Статья принята к печати: 26.12.2015

CONTACT INFORMATION:

Anatoly Ishchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, I.M. Sechenov First MSMU, Head of the Chair of obstetrics and gynecology № 1, SCC Women's Health, Director

Address: 32, Novoyasenevsky ave., Moscow, 117463, Russia

Tel.: +7 (495) 622-96-53

e-mail: chushkov@mmascience.ru

The article received: December 24, 2015

The article approved for publication: December 26, 2015

Аннотация. В статье прослеживаются основные особенности и возможности лапароскопического доступа в лечении рака тела матки у больных с ожирением.

Abstract. The article traces the main features and possibilities of laparoscopic approach in the treatment of endometrial cancer in patients with obesity.

Ключевые слова. Гинекология, лапароскопия, реабилитация.

Keywords. Gynecology, laparoscopy, rehabilitation.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ ТИТУЛЬНОЙ ЧАСТИ СТАТЬИ:

1. УДК, присваиваемый автором на основании ключевых слов.
2. Сведения об авторах (Ф.И.О., ученая степень и звание (академик, чл.-корр., профессор, канд., д-р мед. наук, доцент), должность, студент/студентка, основное место работы/учебы без аббревиатур). Сведения об авторах должны быть оформлены на русском и английском языках.
3. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки с выделением полужирным шрифтом.
4. Контактная информация, содержащая сведения об одном авторе, с которым редакция и заинтересованные лица могут вести переписку. Она должна быть оформлена на русском и английском языках (см. пример оформления титульной части) и содержать следующую информацию: фамилия, имя, отчество; ученая степень и звание; основное место работы и должность; полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.
5. Аннотация на русском и английском языках (каждая – 200–250 слов).
6. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).

Текст статьи должен включать: введение, актуальность, обоснование, цель работы, материал и методику исследования, результаты исследования, обсуждение, заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

Список литературы – не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

Русскоязычные источники в списке литературы следует дублировать на английском языке. Продублированный источник заключают в квадратные скобки (см. пример оформления списка литературы).

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ:

Петрова П.П. Название статьи. *Название журнала*. 1994; 26(1): 15-24.

[*Petrova P.P.* Название статьи (на англ. языке). *Название журнала* (на англ. языке). 1994; 26(1): 15-24 (in Russian).]

Петров П.П. Название книги. М.: Наука. 1990; 230.

[*Petrov P.P.* Название книги (на англ. языке). М.: Science. 1990; 230 (in Russian).]

На отдельной странице помещают **сведения о всех авторах**: полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом – направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание предоставляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

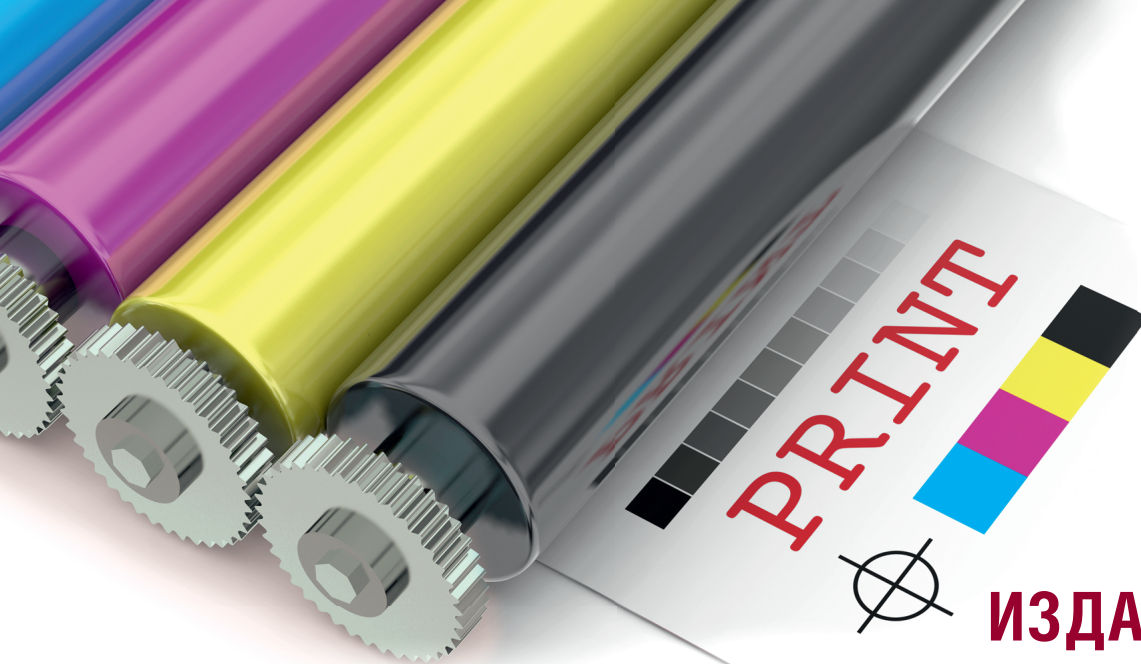
Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.

Журнал издается в печатном виде. Электронная версия выпуска публикуется на сайте учредителя (www.mma.ru). В случае представления авторского перевода материалов на английский язык, они могут быть опубликованы в электронной версии.

Контактная информация:
тел.: (499) 766-45-04, Логунова Жанна Викторовна
e-mail: vestnik@mma.ru



ИЗДАТЕЛЬСТВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова на высоком уровне и в срок выполнит:

- ПЕЧАТЬ АВТОРЕФЕРАТОВ,
МОНОГРАФИЙ, ДИССЕРТАЦИЙ
И ДИПЛОМНЫХ РАБОТ
- ПЕЧАТЬ ПРЕЗЕНТАЦИЙ, БРОШЮР,
КАТАЛОГОВ, БУКЛЕТОВ, ВИЗИТОК
- СРОЧНОЕ ЦВЕТНОЕ И Ч/Б
КОПИРОВАНИЕ (A3, A4)
- БРОШЮРОВКУ И ПЕРЕПЛЕТНЫЕ
РАБОТЫ
- МОМЕНТАЛЬНОЕ СКАНИРОВАНИЕ
ЛЮБЫХ ДОКУМЕНТОВ
- СОЗДАНИЕ ОРИГИНАЛ-МАКЕТОВ,
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ,
КОРРЕКТУРУ НАУЧНЫХ ТЕКСТОВ ЛЮБОГО
УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ



Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2.
Тел.: (499) 766-42-06 e-mail: izdatelstvo@mma.ru

Дополнительная контактная информация находится на сайте www.mma.ru в разделе «Издательство».