

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

Импакт-фактор РИНЦ 2016 = 0,486

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство ПИ № ФС 77-41624 от 11.08.2010 г.
Перерегистрирован 26.04.2013 г.
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге
«Пресса России» 41628
Каталог Казахстана 41628

Адрес редакции:

420043, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Вишневского, 57—83,
тел. +7(843) 291-26-76,
факс +7(843) 277-88-84,
тел/факс +7(843) 238-07-35,
e-mail: vsknjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vsknjournal.org>; www.kgmu.kcn.ru;
www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru;
<http://twitter.com/vsknjournal>

Отдел договоров и рекламы

Руководитель

Амирова Рената Наилевна,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

Шаймуратов Рустем Ильдарович,

тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

Международный отдел

Руководитель

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

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2018
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2018

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 11, выпуск 1 2018

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багаувич, докт. мед. наук, проф. кафедры общей врачебной практики № 1 ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, заслуженный деятель науки и образования, акад. РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: namirov@mail.ru;
ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index** (РИНЦ) = 12; **H-index** (SCOPUS) = 2

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index** (РИНЦ) = 15; **H-index** (SCOPUS) = 3

Галявич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index** (РИНЦ) = 24

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

Ответственный секретарь

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index** (РИНЦ) = 5

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, **Россия**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index** (РИНЦ) = 29

Амиров Наиль Хабибулович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirovn@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index** (РИНЦ) = 9

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, **Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index** (РИНЦ) = 17

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, **Россия**), e-mail: apkiyasov@ksu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index** (РИНЦ) = 12

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index** (РИНЦ) = 31; **H-index** (SCOPUS) = 3; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 9

Никольский Евгений Евгеньевич, докт. мед. наук, проф. кафедры медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН по отделению физиологии и фундаментальной медицины, зам. председателя КазНЦ РАН по научной работе (Казань, **Россия**), e-mail: eenik1947@mail.ru; RSCI Author ID: 79161; **H-index** (РИНЦ) = 20

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (РИНЦ) = 23

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index** (РИНЦ) = 10

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. специалист-аллерголог-иммунолог МЗ РТ и Приволжского федерального округа (Казань, **Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (РИНЦ) = 13

Хабриев Рамил Усманович, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (РИНЦ) = 15

Иностранные члены редколлегии

Адольфо Балоира, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, **Испания**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **H-index** (SCOPUS) = 7

Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, **Кыргызстан**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (РИНЦ) = 8; **H-index** (SCOPUS) = 5

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, **Франция**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = 31

Карл-Дитер Хеллер, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (Брауншвейг, **Германия**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = 16

Маджид Сади, проф., Университет штата Вермонт, Берлингтон; Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = 7

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттепе, **Турция**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Назыров Феруз Гафурович, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, **Узбекистан**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (РИНЦ) = 9; **H-index** (SCOPUS) = 2

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

Франтишек Высокчил, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (Лондон, **Великобритания**), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (Прага, **Чехия**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = 30

Редакционный совет

Анисимов Андрей Юрьевич, докт. мед. наук, проф. кафедры скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. специалист-хирург МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (РИНЦ) = 8

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (РИНЦ) = 10

Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара, **Россия**), e-mail: Avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; RSCI Author ID: 250460; **H-index** (РИНЦ) = 13; **H-index** (SCOPUS) = 2

Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (РИНЦ) = 7

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, **Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (РИНЦ) = 12

Клюшкин Иван Владимирович, докт. мед. наук, проф. кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: hirurgivan@rambler.ru; RSCI Author ID: 344504; **H-index** (РИНЦ) = 6

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (РИНЦ) = 11

Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, **Россия**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (РИНЦ) = 7

Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (РИНЦ) = 8

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ОВП № 1 ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (РИНЦ) = 6

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

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

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

Impact-factor RSCI 2016 = 0,486

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

CONSTITUTORS

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

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision
of Communication, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor).
Certificate ПИ № ФС 77-41624 of 11.08.2010
Reregistered 26.04.2013
Certificate ПИ № ФС 77-53842

The languages: russian and english

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

Editorial office and publishers address:

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

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

Available on the websites:

web: <http://www.vskmjournal.org>;
www.kgmu.kcn.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjournal>

Marketing department

Contact person —

Chief Renata N. Amirova,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Computer support and web version:

Chief Rustem I. Shaymratov,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

International department

Chief

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

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

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2018
© Kazan SMU, 2018

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 11, issue 1 2018

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of general medicine practice № 1 of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Mem. of RANH, TR Honored Doctor, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index** (PIHЛ) = 12; **H-index** (SCOPUS) = 2

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, head pulmonologist MH RT, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index** (PIHЛ) = 15; **H-index** (SCOPUS) = 3

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-president of RCS, Honored Doctor of TR and RF, head cardiologist of TR Health Ministry (Kazan, **Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index** (PIHЛ) = 24

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

Responsible Secretary

Daminova Maria A., C.Med.Sci., assistant of professor of the Department of pediatrics and neonatology of KSMA — Branch of the FSBEI APE RMACPE MOH (Kazan, **Russia**), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index** (PIHЛ) = 5

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, **Russia**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index** (PIHЛ) = 29

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Mem. of RAS (Kazan, **Russia**), e-mail: amirovni@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index** (PIHЛ) = 9

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index** (PIHЛ) = 17

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, **Russia**), e-mail: apkiasov@ksu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index** (PIHЛ) = 12

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: mend@tbit.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index** (PIHЛ) = 31; **H-index** (SCOPUS) = 3; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 9

Nickolsky Evgeniy E., D.Med.Sci., Prof. of the Department of medical and biological physics with informatics and medical apparatus of Kazan State Medical University, Mem. of RAS in Physiology and Fundamental Medicine Department, Vice-president of KazSC of RAS in research (Kazan, **Russia**), e-mail: eenik1947@mail.ru; RSCI Author ID: 79161; **H-index** (PIHЛ) = 20

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Russian Medical Academy of Post-Graduate Education (Moscow, **Russia**),
e-mail: *aisyn@ya.ru*; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (ПИИЛ) = **23**

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., corresponding member of the Academy of Sciences of TR, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: *sozinov63@mail.ru*;
RSCI Author ID: 201281; **H-index** (ПИИЛ) = **10**

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR and in the Volga Federal District (Kazan, **Russia**), e-mail: *farrus@mail.ru*; SCOPUS Author ID: 6507842427;
RSCI Author ID: 131162; **H-index** (ПИИЛ) = **13**

Khabriev Ramil U., D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Mem. of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (Moscow, **Russia**), e-mail: *institute@nrph.ru*; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X;
SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (ПИИЛ) = **15**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Baloira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (Pontevedra, **Spain**), e-mail: *adolfo.baloira.villar@sergas.es*; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (Bishkek, **Kyrgyzstan**), e-mail: *brimkulov@list.ru*; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452;
Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (ПИИЛ) = **8**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (Strasbourg, **France**), e-mail: *Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr*; **H-index** (SCOPUS) = **31**

Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (Braunschweig, **Germany**),
e-mail: *KD.Heller@hen-bs.de*; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont, Burlington; Danbury Hospital (Berlinton, Connecticut, **USA**),
e-mail: *majid.sadigh@yale.edu*; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (Hacettepe, **Turkey**),
e-mail: *melcin@hacettepe.edu.tr*; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520;
Researcher ID: I-8395-2013

Nazyrov Feruz G., D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (Tashkent, **Uzbekistan**), e-mail: *cs75@mail.ru*; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (ПИИЛ) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

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

Frantisek Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (Prague, **the Czech Republic**), e-mail: *vyskocil@biomed.cas.cz*; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Editorial Council

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA — Branch of the FSBET APE RMACPE MOH, head surgeon MH PT (Kazan, **Russia**), e-mail: *aanisimovbsmp@yandex.ru*;
ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (ПИИЛ) = **8**

Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: *anokhin56@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (ПИИЛ) = **10**

Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), e-mail: *Avzhestkov2015@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; RSCI Author ID: 250460;
H-index (ПИИЛ) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Zhilyayev Evgeniy V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMAPE, Head physician of CJSC «European Medical Center» (Moscow, **Russia**), e-mail: *zhilyayev@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164;
SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (ПИИЛ) = **7**

Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (Ufa, **Russia**),
e-mail: *zshamil@inbox.ru*; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (ПИИЛ) = **12**

Klyushkin Ivan V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of general surgery of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**),
State Laureate of Tatarstan Republic in Science and Technics, e-mail: *hirurgivan@rambler.ru*; RSCI Author ID: 344504;
H-index (ПИИЛ) = **6**

Mayanskaya Svetlana D., D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: *smayanskaya@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643;
RSCI Author ID: 380988; **H-index** (ПИИЛ) = **11**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**),
e-mail: *miller.olga@list.ru*; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (ПИИЛ) = **7**

Safina Asiya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA — Branch of the FSBET APE RMACPE MOH (Kazan, **Russia**), e-mail: *Safina_asia@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015;
RSCI Author ID: 587049; **H-index** (ПИИЛ) = **8**

Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general practice № 1 of Kazan State Medical University, head nephrologist MH PT, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), e-mail: *osigit@rambler.ru*; RSCI Author ID: 527686;
H-index (ПИИЛ) = **6**

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Анализ деятельности и развития медицинского научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины» за 10 лет (с 2008 по 2018 год). **Амиров Н.Б., Визель А.А., Даминова М.А., Амирова Р.Н., Шаймуратов Р.И., Зиганшина А.А., Амирханова С.В.** 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зависимость повышения порогов слышимости у членов летных экипажей от производственных факторов риска. **Аденинская Е.Е., Симонова Н.И., Савельев А.А., Мухарамова С.С.** 17

Инфарктоподобный миокардит: трудности и пути решения в диагностике. **Гайфуллина Р.Ф., Ким З.Ф., Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И., Хайбуллина С.Ф., Ризванов А.А.** 23

Изменения микрососудистого статуса у пациентов с первичным гипотиреозом. **Кулабухова И.С., Елисеева Л.Н., Оранский С.П., Хуако М.Ш., Бутаева С.В.** 29

Результаты реконструктивно-восстановительных операций у больных с постожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода. **Низамходжаев З.М., Лигай Р.Е., Шагазатов Д.Б., Хаджибаев Ж.А., Цой А.О., Нигматуллин Э.И.** 33

Дифференцированный подход к профилактике венозных тромбозомболических осложнений при боевой огнестрельной травме нижних конечностей. **Николаев К.Н., Зубрицкий В.Ф., Колтович А.П., Ивченко Д.Р., Акимов А.В., Голубов Е.А., Дворцовой С.Н., Капустин С.И.** 38

Длина теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп. **Останина Ю.О., Яхонтов Д.А.** 44

К вопросу ранней диагностики вирусного гепатита А. **Провоторов В.Я., Киселева В.В., Белоконова Л.В.** 49

Программные модули «Условия труда» и «Питание» как инструмент анализа влияния санитарно-гигиенических условий труда на заболеваемость осужденных, занятых на производствах Управления исполнения наказаний Российской Федерации по Республике Татарстан. **Тимерзянов М.И., Полунина Н.В., Милушкина О.Ю., Малеев М.В.** 52

Разработка состава и технологии нанесения кишечнорастворимой оболочки на таблетки ядра рабепразола. **Чувашова Д.П., Егорова С.Н., Анисимов А.Н.** 57

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Разрыв почечной артерии у беременной — редкое клиническое наблюдение в практике. **Чикаев В.Ф., Галяутдинов Ф.Ш., Девликамов Р.Ш., Букушкина В.А., Фатыхов Л.З.** 64

ОБЗОРЫ

Предисловие и перевод **А.А. Визеля** статьи «Достижения и перспективы применения β_2 -агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких». **Пукседду Э., Ора Ж., Калзетта Л., Каззола М.** 69

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Стратегия управления персоналом детской региональной многопрофильной клиники. **Вафин А.Ю., Фахрутдинова Е.В., Шавалиев Р.Ф., Куликов О.В.** 79

CONTENTS

LEADING ARTICLE

Activity and development analysis of medical scientific-practical journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» for 10 years (from 2008 to 2018). **Amirov N.B., Vizel A.A., Daminova M.A., Amirova R.N., Shaimuratov R.I., Ziganshina A.A., Amirkhanova S.V.**.....7

ORIGINAL RESEARCH

Auditory threshold raising dependence on production risk factors in air crew members. **Adeninskaya E.E., Simonova N.I., Savelyev A.A., Mukharamova S.S.** 17

Infarction-like myocarditis: challenges and solutions in diagnosis. **Gaifullina R.F., Kim Z.F., Amirov N.B., Abdrakhmanova A.I., Khaibullina S.F., Rizvanov A.A.**23

Microvascular status changes in patients with primary hypothyroidism. **Kulabukhova I.S., Eliseyeva L.N., Oranskiy S.P., Khuako M.Sh., Butayeva S.V.**30

Results of reconstructive surgery in patients with post-burn scar esophageal strictures. **Nizamkhodzhaev Z.M., Ligay R.E., Shagzatov D.B., Khadzhibaev Zh.A., Tsoy A.O., Nigmatullin E.I.** ...34

Differentiated approach to vein thromboembolic complication prevention in military low-extremity firearm injury. **Nikolaev K.N., Zubritsky V.F., Koltovich A.P., Ivchenko D.R., Akimov A.V., Golubov E.A., Dvortsevov S.N., Kapustin S.I.**39

Telomer length in patients of different age with coronary heart disease. **Ostanina Ju.O., Yakhontov D.A.** 44

The question of early viral hepatitis A diagnosis. **Provotorov V.Ya., Kiseleva V.V., Belokonova L.V.**49

Program modules «Working conditions» and «Nutrition» as a tool of analysis of the influence of sanitary and hygienic working conditions on morbidity in convicts employed at production at corrections department of the Russian Federation for the Republic of Tatarstan. **Timerzyanov M.I., Polunina N.V., Milushkina O.Yu., Maleyev M.V.**53

Rabeprazole tablet core composition and enteric coat application technology research. **Chuvashova D.P., Egorova S.N., Anisimov A.N.**58

CLINICAL CASE

Rupture of the renal artery in pregnant — rare clinical observation. **Chikaev V.F., Galyautdinov F.Sh., Devlikamov R.Sh., Bukushkina V.A., Fatykhov L.Z.**65

REVIEWS

Foreword and translation of **A.A. Vizel** at article «Progress and prospects for long-acting β_2 -agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease». **Puxeddu E., Ora J., Calzetta L., Cazzola M.**70

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Human resource management strategy in regional children's hospital. **Vafin A.Yu., Fakhrutdinova E.V., Shavaliyev R.F., Kulikov O.V.**79

АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ЗА 10 ЛЕТ (с 2008 по 2018 год)

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики № 1 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный редактор журнала «Вестник современной клинической медицины», Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Татарстана, зам. главного редактора журнала «Вестник современной клинической медицины», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: lordara@inbox.ru

ДАМИНОВА МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ответственный секретарь журнала «Вестник современной клинической медицины», Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, тел. +7-917-262-47-79, e-mail: daminova-maria@yandex.ru

АМИРОВА РЕНАТА НАИЛЕВНА, врач-эксперт, начальник отдела урегулирования убытков по личному страхованию ОАО «СОГАЗ», руководитель отдела договоров и рекламы журнала «Вестник современной клинической медицины», Россия, Казань, тел. +7-903-307-99-47, e-mail: renata1980@mail.ru

ШАЙМУРАТОВ РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отдела компьютерного сопровождения и версии в Интернете журнала «Вестник современной клинической медицины», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: russtem@gmail.com

ЗИГАНШИНА АРИНА АЛЕКСЕЕВНА, аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель международного отдела журнала «Вестник современной клинической медицины», Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: arina.ksmu@gmail.com

АМИРХАНОВА СУРИЯ ВИКТОРОВНА, канд. соц. наук, редактор журнала «Вестник современной клинической медицины», e-mail: 17suriya@gmail.com

Реферат. Цель — проанализировать деятельность журнала «Вестник современной клинической медицины» за 10-летний период со дня основания в 2008 г. и до настоящего времени. **Материал и методы.** Проведен анализ всех выпусков журнала «Вестник современной клинической медицины», выпущенных за изучаемый период, включая приложения и выпуски журнала, приуроченные к конференциям, конгрессам и съездам, репринты. Изучены все сопровождающие журнал документы и ресурсы, включая сайт журнала, платформы e-library и cyberleninka. При изучении материалов журнала учитывались рекомендации национальной библиографической базы данных научного цитирования (РИНЦ), Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, Ассоциации научных редакторов и издателей, экспертов баз данных Scopus и Web of Science. **Результаты и их обсуждение.** За изучаемый период в журнале было опубликовано более 1 500 научных работ по всем основным рубрикам журнала: «Оригинальные исследования» (клинико-теоретические публикации), «Обзоры», «Клинические лекции», «Организация здравоохранения», «Из практического опыта», «Экспериментальные исследования — клинической медицине», «Клинический случай» и др. Среди более чем 1 500 авторов преобладали ученые из различных регионов и 84 городов Российской Федерации. Отмечен рост публикаций и числа авторов, публикующих результаты своих научных исследований, из 14 стран дальнего (Аргентина, Германия, Испания, Италия, Нидерланды, США, Турция и др.) и ближнего (Азербайджан, Белоруссия, Казахстан, Узбекистан, Украина и др.) зарубежья. По данным РИНЦ за 2016 г., опубликованным на платформе e-library, импакт-фактор журнала значительно вырос и составил: двухлетний импакт-фактор с учетом цитирований из всех источников = 0,643; пятилетний импакт-фактор = 0,486. Среди журналов по тематике «Медицина и здравоохранение» по показателям SCIENCE INDEX журнал занимает 45-е место из 508 журналов. В общем рейтинге научных журналов — 345-е место из 3 472 журналов, с показателем журнала в рейтинге = 1,196. При этом отмечается ежегодная положительная динамика показателей импакт-фактора журнала. **Выводы.** Журнал «Вестник современной клинической медицины» является высокозначимым, интенсивно развивающимся средством массовой информации по тематике «Медицина и здравоохранение». Стратегия развития журнала оценивается как положительная. Проблемной стороной остается вопрос о финансовой поддержке журнала.

Ключевые слова: медицина и здравоохранение, медицинский журнал, рецензируемый журнал.

Для ссылки: Анализ деятельности и развития медицинского научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины» за 10 лет (с 2008 по 2018 год) / Н.Б. Амиров, А.А. Визель, М.А. Даминава [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т.11, вып.1. — С. 7—16. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1). 7—16.

ACTIVITY AND DEVELOPMENT ANALYSIS OF MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE» FOR 10 YEARS (from 2008 to 2018)

AMIROV NAIL B., ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664, D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice № 1 of Kazan State Medical University, Chief editor of the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine», Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

VIZEL ALEXANDER A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Health of Tatarstan Republic, deputy editor of the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine», Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: lordara@inbox.ru

DAMINOVA MARIA A., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of pediatrics and neonatology of Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, scientific secretary of the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine», Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, tel. + 7-917-262-47-79, e-mail: daminova-maria@yandex.ru

AMIROVA RENATA N., expert physician, Head of the Department of foreign claims of «SOGAZ», Chief of the Department of contracts and advertising of the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine», Russia, Kazan, tel. +7-903-307-99-47, e-mail: renata1980@mail.ru

SHAIMURATOV RUSTEM I., assistant of professor of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, Head of the Department of IT and Web of the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine», Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: russtem@gmail.com

ZIGANSHINA ARINA A., postgraduate student of the Department of advanced pediatrics with the course of outpatient pediatrics of Kazan State Medical University, International relations manager of the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine», Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: arina.ksmu@gmail.com

AMIRKHANOVA SURIYA V., C. Soc. Sci., editor of the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine», e-mail: 17suria@gmail.com

Abstract. Aim. To analyze the activity of the mass media — the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» for a 10-year period from the date of its foundation in 2008 till present. **Material and methods.** Analysis of all issues of the journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» published during the studied period, including enclosures and issues of the journal dedicated to conferences and congresses and reprints, has been performed. All documents and resources related to the journal have been studied, including the journal's website, e-library and cyberleninka platforms. The study of the journal materials included the recommendations of the National Bibliographic Database of Scientific Citation (RSCI), the Higher Attestation Commission under the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Association of Scientific Editors and Publishers, Scopus and Web of Science database experts. **Results and discussion.** During the period under review more than 1 500 scientific works were published in the main sections of the journal. Those are «Original study» (clinical and fundamental publications), «Reviews», «Clinical lectures», «Public Health», «Notes on practical experience», «Experimental studies — clinical medicine», «Clinical case» and others. Scientists from various regions and 84 cities of the Russian Federation prevailed among the authors. The growth in number of publications and authors from distant 14 countries (Argentina, Germany, Spain, Italy, the Netherlands, the USA, etc.) and from near abroad (Azerbaijan, Belarus, Kazakhstan, Uzbekistan, Ukraine, etc.) has been noted. According to the RSCI data for 2016 published on e-library platform, the impact factor of the journal grew significantly and has reached: a 2-year impact factor including citations from all sources = 0,643 and 5-year impact factor = 0,486. According to SCIENCE INDEX indicators the journal ranks 47 out of 513 ones related to «Medicine and Health». In the general ranking of scientific journals it takes 347 place out of 3,472 journals, with the journal index in the rating = 1,196. At the same time, the annual positive tendency of the Impact Factor index of the journal has been noted. **Conclusion.** The journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is a highly significant, intensively developing mass media related to «Medicine and Health». Development strategy of the journal has been assessed as positive. Financial support remains as a problem of the journal.

Key words: medicine and health, medical journal, peer-reviewed journal.

For reference: Amirov NB, Vizel AA, Daminova MA, Amirova RN, Shaimuratov RI, Ziganshina AA, Amirkhanova SV. Activity and development analysis of medical scientific-practical journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» for 10 years (from 2008 to 2018). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 7-16. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1). 7-16.

Журнал «Вестник современной клинической медицины» (ВСКМ) был основан по инициативе профессора кафедры общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ) Амирова Наиля Багаувича (рис. 1) в 2008 г. Создание журнала было поддержано руководством Медико-санитарной части Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан (МСЧ МВД России по РТ) в лице Потаповой Марины Вадимовны, кандидата медицинских наук, полковника внутренней службы

(рис. 3), на тот период занимавшей должность начальника МСЧ МВД России по РТ (в настоящее время — главный врач ГАУЗ «Детская городская больница № 1» г. Казани) и ректором Казанского ГМУ, профессором Созиновым Алексеем Станиславовичем (рис. 4). Кафедра общей врачебной практики Казанского ГМУ располагается на базе МСЧ МВД России по РТ с 2007 г.

Со дня основания журнала главным редактором является доктор медицинских наук, профессор Амиров Наиль Багаувич (<http://vskmjournal.org/ru/>)



Рис. 1. *Амиров Наиль Багаувич*, главный редактор, профессор



Рис. 2. *Визель Александр Андреевич*, зам. главного редактора, профессор



Рис. 3. *Потапова Марина Вадимовна*, кандидат медицинских наук, главный врач ГАУЗ «Детская городская больница № 1» г. Казани

redkollegiya/glavnyj-redaktor.html) [1], заместителем главного редактора — доктор медицинских наук, профессор Визель Александр Андреевич (рис. 2). Большим нашим достижением следует считать привлечение в состав редакционной коллегии журнала (<http://vskmjournal.org/ru/redkollegiya.html>) [2] иностранных ученых с мировым именем. Так, с 2017 г. в состав редакционной коллегии журнала в качестве заместителя главного редактора по международному направлению вошел Марио Каззола — почетный профессор в области респираторной медицины, профессор кафедры системной медицины Университета Рима Тор Вергата (Виа Монпелье, 1, 00133, Рим, Италия), главный редактор журналов «Респираторная фармакология», «Терапия» и «ХОБЛ — исследования и практика», первый эксперт в области бронходилататоров и четвертый эксперт в области ХОБЛ в мире по версии Expertscape (e-mail: [\[cazzola@uniroma2.it\]\(mailto:cazzola@uniroma2.it\)\), имеющий высокие показатели цитируемости h-index = 51 \(Scholar\), h-index = 43 \(Scopus\) \(рис. 5\).](mailto:mario.</p></div>
<div data-bbox=)

Ответственным (ученым) секретарем журнала были последовательно: кандидат медицинских наук Абдулхаков Сайяр Рустемович (2008—2010) (рис. 6), кандидат медицинских наук Галеева Зарина Мунировна (2011—2013) (рис. 7), кандидат медицинских наук Хазова Елена Владимировна (2014—2015) (рис. 8). С 2015 г. ответственным секретарем журнала назначена кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии (КГМА) Даминова Мария Анатольевна (рис. 9).

Начиная с первых номеров, в журнале публикуют результаты своих научных исследований врачи и ученые различных регионов и городов как Российской Федерации, так и ближнего (Азербайджан, Бе-



Рис. 4. *Созинов Алексей Станиславович*, профессор, ректор ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России



Рис. 5. *Марио Каззола*, заместитель главного редактора по международному направлению



Рис. 6. *Абдулхаков Сайяр Рустемович*, ученый секретарь журнала в 2008—2010 гг.



Рис. 7. Галеева Зарина Мунировна, ученый секретарь журнала в 2011—2013 гг.



Рис. 8. Хазова Елена Владимировна, ученый секретарь журнала в 2014—2015 гг.



Рис. 9. Даминова Мария Анатольевна, ответственный (ученый) секретарь с 2015 г. по настоящее время

лоруссия, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан и др.) и дальнего (Аргентина, Германия, Испания, Италия, Нидерланды, США и др.) зарубежья. География месторасположения авторов журнала ВСКМ по состоянию на 1 января 2018 г. представлена на рис. 10 (Северная Америка, Южная Америка, Европа, Азия, Евразия). На настоящий момент по публикационной активности преобладают авторы из России, Европы и Азии. Международный отдел журнала ведет большую работу по увеличению числа зарубежных авторов (журнал публикует статьи как на русском, так и на английском языках), по расширению географии с привлечением авторов из африканских стран и стран Тихоокеанского региона.

За весь десятилетний период работы журнала на его страницах опубликовано более 1500 оригинальных научных статей, обзоров литературы, описаний клинических случаев, клинических рекомендаций по различным направлениям медицинской науки (табл. 1).

Читательская аудитория журнала — практикующие врачи различных специальностей, сотрудники кафедр медицинских и фармацевтических вузов, деятели медицинской науки, руководители и специалисты органов управления системы здравоохранения, ординаторы и аспиранты. В журнале публикуются статьи по специальности 14.00.00 — медицинские науки. Основные рубрики и содержание: оригинальные статьи (клинико-теоретические публикации), научные обзоры литературы, лекции для практикующих врачей, клинические рекомендации, диссертационные исследования, фармакотерапия, экспериментальные исследования — клинической медицине, организация здравоохранения и др.

В 2008 г. в первом номере журнала опубликовано 40 научных трудов, в 2009—2012 гг. журнал издавался с периодичностью 4 раза в год (1 номер в квартал). С 2013 г. в связи с ростом интереса авторов и читателей к контенту журнала редакционной

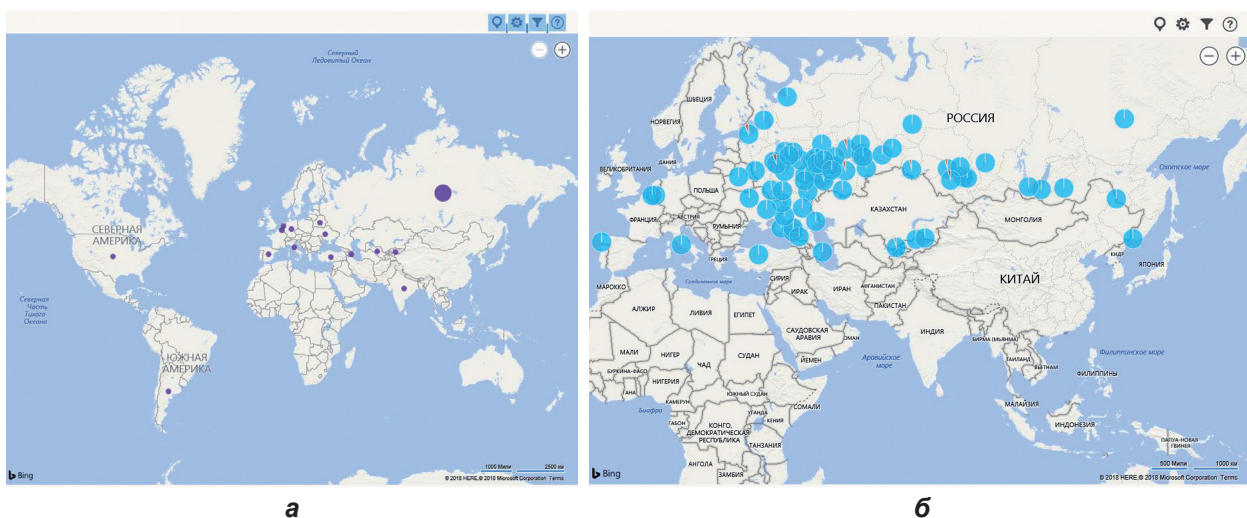


Рис. 10. География месторасположения авторов журнала ВСКМ: а — Северная Америка, Южная Америка, Европа и Азия; б — Евразия

«Вестник современной клинической медицины» за 10 лет

Год	Но- мер тома	Номер выпуска/число статей						Дополнительный выпуск, номер приложения / число статей (тезисов)		Число публикаций за год
		1/13	2/13	3/15	4/21	5/13	6/12	—	—	
2017	10	1/13	2/13	3/15	4/21	5/13	6/12	—	—	87
2016	9	1/15	2/22	3/14	4/15	5/17	6/25	—	—	108
2015	8	1/19	2/13	3/16	4/14	5/15	6/31	1/31	—	139
2014	7	1/16	2/17	3/15	4/16	5/22	6/19	1/45	2/49	199
2013	6	1/22	2/19	3/17	4/18	5/41	6/23	1/18	2/27	185
2012	5	1/22	2/17	3/22	4/11	—	—	1/40	—	112
2011	4	1/20	2/18	3/22	4/20	—	—	1/42	—	122
2010	3	1/15	2/24	3/23	4/24	—	—	1/332	2/64	482
2009	2	1/14	2/19	3/19	4/19	—	—	—	—	73
2008	1	1/40	—	—	—	—	—	—	—	40
<i>Итого</i>								508	140	1 547

коллекцией было принято решение об увеличении числа выпусков журнала до 6 номеров в год.

Всего за 10 лет в журнале размещены 1 547 научных сообщений, из них 648 сообщений — в приложениях к журналу, приуроченных к конгрессам, конференциям и съездам.

Так, в 2010 г. выпущено два Приложения к журналу:

- Приложение 1 — сборник научных трудов конференции с международным участием «Актуальные проблемы в терапевтической практике», г. Казань, 27—28 мая 2010 г. (том 3, прил. 1, 2010). Приложение выпущено под редакцией акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. Р.Г. Сайфутдинова, проф. Н.Б. Амирова и содержало 332 научных публикации.

- Приложение 2 — сборник научных трудов III Всероссийской ежегодной научно-практической конференции медико-санитарных частей МВД РФ с участием врачей Республики Татарстан и международным участием, посвященной 80-летию Медико-санитарной части МВД по РТ «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общей медицинской практике», г. Казань, 15—16 октября 2010 г. (том 3, прил. 2, 2010). Приложение выпущено под редакцией проф. Н.Б. Амирова и проф. А.А. Визеля и содержало 64 научных публикаций.

В 2011 г. был издан в формате Приложения сборник научных трудов IV Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общей медицинской практике», посвященной 90-летию медицинской службы системы МВД России, г. Казань, 14—15 октября 2011 г. (том 4, прил. 1, 2011), под редакцией проф. Н.Б. Амирова, проф. А.А. Визеля, доц. З.М. Галеевой, содержащий 42 научные публикации.

В 2012 г. в формате Приложения был издан сборник научных трудов Юбилейной V Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общей медицинской практике», г. Казань, 19—20 октября 2012 г. (том 5, прил. 1, 2012), под редакцией проф. Н.Б. Амирова, проф. А.А. Визеля, доц. З.М. Галеевой, содержащий 40 научных публикаций.

В 2013 г. выпущены два приложения к журналу:

- Приложение 1 — сборник научных трудов VI Всероссийской ежегодной научно-практической конференции, посвященной XXVII Всемирной летней универсиаде-2013 «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общей медицинской практике», 18—19 октября 2013 г. (том 6, прил. 1, 2013), под редакцией проф. Н.Б. Амирова, проф. А.А. Визеля, доц. З.М. Галеевой — 18 научных трудов.

- Приложение 2 — сборник научных трудов, приуроченный к 30-летию Городской детской больницы № 1 г. Казани, 27 ноября 2013 г. (том 6, прил. 2, 2013), содержит 27 научных публикаций.

В 2014 г. выпущены два приложения к журналу:

- Приложение 1 — сборник научных трудов VII Всероссийской ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общей медицинской практике», посвященный 200-летию Казанского государственного медицинского университета и Дню медицинской службы системы МВД России, 24—25 октября 2014 г. (том 7, прил. 1, 2014), под общей редакцией проф. Н.Б. Амирова, проф. А.А. Визеля, асс. Е.В. Хазовой — 45 научных публикаций.

- Приложение 2 — сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации: проблемы, задачи, перспективы развития», 27 ноября 2014 г. (том 7, прил. 2, 2014). Научный консультант приложения — профессор кафедры общей хирургии КГМУ МЗ РФ, доктор медицинских наук И.В. Ключкин. Выпуск содержал 49 научных публикаций.

Следует отметить, что если в приложениях к журналу в 2010 г. публиковались не только статьи, но и тезисы научных работ, то начиная с 2011 г. в Приложениях публикуются только полнотекстовые научные статьи, оформленные по требованиям журнала в соответствии с международными требованиями к оформлению научных публикаций (правила для авторов опубликованы на сайте журнала (<http://vskmjournals.org/ru/pravila.html>) [3]).

Более 1 000 научных трудов зарегистрировано в российском индексе научного цитирования (РИНЦ) — национальной библиографической базе данных научного цитирования, аккумулирующей более 12 млн публикаций российских авторов, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 6000 российских журналов. Она предназначена не только для оперативного обеспечения научных исследований актуальной справочно-библиографической информацией, но является также мощным аналитическим инструментом, позволяющим осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, уровень научных журналов и т.д. (https://elibrary.ru/project_risc.asp) [4].

На страницах журнала опубликовали свои научные труды более 1500 авторов (средний показатель индекса Хирша авторов журнала = 5) в более чем 60 выпусках журнала за 10 лет его работы в медицинском информационном пространстве. Ежегодно число новых авторов журнала увеличивается в

среднем более чем на 100 ученых-медиков. Журнал имеет хорошие показатели цитируемости. Так, по данным РИНЦ, двухлетний импакт-фактор журнала с учетом цитирований из всех источников составляет 0,643. Пятилетний импакт-фактор журнала по ядру РИНЦ составляет 0,117. Журнал в общем рейтинге SCIENCE INDEX за 2016 г. занял 345-е место из 3 472 научных журналов, а в рейтинге журналов по тематике «Медицина и здравоохранение» — 45-е из 508 медицинских журналов. Отмечается ежегодное увеличение числа просмотров статей из журнала, а также их скачивание, что свидетельствует о росте интереса к содержанию журнала и высоком качестве опубликованных в журнале работ. Это, в свою очередь, увеличивает цитируемость научных работ, опубликованных в журнале ВСКМ. Отмечается стабильный рост индекса Хирша журнала. Так, за 2016 г. он достиг уровня, равного 9, а ожидаемый показатель за 2017 г. — четырнадцать. На сайте https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925 отражена полная информация о публикационной активности журнала (табл. 2) [5].

Таблица 2

**Анализ публикационной активности журнала «Вестник современной клинической медицины»
Общие показатели**

Показатель	Значение
Общее число статей в журнале	949
Общее число выпусков журнала	56
Среднее число статей в выпуске	17
Число выпусков за год	6
Суммарное число цитирований журнала в РИНЦ	1598
Место в общем рейтинге SCIENCE INDEX за 2016 г.	346
Место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2016 г. по тематике «Медицина и здравоохранение»	45
Место в рейтинге по результатам общественной экспертизы	2049
Средняя оценка по результатам общественной экспертизы	2,319
Число анкет с проставленной оценкой данному журналу	157 (8,0%)

Показатели по годам

Показатель	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Число статей в РИНЦ	38	60	74	57	65	144	108	105	111
Число выпусков журнала в РИНЦ	1	4	4	4	4	6	6	6	6
Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX	-	-	0,009	0,021	0,095	0,147	0,549	1,334	1,196
Место журнала в рейтинге SCIENCE INDEX	-	-	1980	2022	1461	1483	699	270	346
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ	-	0,000	0,041	0,060	0,145	0,230	0,220	0,492	0,493
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования	-	0,000	0,031	0,045	0,145	0,180	0,211	0,456	0,437
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников	-	0,000	0,071	0,075	0,153	0,270	0,287	0,667	0,643
Двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ	-	0,000	0,010	0,000	0,015	0,016	0,038	0,079	0,103
Двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ без самоцитирования	-	0,000	0,010	0,000	0,015	0,016	0,038	0,079	0,103
Число статей, опубликованных за предыдущие два года	-	38	98	134	131	122	209	252	213
Число цитирований статей предыдущих двух лет В том числе:	-	0	7	10	20	33	60	168	137
- цитирований из журналов	-	0	4	8	19	28	46	124	105
- самоцитирований	-	0	1	2	0	6	2	9	12
- цитирований из ядра РИНЦ	-	0	1	0	2	2	8	20	22

Показатель	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Двухлетний коэффициент самоцитирования, %	-	-	25,0	25,0	0,0	21,4	4,3	7,3	11,4
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ	-	-	0,041	0,052	0,114	0,184	0,258	0,424	0,486
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования	-	-	0,031	0,041	0,114	0,150	0,230	0,391	0,434
Пятилетний импакт-фактор по ядру РИНЦ	-	-	0,010	0,000	0,009	0,017	0,050	0,062	0,117
Пятилетний импакт-фактор по ядру РИНЦ без самоцитирования	-	-	0,010	0,000	0,009	0,017	0,050	0,062	0,117
Число статей, опубликованных за предыдущие 5 лет	-	-	98	172	229	294	400	448	479
Число цитирований статей за предыдущие 5 лет	0	0	4	9	26	54	103	190	233
В том числе:									
- самоцитирований	0	0	1	2	0	10	11	15	25
- цитирований из ядра РИНЦ	0	0	1	0	2	5	20	28	56
Пятилетний коэффициент самоцитирования, %	-	-	25,0	22,2	0,0	18,5	10,7	7,9	10,7
Общее число цитирований журнала в текущем году	0	0	5	9	28	63	122	230	306
В том числе самоцитирований	0	0	1	2	0	11	14	22	36
Среднее число ссылок в списках цитируемой литературы	10	12	11	12	11	16	11	14	14
Среднее число страниц в статье	3,9	4,4	3,8	3,9	4,4	5,3	4,9	6,1	6,2
Число авторов	31	74	129	74	60	202	208	143	213
Число новых авторов	31	66	102	47	30	172	119	79	136
Среднее число авторов в статье	2,6	2,8	3,0	2,6	3,0	3,2	3,3	2,9	3,7
Средний индекс Хирша авторов	2,1	2,9	3,4	3,8	3,7	4,0	4,5	4,8	4,9
Средний возраст авторов	47,3	46,2	49,7	48,6	49,3	48,2	48,1	49,8	49,8
Пятилетний индекс Херфиндаля по цитирующим журналам	-	-	2500	1358	651	679	255	173	221
Индекс Херфиндаля по организациям авторов	6097	3469	1752	1617	2467	2712	2541	1852	974
Десятилетний индекс Хирша	-	-	1	2	2	3	4	7	9
Индекс Джини	0,84	0,76	0,81	0,81	0,79	0,67	0,78	0,77	0,81
Число ссылок на самую цитируемую статью	15	12	20	24	8	22	19	11	5
Время полужизни статей из журнала, процитированных в текущем году	-	-	-	-	2,2	2,6	3,7	2,8	3,4
Время полужизни статей, процитированных в журнале в текущем году	-	-	8,2	8,1	8,9	7,8	7,5	8,2	6,4
Число просмотров статей за год	0	0	0	810	2325	5339	5237	5993	15498
Число загрузок статей за год	0	0	0	531	1257	2311	2410	2601	2637
Вероятность цитирования после прочтения, %	0,4	1,4	2,1	2,6	2,8	4,8	3,0	3,1	3,2
Число полных текстов статей на elibrary.ru	40	71	78	75	69	118	85	65	70
Средняя длина текстов статей за год	13368	16502	14341	14810	15092	18036	17593	17092	15851
Средняя доля некорректно заимствованного текста в статьях журнала за год, %	3,5	17,0	18,0	21,1	20,6	10,1	7,8	7,5	10,0
Средняя доля текста, используемого впоследствии в других статьях, %	4,2	3,9	12,8	3,8	1,9	2,6	0,9	1,6	1,3

Журнал «Вестник современной клинической медицины» прошел большой путь становления как на российском, так и на международном уровне (табл. 3).

Учредителями журнала в разные периоды выступали: ГУЗ «Медико-санитарная часть» Министерства внутренних дел по Республике Татарстан, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский

центр «Отель-клиника». В 2013 г. специально для издания журнала профессором Н.Б. Амировым было создано общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр «Современная клиническая медицина». Эта вынужденная мера была связана с реорганизацией МСЧ МВД по РТ.

В 2008 г., начиная с первого номера, журнал зарегистрирован в «The International Centre for the registration of serial publications» (CIEPS — ISSN

Этапы формирования журнала «Вестник современной клинической медицины»

Год	Событие	Дата	Примечание. Ответственный. Документ №
2008	Подписан в печать 1-й номер журнала	06.10.2008	Амиров Н.Б.
2008	Получен ISSN 2071-0240 (Print)	06.10.2008	Амиров Н.Б., Абдулхаков С.Р. ISSN International Centre: www.issn.org
2009	Оформлен Учредительный договор МСЧ МВД по РТ, ООО «ММЦ» ОТЕЛЬ-КЛИНИКА и КГМУ	07.12.2009	Потапова М.В., Амиров Н.Б., Созинов А.С.
2010	Журнал зарегистрирован как СМИ в Роскомнадзор. Свидетельство ПИ № ФС 77-41624	11.08.2010	Амиров Н.Б., Потапова М.В.
2010	Утвержден Устав журнала (новая редакция)	12.08.2010	Потапова М.В., Амиров Н.Б.
2010	Получен ISSN 2079-553X (On line)	01.10.2010	Амиров Н.Б. Абдулхаков С.Р. ISSN International Centre: www.issn.org
2012	Включен в Перечень ВАК российских рецензируемых журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание научных степеней доктора и кандидата наук	25.05.2012	Амиров Н.Б., Визель А.А., Галева З.М.
2013	Увеличена периодичность выхода журнала с 4 до 6 номеров в год	01.01.2013	Амиров Н.Б., Галева З.М.
2013	Журнал перерегистрирован как СМИ в Роскомнадзоре в связи со сменой учредителя (ООО «ММЦ» Современная клиническая медицина)	26.04.2013	Амиров Н.Б. Свидетельство ПИ № ФС 77-53842
2014	Создание собственного сайта журнала	01.01.2014	Амиров Н.Б., Шаймуратов Р.И. http://vskmjjournal.org/ru/
2015	Изменение Правил журнала в соответствии с рекомендациями экспертов международных баз данных Scopus и Web of Science	01.09.2015	Амиров Н.Б., Даминова М.А.
2016	Заключение договора с компанией НЭИКОН. Присвоение префикса DOI	16.02.2016	Амиров Н.Б., Даминова М.А.
2017	Привлечение иностранных авторов к публикации	Февраль 2017 г.	Визель А.А., Амиров Н.Б., Зиганшина А.А.
2017	Регистрация журнала в социальной сети Facebook	Май 2017 г.	Даминова М.А.
2017	Присвоение кода DOI всем статьям, опубликованным в журнале с 2008 г.	2017 г.	Амиров Н.Б. Амирханова С.В.

international Centre) как периодическое издание, ISSN 2071-0240 (Print) (рис. 11), электронная версия журнала размещена на сайте Казанского ГМУ (<http://kgmu.kcn.ru/>) [6], с 2010 г. журналу присвоен регистрационный номер для электронных средств массовой информации ISSN 2079-553X (On line) (рис. 12) [3].

В 2010 г. журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), Свидетельство ПИ «ФС 77-41624 от 11.08.2010 г., а 2013 г. в связи со сменой учредителей (МСЧ МВД России по РТ вышла из состава учредителей связи с изменением статуса и переводом его в статус «казенное учреждение») журнал был перерегистрирован, Свидетельство ПИ «ФС 77-53842 от 26.04.2013 г.

С 2012 г. решением президиума ВАК РФ журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются научные результаты диссертаций на соискание ученых

степеней доктора и кандидата наук, а с 2018 г. — по двум специальностям 14.01.00 — клиническая медицина и 14.04.00 — фармацевтические науки.

Журнал представлен в Ulrich's Periodicals Directory (Ulrich's, <http://ulrichsweb.com>) [7], включен в БД CABI [Abstracting/Indexing: CABI Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases (On line) 36298 A ONL | CABI CAB Abstracts Commonwealth Agricultural Bureaux 349659 A ONL | CABI Global Health 654635 A ONL; SCOPUS (Under process), Google Scholar]. Журнал индексируется в РИНЦ.

Статьям присваивается DOI (digital object identifier) — цифровой идентификатор объекта. DOI принят в англоязычной научной среде для обмена данными между учеными. DOI журнала (префикс): 10.20969/VSKM. В течение 2017 г. редактором журнала Амирхановой Сурией Викторовной (рис. 13) была проведена большая работа по присвоению идентификатора DOI всем статьям, опубликованным в журнале с 2008 г. и имеющим техническую возможность присвоения данного кода.

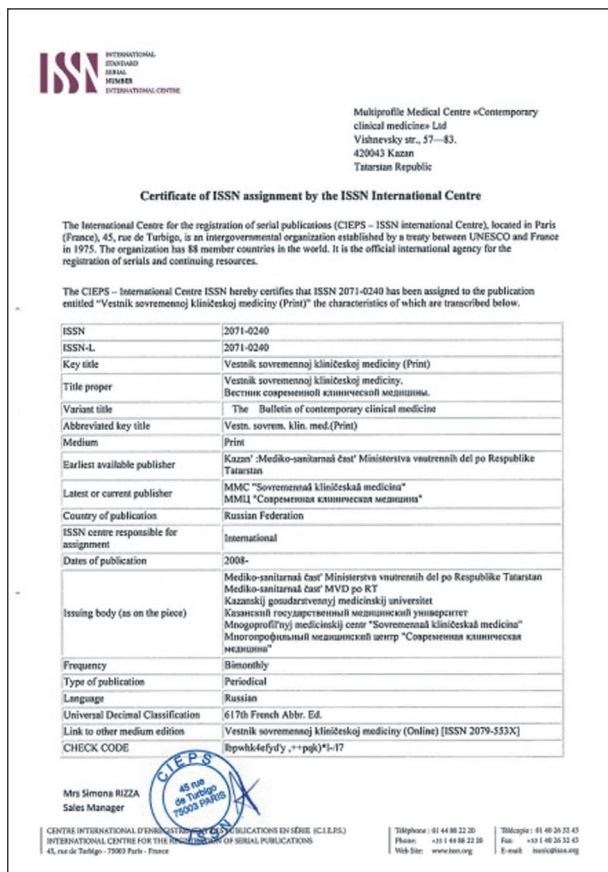


Рис. 11. ISSN журнала (Print)



Рис. 12. ISSN журнала (On line)

Такие высокие показатели достигнуты благодаря высокому профессионализму редакционной коллегии и редакционного совета журнала. Все члены редакционной коллегии/совета журнала — широко известные ученые как в России, так и за рубежом (<http://vskmjournal.org/en/editorial-board.html>) [8]. Средневзвешенный индекс Хирша членов редколлегии = 17,8 (РИНЦ). Так, из общего числа состава редколлегии/совета (34 человека) — пять являются академиками РАН, АН РТ, РАЕ, два члена-корреспондента академии наук РТ и десять иностранных членов редколлегии из Великобритании, Германии, Испании, Италии, Кыргызстана, США, Турции, Узбекистана, Франции, Чехии. Средневзвешенный индекс Хирша иностранных членов редколлегии = 15,6 (SCOPUS).

С 2014 г. сотрудниками редакции разработан и запущен собственный сайт журнала (<http://vskmjournal.org/ru/>) [9]. Сайт журнала имеет также и англоязычную версию (<http://vskmjournal.org/en/>) [10]. Ответственный за поддержания сайта — сотрудник редакции журнала Рустем Ильдарович Шаймуратов (рис. 14).



Рис. 13. Амirkханова Сурия Викторовна, редактор журнала, кандидат социологических наук

Сотрудники редакции ведут постоянную работу по совершенствованию журнала, приведению его в соответствие с российскими и международными критериями оценки публикационной эффективности журналов. Результаты проводимой работы публикуются на страницах журнала. Так, в 2015 г. опубликована статья о публикационной этике и публикационной политике журнала [11]. Краткий обзор деятельности журнала был опубликован в 2010 г. в номере 4 (<http://vskmjournal.org/ru/vypuski-zhurnala/29-2010-ru/76-tom-3-vypusk-4-2010.html>) [12].

Большое внимание редакция журнала уделяет работе с авторами из дальнего и ближнего зарубежья. Арина Алексеевна Зиганшина (рис. 15) — руководитель международного направления, сотрудник редакции журнала.

Финансирование журнала осуществляется из средств авторов на покрытие редакционных расходов, изредка удается привлечь средства рекламодателей и за счет издания приложений к журналу, приуроченных к конференциям или съездам. Вопрос финансирования журнала является наиболее острой проблемой и требует постоянного внимания, так как существует постоянный дефицит финансирования.



Рис. 14. *Рустем Ильдарович Шаймуратов*, руководитель отдела компьютерного сопровождения и версии в Интернете



Рис. 15. *Арина Алексеевна Зиганшина*, руководитель международного отдела



Рис. 16. *Рената Наилевна Амирова*, руководитель отдела договоров и рекламы

Редакция журнала постоянно ищет варианты спонсорской поддержки журнала. Вопросы заключения договоров с контрагентами и рекламодателями осуществляет руководитель отдела договоров и рекламы, сотрудник редакции журнала Рената Наилевна Амирова (рис. 16).

При этом следует подчеркнуть, что все сотрудники редакции — это практически волонтеры, так как все поступающие на счет журнала средства расходуются исключительно на издание и совершенствование журнала.

Выводы. Таким образом, проведенный анализ деятельности за 10 лет позволяет сделать вывод о том, что журнал «Вестник современной клинической медицины» является высокозначимым, интенсивно развивающимся средством массовой информации по тематике «Медицина и здравоохранение». Стратегия развития журнала оценивается как положительная. Следующими шагами в развитии журнала является планомерная работа над вхождением журнала в одну из международных баз цитирования. Проблемной стороной остается вопрос о финансовой поддержке журнала.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://vskmjournal.org/ru/redkollegiya/glavnyj-redaktor.html>

2. <http://vskmjournal.org/ru/redkollegiya.html>
3. <http://vskmjournal.org/ru/pravila.html>)
4. https://elibrary.ru/project_risc.asp
5. https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925
6. <http://kgmu.kcn.ru/>
7. <http://ulrichsweb.com>
8. <http://vskmjournal.org/en/editorial-board.html>
9. <http://vskmjournal.org/ru/>
10. <http://vskmjournal.org/en/>
11. Публикационная этика и редакционная политика журнала «Вестник современной клинической медицины». Publication ethics and editorial policy of journal «The bulletin of contemporary clinical medicine» / Н.Б. Амиров, А.А. Визель, М.А. Даминова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 3. — С.75—80.
12. <http://vskmjournal.org/ru/vypuski-zhurnala/29-2010-ru/76-tom-3-vypusk-4-2010.html>

REFERENCES

1. <http://vskmjournal.org/ru/redkollegiya/glavnyj-redaktor.html>
2. <http://vskmjournal.org/ru/redkollegiya.html>
3. <http://vskmjournal.org/ru/pravila.html>)
4. https://elibrary.ru/project_risc.asp
5. https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925
6. <http://kgmu.kcn.ru/>
7. <http://ulrichsweb.com>
8. <http://vskmjournal.org/en/editorial-board.html>
9. <http://vskmjournal.org/ru/>
10. <http://vskmjournal.org/en/>
11. Amirov NB, Vizel' AA, Daminova MA, Amirova RN, Shajmuratov RI. Publikacionnaja jetika i redakcionnaja politika zhurnala «Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny» [Publication ethics and editorial policy of journal «The bulletin of contemporary clinical medicine»]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2015; 8 (3): 75-80.
12. <http://vskmjournal.org/ru/vypuski-zhurnala/29-2010-ru/76-tom-3-vypusk-4-2010.html>

ЗАВИСИМОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ПОРОГОВ СЛЫШИМОСТИ У ЧЛЕНОВ ЛЕТНЫХ ЭКИПАЖЕЙ ОТ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

АДЕНИНСКАЯ ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА, канд. мед. наук, руководитель Научно-исследовательского центра профпатологии и гигиены труда гражданской авиации ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, 7, тел.+7-916-845-50-45, e-mail: loruna@gmail.com
СИМОНОВА НАДЕЖДА ИВАНОВНА, докт. мед. наук, профессор, директор Департамента по науке ЗАО «Клинический институт охраны и условий труда», Россия, 141607, Московская обл., Клин, ул. Дзержинского, 6, e-mail: simonovani@yandex.ru

САВЕЛЬЕВ АНАТОЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. биол. наук, профессор, профессор кафедры моделирования экологических систем Казанского (Приволжского) федерального университета, Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: anatoly.saveliev.aka.saa@gmail.com

МУХАРАМОВА СВЕТЛАНА САЯСОВНА, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры моделирования экологических систем Казанского (Приволжского) федерального университета, Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: smukhara@gmail.com

Реферат. Цель исследования — разработка доказательных подходов к оценке зависимости и причин, способствующих повышению порогов слышимости в конвенциональном диапазоне частот у членов летных экипажей гражданской авиации от действующих производственных факторов. **Материал и методы.** Проведен анализ 1420 аудиограмм действующих членов летных экипажей Российской Федерации, работающих в 120 авиакомпаниях страны и летающих на 56 типах воздушных судов. При построении моделей регрессии в качестве зависимой переменной принималось отклонение порога слышимости от медианной возрастной нормы, полученное при проведении тональной пороговой аудиометрии. В качестве независимых переменных рассматривали общий стаж работы в летной профессии, общее полетное время и уровень шума в кабине воздушного судна. **Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты подтверждают, что у членов летных экипажей гражданской авиации в Российской Федерации уровень производственного шума, равный 80 дБ, является минимальным уровнем воздействия, не приводящим к повышению риска развития потери слуха. Развитие характерных для профессионального заболевания органа слуха аудиометрических изменений происходит аналогично с воздействием шума на работников в иных отраслях экономики (машиностроении, горнодобывающей промышленности, строительстве и др.) в виде «характерного зубца» на частотах 3 и 4 кГц, что полностью согласуется со всеми зарубежными исследованиями с высоким уровнем достоверности. **Выводы.** Установлено, что авиационный шум вызывает у членов летных экипажей повышение порогов слышимости на частотах 3 и 4 кГц, причем зависимость возникает при уровне шума 80 дБА и возрастает с увеличением уровня шума. Повышение порогов слышимости в области восприятия высоких частот не зависит от длительности полетного времени ($p=0,2; 0,5; 0,9$) и слабо зависит от стажа работы (при стаже свыше 20—25 лет зависимость исчезает вследствие превалирования возрастных изменений). Повышение порогов слышимости на частотах 1, 2, 6 и 8 кГц не зависит от влияния авиационного шума. Слух у членов летных экипажей в речевом диапазоне частот ухудшается с увеличением полетного времени, при этом зависимость становится значимой при налете около 15 000 часов и нарастает при его возрастании ($p<0,001$).

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, профессиональная тугоухость, производственный шум.

Для ссылки: Зависимость повышения порогов слышимости у членов летных экипажей от производственных факторов риска / Е.Е. Аденинская, Н.И. Симонова, А.А. Савельев, С.С. Мухарамова // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С. 17—22. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1). 17—22.

AUDITORY THRESHOLD RAISING DEPENDENCE ON PRODUCTION RISK FACTORS IN AIR CREW MEMBERS

ADENINSKAYA ELENA E., C. Med. Sci., Head of Research Center for occupational diseases and occupational health of civil aviation of Central Clinical Hospital of civil aviation, Russia, 125367, Moscow, Ivankovskoye highway, 7, tel.+7-916-845-50-45, e-mail: loruna@gmail.com

SIMONOVA NADEZHDA I., D. Med. Sci., professor, Head of Science school of Klin Institute of professional safety and working conditions, Russia, 141607, Moscow region, Klin, Dzerzhinsky str., 6, e-mail: simonovani@yandex.ru
SAVELYEV ANATOLY A., D. Biol. Sci., professor of the Department of environmental system modeling of Kazan (Privolzhsky) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: anatoly.saveliev.aka.saa@gmail.com

MUKHARAMOVA SVETLANA S., C. Biol. Sci., associate professor of the Department of environmental system modeling of Kazan (Privolzhsky) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: smukhara@gmail.com

Abstract. Aim. Evidence-based approaches for assessment the dependence of raising hearing threshold on operating production factors and the reasons for it in conventional frequency range in members of civil aviation crews have been developed. **Material and methods.** Analysis of 1420 audiograms from current air crew members of the Russian

Federation operating at 120 airlines of the country flying on 56 types of aircraft was carried out. When constructing models of linear regression the deviation of the audibility threshold from the median age norm obtained with tone threshold audiometry was taken as a dependent variable. As the independent variables, the total duration of service in flying profession, the total flight time and noise level in the cockpit of the aircraft were considered. **Results and discussion.** The results obtained from the members of civil aviation air crews in the Russian Federation confirm that the level of industrial noise equal to 80 dB is the minimal level of impact that does not lead to an increased risk of hearing loss. Typical occupational disease development in the hearing organ such as audiometric changes are similar to the noise effects on workers from the other economy sectors (machine building, mining, construction, etc.). It appears as a «typical wave» at frequencies of 3 and 4 kHz, which fully corresponds with all international studies with a high level of significance. **Conclusion.** It was established that aircraft noise causes rising of the hearing thresholds at the frequencies of 3 and 4 kHz in air crew members, with the dependence occurring at a noise level of 80 dBA increasing accordingly with the noise level. The increase in hearing thresholds in the area of high frequency perception does not depend on flight duration ($p=0,2; 0,5; 0,9$) and slightly depends only on the duration of service (for a record of more than 20—25 years the dependence disappears due to prevalence of age-related changes). The increase in auditory thresholds at frequencies of 1, 2, 6 and 8 kHz does not depend on the effect of aircraft noise. The rumor among air crew members in the speech frequency range worsens with increasing flight time, with the dependence becoming significant with a flight time of about 15,000 hours and increasing correspondingly ($p<0,001$).

Key words: sensor neural hearing loss, noise induced hearing loss, industrial noise.

For reference: Adeninskaya EE, Simonova NI, Saveliev AA, Muharamova SS. Auditory threshold raising dependence on production risk factors in air crew members. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 17-22.

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1). 17-22.

Введение. В Российской Федерации (РФ) на конец 2014 г. в организациях всех форм собственности было занято на работах с вредными и опасными условиями труда по шумовому фактору 2 320 888 чел., из них членов летного экипажа — 21 654 чел., что составляет менее одного процента (0,93%). В то же время удельный вес профессиональной заболеваемости у членов летных экипажей достигает 28% от общего числа работников с впервые выявленной профессиональной потерей слуха, причем он значительно выше в субъектах РФ, имеющих развитую инфраструктуру гражданской авиации (ГА) и использующих самолеты новых моделей, отвечающие требованиям отечественных гигиенических нормативов по уровням шума.

По данным отчетов врачебно-летных экспертных комиссий за 2015 г., среди всех членов летных экипажей, признанных негодными к выполнению летной работы, 85% имеют основной диагноз «хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость» (ДСНТ).

Большинство случаев ДСНТ, диагностированных у членов летных экипажей ГА, было связано с профессией, т.е. признано профессиональным заболеванием, несмотря на то, что данное заболевание является полиэтиологичным.

Вызванная шумом потеря слуха, как правило, сопровождается и зачастую маскируется возрастной потерей слуха, а иногда иными дополнительными формами нарушения слуха, которые могут быть индуцированы различными как экзогенными, так и эндогенными факторами [1—3].

В РФ 78% случаев негодности к летной работе по причинам нарушения слуховой функции установлено в возрастной категории свыше 60 лет на фоне физиологического повышения порогов слышимости и ряда сопутствующей экстраауральной, т.е. внеслуховой, патологии. Так, сравнительный анализ динамики впервые выявленной ДСНТ и установленных профессиональных заболеваний органа слуха у членов летных экипажей ГА показывает, что в 2008—2011 гг. профессиональные заболевания составляли 30—60% от всех случаев диагностики ДСНТ. Однако в 2012 г. их удельный вес достиг уже

73,4%, в 2013 г. — 92,2%, в 2014 и 2015 гг. превысил число впервые диагностированных случаев ДСНТ на 16% и 70% соответственно, т.е. с профессией были связаны не только практически все вновь выявленные, но и большинство ранее выявленных случаев тугоухости. В конечном счете заключительный диагноз профессионального заболевания «потеря слуха, вызванная шумом» (ПСВШ) оформляется не менее чем у 95% членов летного экипажа гражданской авиации с ДСНТ, как правило, сразу после прекращения летной деятельности.

Как отечественные, так и международные подходы к диагностике профессиональных заболеваний предусматривают наличие четких или сильных связей патологических процессов, формирующихся в организме, с родом занятий и, как правило, с одним причинным фактором. Однако в РФ к настоящему времени сформировалось выраженное противоречие с экономически развитыми странами в отношении частоты выявления у членов летных экипажей ГА потери слуха, вызванной шумом, которая проявляется в виде ДСНТ, на фоне отсутствия корреляции между фактическими уровнями шума в кабинах воздушных судов и показателями заболеваемости [4].

Целью работы является разработка доказательных подходов к оценке аудиометрической кривой в зависимости от действующих производственных факторов. Для решения вопроса о причинах, способствующих повышению порогов слышимости в конвенциональном диапазоне частот у членов летных экипажей, было поставлено три задачи:

1. Определение зависимости величины снижения порогов слышимости по сравнению с возрастной нормой от уровня шума в кабине — по каждой частоте и доле множества для левого и правого уха.

2. Определение зависимости величины снижения порогов слышимости от стажа работы в летной профессии.

3. Определение зависимости величины снижения порогов слышимости от полетного времени.

Материал и методы. Проведено 1 420 тональных пороговых аудиометрий (2 840 ушей) в

конвенциональном диапазоне частот. Для решения поставленных задач проведены расчеты отклонения порогов слышимости в зависимости от возраста у мужчин. При построении моделей регрессии в качестве зависимой переменной принимали отклонение порога слышимости от медианной возрастной нормы, полученное при проведении тональной пороговой аудиометрии на основе ГОСТ Р ИСО 7029-2011. Для поиска всевозможных зависимостей отдельно были рассмотрены данные среднего отклонения порога слышимости (дБ) на следующих частотах (кГц): 1; 2; 3; 4; 6; 8; (3+4+6); (2+3+4); (0,5+1+2+3); (4+6); (0,5+1+2); (3+4+6+8); (0,5+1+2+4). В качестве независимых переменных рассматривали общий стаж работы в летной профессии, общее полетное время и уровень шума в кабине воздушного судна.

Модель строилась следующим образом: вычислялась вероятность отклонения порога слышимости от возрастной нормы и переводилась на логистическую шкалу: если P — доля людей, у которых порог выше, чем у рассматриваемого пилота, то на логистической шкале мы получаем значение:

$$Y_{logist} = \ln\left(\frac{1-P}{P}\right). \quad (1)$$

Таким образом, полученные коэффициенты связаны с рисками и отношением шансов, причем величина P пересчитана в обратную вычитанием из единицы: чем больше полученное значение (1), тем лучше слух.

Если мы рассмотрим двух летчиков, то разность линейных предикторов в правой части модели будет равна логарифму отношения шансов и иметь такой слух

$$Y_{logist,1} - Y_{logist,2} = \ln\left(\frac{1-P_1}{P_1} / \frac{1-P_2}{P_2}\right). \quad (2)$$

Строим модель зависимости вида

$$Y_{logist} = a_0 + a_1 Lk + a_2 Stage + a_3 Tm, \quad (3)$$

где Lk — уровень шума в кабине;
 $Stage$ — стаж;
 Tm — налет.

С использованием моделей оценивалось наличие, линейность и значимость этих зависимостей. Для оценки нелинейности использовалась обобщенная аддитивная модель

$$Y_{logist} = a_0 + s(Lk) + s(Stage) + s(Tm), \quad (4)$$

где $s(\dots)$ — сплайн оптимальной нелинейности.

Нелинейность оценивалось как число степеней свободы сплайна (для всех факторов она соответствует квадратичной зависимости или близкой к ней по степени «извилистости» или нелинейности) и выбиралась по максимуму прогнозной способности модели методом обобщенной перекрестной проверки. Проводилась оценка уровня значимости для (3); все факторы с уровнем значимости менее 0,05 рассматривались как значимые.

Результаты и их обсуждение. У обследованных членов летных экипажей ($n=1\,420$ чел.) средний возраст составил 56,6 года (95% ДИ 56,3—56,8 года); средний профессиональный стаж — 32,8 года (95% ДИ 32,5—33,1); средний налет — 12 734,2 ч (95% ДИ 1253,7—12954,6).

На первом этапе оценки полученные модели логистической регрессии использовались для описания риска нарушения слуха в зависимости от внутрикабинного авиационного шума (рис. 1). На представленных моделях видно, что порог слышимости на частоте 4 кГц больше всего зависит от воздействия авиационного шума, что подтверждается достаточным уровнем значимости ($p=0,0178$) и долей объясненной дисперсии и изменчивости (3,05—3,24%).

Аналогичная зависимость выявлена и на частоте 3 кГц, но доля дисперсии здесь менее 2%, т.е. факторы хотя и значимы, но их не видно на фоне всех остальных, поскольку повышение порогов слышимости на частоте 3 кГц зависит от многих факторов, в том числе и от авиационного шума.

Повышение порогов слышимости на частотах 1, 2, 6 и 8 кГц не зависит от влияния авиационного шума. Соответственно, использование уровня порогов слышимости на частотах 1 и 8 кГц в качестве опорных точек для определения шумового порога слышимости оправдано, что согласуется с рядом зарубежных исследований [5—7].

Анализируя среднеарифметические значения диапазонов частот, можно сделать предварительный вывод о том, что если в диапазоне частот присутствует лишь одна из частот 3 или 4 кГц: $(0,5+1+2+3)/4$; $(4+6)/2$; $(3+4+6+8)/4$; $(0,5+1+2+4)/4$, то степень зависимости резко падает. Как правило, в этих случаях зависимость либо отсутствует, либо выявляется на низшем уровне статистической значимости ($p=0,05$). При моделировании на наборе частот речевого диапазона $(0,5+1+2)/3$ зависимость от авиационного шума не выявлена.

В анализируемой нами группе членов летных экипажей лишь 8,8% работников (203 чел.) имели контакт с внутрикабинным шумом от 90 до 104 дБА; 4,2% (96 чел.) работали при уровне шума 85—89 дБА и 27,9% (639 чел.) — при уровне шума 8—84 дБА.

На втором этапе работы было проведено построение моделей зависимости порогов слышимости от стажа летной работы (рис. 2).

По результатам построения модели зависимости порогов слышимости от стажа работы видно, что наиболее высокий уровень зависимости выявлен на частотах 4, 6 и 8 кГц со значением $p=0,000002$, 0,000006 и 0,00001 соответственно. При этом уровень данной зависимости начинал резко понижаться с увеличением стажа работы свыше 20 лет, т.е. зависимость порогов слышимости на частотах 4, 6 и 8 кГц от стажа работы бесспорна до 20—25 лет стажа, затем кривая зависимости резко опускается. Эти результаты можно объяснить влиянием возраста, поскольку с возрастом увеличивается отклонение порогов слышимости от аудиометрического

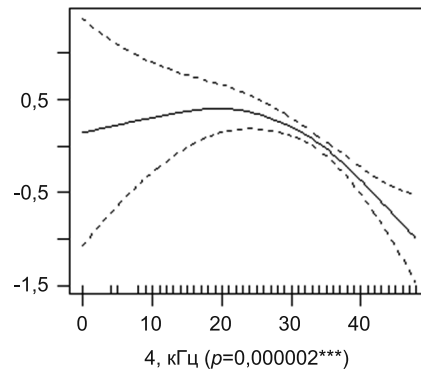
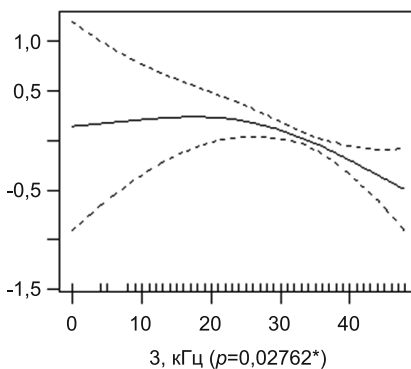
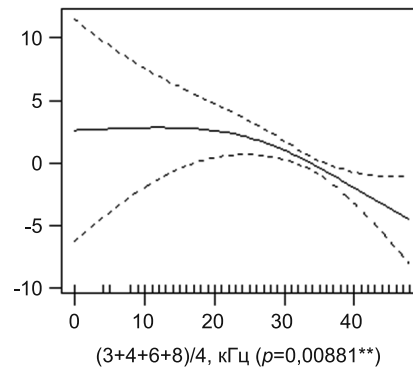
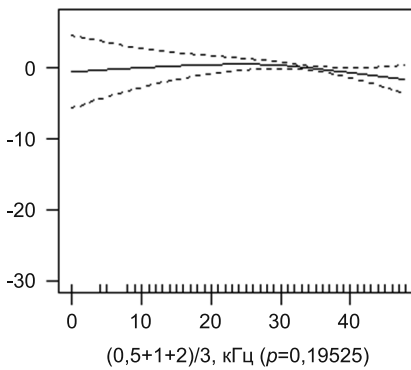
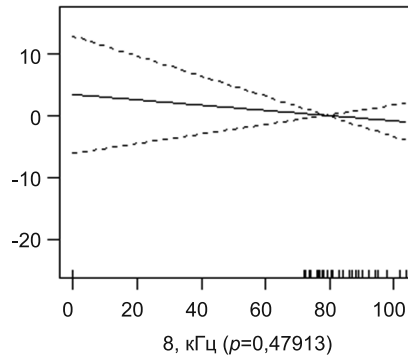
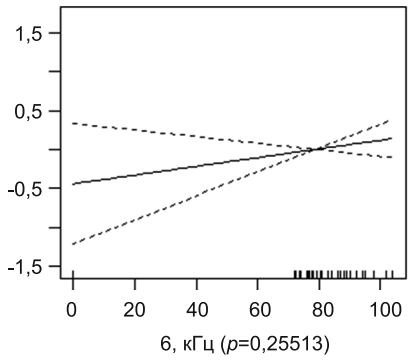
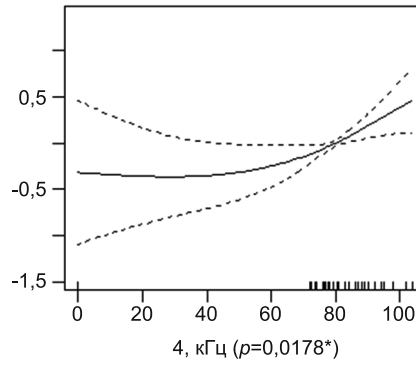
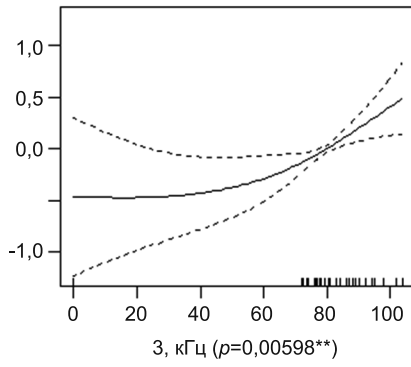
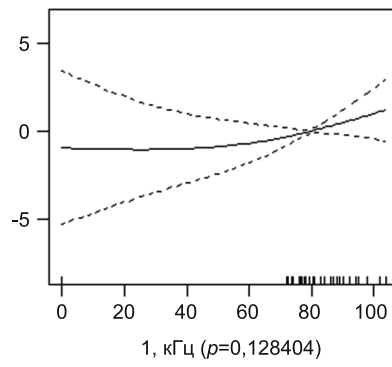
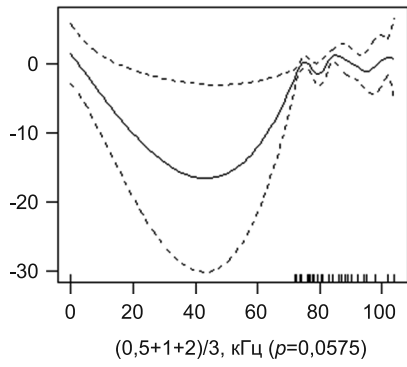


Рис. 1. Модель логистической регрессии (4): частные зависимости порогов слышимости от уровня внутрикабинного авиационного шума

Рис. 2. Модель логистической регрессии (4): частные зависимости порогов слышимости от стажа летной работы

нуля — чем старше работник, тем разница между фактическими порогами слышимости и возрастной нормой меньше.

Выявлена слабая зависимость отклонения порогов слышимости на частотах 2, 3 кГц ($p=0,0209$; $0,02762$ соответственно). Однако эта значимость начинает уменьшаться при стаже свыше 30 лет, что также можно объяснить влиянием возраста. Пороги слышимости с возрастом на частоте 3 кГц повышаются меньше (медленнее), чем на частотах 4 кГц и более.

Рабочее время члена экипажа воздушного судна состоит из времени полетной смены, времени работы на земле между полетными сменами и времени перемещения в качестве пассажира по заданию (распоряжению) работодателя, причем в совокупности оно не может превышать 36 ч в неделю. Полетная смена включает период рабочего времени с начала предполетной подготовки до завершения послеполетных работ. Время от начала запуска двигателя (двигателей) на воздушном судне перед взлетом до момента выключения двигателя (двигателей) после окончания полета — для самолетов, и с момента начала вращения лопастей несущих винтов и до момента их полной остановки — для

вертолетов определяется как «полетное время». Только в период полетного времени члены летных экипажей могут быть подвержены воздействию вредных факторов, в том числе и авиационного шума. Длительность полетного времени не может превышать 800—900 ч в год.

Среднегодовое полетное время в исследуемой группе летчиков составило 412,3 ч в год в среднем (95% ДИ 405,87—418,87). Минимальное значение среднего полетного времени в год за весь стаж работы составило 22 ч, максимальное — 857 ч, что явилось основанием для построения гипотезы о зависимости развития шумовых нарушений слуха от полетного времени, для подтверждения которой была поставлена третья задача: определение зависимости порогов слышимости от длительности полетного времени (рис. 3).

Результаты анализа зависимости порогов слышимости от полетного времени четко делятся на две группы: влияние либо отсутствует, либо имеет место наличие влияния при высшем уровне статистической значимости ($p = 0,001$). В речевом диапазоне частот выявлена сильная статистическая значимость повышения порогов слышимости от полетного времени на частотах 1 кГц ($p=0,00018$)

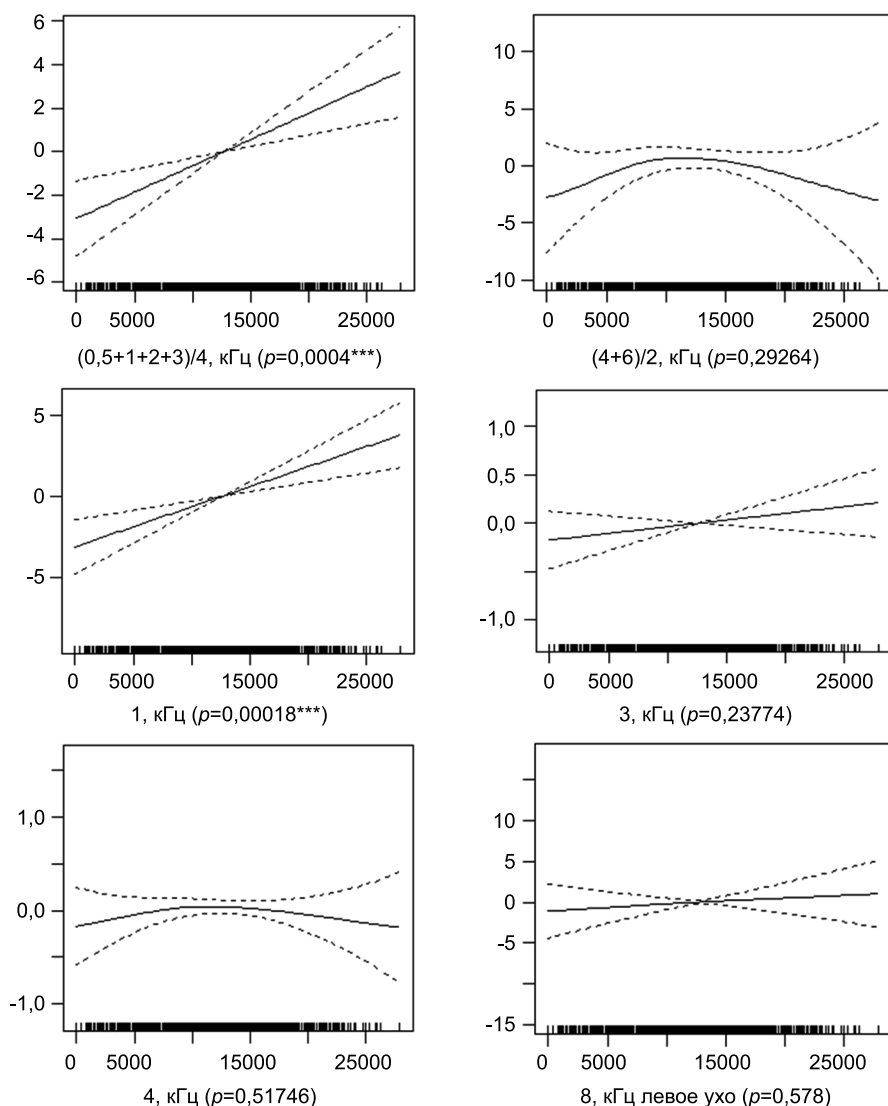


Рис. 3. Модель логистической регрессии (4): частные зависимости порогов слышимости от длительности полетного времени

и следующих диапазонах частот — 0,5, 1, 2 и 4 кГц ($p=0,00473$); 0,5, 1 и 2 кГц ($p=0,00001$); 0,5, 1, 2 и 3 кГц ($p=0,0004$).

Обращает на себя внимание, что в случае нахождения в исследуемом диапазоне частот 3 и 4 кГц влияние частот речевого диапазона остается доминирующим. Лишь в случае присутствия в модели частоты 4 кГц (0,5, 1, 2 и 4 кГц) уровень значимости незначительно уменьшается ($p=0,01$). Пороги слышимости в речевом диапазоне начинают повышаться при общем полетном времени от 15 000 ч и выше.

Повышение порогов слышимости не зависит от длительности полетного времени в области восприятия высоких частот, а именно 3, 4 и 6 кГц ($p=0,23774$, 0,51746 и 0,929). Аналогичные результаты получены по данным среднеарифметических значений диапазонов 3, 4, 6 и 8 кГц; 4 и 6 кГц; 3, 4 и 6 кГц; 2, 3 и 4 кГц.

Таким образом, можно утверждать, что изменения слуха от воздействия производственного шума, превышающего ПДУ (80 дБА), формируются у членов летных экипажей в первые 15—20 лет работы, затем с увеличением возраста эффект ПСВШ замедляется, в то время как эффект старения усиливается в течение продолжительного времени. Слух у работников может ухудшаться, но причиной данного ухудшения не является производственный шум.

Дисперсионный анализ показал, что имеется слабая зависимость повышения порогов слышимости в области восприятия высоких частот от стажа работы, в условиях шума, причем при стаже свыше 20—25 лет эта зависимость исчезает полностью. Следует отметить, что в ряде исследований показано, что высокие уровни шума (115—128 дБ) приводят к развитию тугоухости уже в первые 3 года стажа работы, при уровнях шума 90—100 дБ — в течение первых 6—8 лет, а при более низких уровнях (85, 90, 95 дБ) повышение порогов звуковосприятия с типичным зубцом на 4 кГц формируется не ранее чем через 10—15 лет профессионального стажа [8].

Выводы:

1. У членов летных экипажей авиационный шум вызывает ухудшение слуха на частотах 3 и 4 кГц. Зависимость возникает при уровне шума 80 дБА, возрастает с увеличением уровня самого шума, но снижается с увеличением стажа работы (при стаже свыше 20—25 лет зависимость отсутствует).

2. Формирование шумового порога слышимости на частотах 3 и 4 кГц не зависит от длительности полетного времени; решающим фактором их повышения является уровень внутрикабинного шума и его экспозиция (не более 20—25 лет).

3. Слух у членов летных экипажей ухудшается в речевом диапазоне с увеличением полетного времени, которое становится значимым при значении около 15 000 ч налета и выше.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в

разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Occupational exposure to noise and the cardiovascular system: a meta-analysis / G. Tomei, M. Fioravanti, D. Cerratti [et al.] // Sci. Total. Environ. — 2010. — Vol. 408. — P.681—689.
2. Chronic noise exposure and the cardiovascular system in aircraft pilots / F. Tomei, B. Papaleo, T.P. Baccolo [et al.] // Med. Lav. — 1996. — Vol. 87. — P.394—410.
3. Occupational exposure to noise and hypertension in pilots / F. Tomei, S. De Sio, E. Tomao [et al.] // Int. J. Environ. Health Res. — 2005. — Vol. 15. — P.99—106.
4. Влияние производственного шума на слух: систематический обзор зарубежной литературы / Н.Н. Мазитова, Е.Е. Аденинская, В.Б. Панкова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2017. — № 2. — С.48—54.
5. Lutman, M.E. Guidelines for quantification of noise-induced hearing loss in a medicolegal context / M.E. Lutman, R.R. Coles, J.T. Buffin // Clin. Otolaryngol. — 2016. — Vol. 41. — P.347—357.
6. Dobie, R.A. Change in audiometric configuration helps to determine whether a standard threshold shift is work-related / R.A. Dobie, P.M. Rabinowitz // Spectrum. — 2002. — Vol. 19, suppl. 1. — P.17.
7. Coles, R.R. Guidelines on the diagnosis of noise-induced hearing loss for medicolegal purposes / R.R. Coles, M.E. Lutman, J.T. Buffin // Clin. Otolaryngol. Allied. Sci. — 2000. — Vol. 25, № 4. — P.264—273.
8. A cross-sectional study of hearing thresholds among 4627 Norwegian train and track maintenance workers / A. Lie, M. Skogstad, T.S. Johnsen [et al.] // BMJ Open. — 2014. — Vol. 4. — P.e005529.

REFERENCES

1. Tomei G, Fioravanti M, Cerratti D et al. Occupational exposure to noise and the cardiovascular system: a meta-analysis. Sci Total Environ. 2010; 408: 681-689.
2. Tomei F, Papaleo B, Baccolo TP et al. Chronic noise exposure and the cardiovascular system in aircraft pilots. Med Lav. 1996; 87: 394-410.
3. Tomei F, De Sio S, Tomao E et al. Occupational exposure to noise and hypertension in pilots. Int J Environ Health Res. 2005; 15: 99-106.
4. Mazitova NN, Agrinskaya EE, Pankova VB. Vliianie proizvodstvennogo shuma na sluh: sistematicheskij obzor zarubezhnoj literatury [The impact of industrial noise on hearing: a systematic review of foreign literature]. Medicina truda i promyshlennaja jekologija. [Occupational Medicine and industrial ecology]. 2017; 2: 48-54.
5. Lutman ME, Coles RR, Buffin JT. Guidelines for quantification of noise-induced hearing loss in a medicolegal context. Clin Otolaryngol. 2016; 41: 347-357.
6. Dobie RA, Rabinowitz PM. Change in audiometric configuration helps to determine whether a standard threshold shift is work-related. Spectrum. 2002; 19 (1): 17.
7. Coles RR, Lutman ME, Buffin JT. Guidelines on the diagnosis of noise-induced hearing loss for medicolegal purposes. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2000; 25 (4): 264-273.
8. Lie A, Skogstad M, Johnsen TS et al. A cross-sectional study of hearing thresholds among 4627 Norwegian train and track maintenance workers. BMJ Open. 2014; 4: e005529

ИНФАРКТОПОДОБНЫЙ МИОКАРДИТ: ТРУДНОСТИ И ПУТИ РЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ

ГАЙФУЛЛИНА РАУШАНИЯ ФАРИТОВНА, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, e-mail: rushana78@mail.ru
КИМ ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики № 1 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru
АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74
ХАЙБУЛЛИНА СВЕТЛАНА ФРАНЦЕВНА, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Кремлевская, 18
РИЗВАНОВ АЛЬБЕРТ АНАТОЛЬЕВИЧ, докт. биол. наук, главный научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Кремлевская, 18

Реферат. Цель исследования — демонстрация необходимости проведения комплексной диагностики с оценкой роли цитокинов и тучных клеток для дифференциального диагноза острого миокардита с инфарктоподобной клинической картиной от острого инфаркта миокарда. **Материал и методы.** Примером миокардита с инфарктоподобной клинической картиной послужил пациент Х., 31 года, который обратился за медицинской помощью в связи с давящими и сжимающими болями за грудиной с иррадиацией в левое плечо, под левую лопатку и в нижнюю челюсть. На электрокардиограмме — инфарктоподобные изменения. Лабораторные данные: тропонин I — 5,85 нг/мл; креатинфосфокиназа — 34,5; миоглобин — 80,8. Уровень в сыворотке крови 13 цитокинов (IL-18, IL-1ra, IL-1a, IL-2Ra, IL-12p40, STACK, M-CSF, HGF, LIF, MIG, b-NGF, SCGF, SDF-1a) отличался от нормы, тогда как остальные цитокины находились в пределах нормы. По результатам скинтиграфии миокарда выявлены изменения, характерные для острого миокардита. **Результаты и их обсуждение.** Выявленные инфарктоподобные изменения при электрокардиографии не должны рассматриваться однозначно в пользу ишемической болезни сердца. Только комплексная диагностика позволяет поставить точный диагноз миокардита с инфарктоподобной клинической картиной. У нашего пациента уровни факторов роста SCGF и b-NGF, хемокинов MIG и STACK, провоспалительных цитокинов IL-18 и LIF были выше средних значений контрольной группы. **Выводы.** Под маской острого инфаркта миокарда могут протекать и другие заболевания. Наши данные могут свидетельствовать о том, что болевые симптомы могут возникнуть в результате взаимодействия тучных клеток с ноцицепторами во время приступа миокардита. Таким образом, более детальное изучение роли цитокинов и тучных клеток в патогенезе миокардита позволит улучшить наше понимание патогенеза болезни и механизмов возникновения болевых симптомов у этих пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый миокардит, ишемическая болезнь сердца, цитокины.

Для ссылки: Инфарктоподобный миокардит: трудности и пути решения в диагностике / Р.Ф. Гайфуллина, З.Ф. Ким, Н.Б. Амиров [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.23—29. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).23—29.

INFARCTION-LIKE MYOCARDITIS: CHALLENGES AND SOLUTIONS IN DIAGNOSIS

GAIFULLINA RAUSHANIYA F., C. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of fundamental basis of clinical medicine of the Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74, e-mail: rushana78@mail.ru
КИМ ЗУЛФИЯ F., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine № 2 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49
АМИРОВ НАИЛЬ B., ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664, D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice № 1 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru
АБДРАХМАНОВА АЛСУ I., C. Med. Sci., associate professor of the Department of fundamental basis of clinical medicine of the Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74
ХАЙБУЛЛИНА СВЕТЛАНА F., D. Med. Sci., leading researcher of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18
РИЗВАНОВ АЛЬБЕРТ A., D. Biol. Sci., chief researcher of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18

Abstract. Aim. The aim of the study is to demonstrate the importance of complex diagnostics with cytokine and mast cell role assessment in differential diagnosis of acute myocarditis with infarction-like clinical picture and acute myocardial infarction. **Material and methods.** As an example of myocarditis with infarction-like clinical picture was the

patient, 31 years old, who referred for medical care because of pressing and compressing pain behind the breastbone radiating to the left shoulder, under the left scapula and to the lower jaw. On electrocardiogram — infarction-like changes. Laboratory data: troponin I was 5,85 ng/ml, creatinephosphokynase — 34,5, myoglobin — 80,8. The serum level of 13 cytokines (IL-18, IL-1ra, IL-1a, IL-2Ra, IL-12p40, CTACK, M-CSF, HGF, LIF, MIG, b-NGF SCGF, SDF-1a) differed from such in healthy people, while other cytokines were within the normal range. According to the results of myocardium scintigraphy the changes typical for acute myocarditis were revealed. **Results and discussion.** Infarction-like electrocardiographic changes identified by cardiologist should not be considered uniquely in favor of coronary heart disease. Only complete diagnostics provide accurate diagnosis of myocarditis with infarction-like clinical picture. The levels of growth factors SCGF and b-NGF, chemokines MIG and CTACK, cytokines IL-18 and LIF, regulating inflammation, were higher in our patient comparing to the mean values in control group. **Conclusion.** Different diseases may occur under the guise of an acute myocardial infarction. Severe chest pain, angina-like attacks were the main symptoms at the time of admission to the hospital. Our data may indicate that the pain can be developed from the interaction of mast cells with nociceptors during myocarditis attack. Thus, a detailed study of cytokine and mast cell role in pathogenesis of myocarditis will allow improving our understanding of the disease pathogenesis and mechanisms of pain symptoms initiation in these patients.

Key words: myocardial infarction, acute myocarditis, coronary heart disease, cytokines.

For reference: Gaifullina RF, Kim ZF, Amirov NB, Abdrakhmanova AI, Khaibullina SF, Rizvanov AA. Infarction-like myocarditis: challenges and solutions in diagnosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 23-29.

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).23-29.

Введение. Как известно, миокардит это асептическое воспаление (асептическая воспалительная инфильтрация) сердечной мышцы, чаще всего вызванное вирусной инфекцией [1]. Вместе с тем миокардиты могут быть и невирусной (бактериальной, аутоиммунной, аллергической, лекарственной, лучевой) этиологии. В связи с разнообразием клинических проявлений заболевания (от стертых, abortивных форм и случайных находок на электрокардиограмме до ярких, инфарктоподобных или сопровождающихся развитием дилатации камер сердца с бивентрикулярной сердечной недостаточностью) своевременная и правильная диагностика может вызвать определенные трудности (Руководство по неишемической кардиологии) [2].

Непосредственным повреждающим миокард-агентом могут послужить как токсины, прямое воздействие вирусов или реакция аутоиммунного типа, так и клеточный (чаще лимфоцитарный) воспалительный ответ [3]. При миокардите формируется некоронарогенное поражение кардиомиоцитов: активный воспалительный процесс с локальным нарушением структуры мышечных волокон, интерстициальным отеком и некрозом/гибелью кардиомиоцитов. Причем в некоторых ситуациях может сформироваться полное разрешение процесса с восстановлением функции кардиомиоцитов, однако нередко отмечается последующее замещение очагов некроза фиброзной тканью [4].

Об истинной распространенности миокардитов судить весьма сложно в связи с тем, что часть заболевших переносят заболевание «на ногах», выявляя (обнаруживая) перенесенный миокардит лишь ретроспективно. Клинические проявления миокардита зависят от распространенности поражения сердечной мышцы. В случае вирусного миокардита (а наиболее частой причиной миокардитов являются вирус гриппа, энтеровирус, вирус Коксаки, реже — ВИЧ [5]) у пациента наблюдается продромальный период с более или менее выраженными классическими симптомами вирусной инфекции. К ним относятся повышение температуры тела, катаральные явления, миалгии, головные боли, боли

в горле; возможны высыпания на коже. Через несколько дней или недель присоединяются жалобы, свидетельствующие о поражении сердца: боли в груди, одышка, тахикардия, нарушения ритма и/или проводимости, могут появиться периферические отеки. При осмотре пациента можно выявить (но не всегда) ритм галопа, ослабление тонов сердца, расширение его границ, могут появиться патологические шумы (например, митральная регургитация). ЭКГ-признаки миокардита также могут быть разнообразными — от нормальной картины или неспецифических нарушений реполяризации до инфарктоподобных изменений: атриовентрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, отрицательный зубец Т в одном или нескольких отведениях. Нечасто в случае присоединения перикардита на ЭКГ может быть зарегистрирована элевация сегмента ST. Эхокардиоскопия позволяет выявить снижение систолической активности миокарда, его диастолическую дисфункцию, локальные нарушения сократимости, дисфункцию клапанного аппарата (в силу его относительной недостаточности), диффузное утолщение стенки миокарда, дилатацию его камер, нечасто — внутрисердечные тромбы. Важно оценить параметры эхокардиоскопии в динамике; однако такие изменения могут быть не выявлены [6].

Примером миокардита с инфарктоподобной клинической картиной может послужить следующее наблюдение.

Материал и методы. Пациент X., 31 год. Обратился за медицинской помощью (03) в связи с давящими и сжимающими болями за грудиной с иррадиацией в левое плечо, под левую лопатку и в нижнюю челюсть. Впервые боли интенсивные, давящие и сжимающие возникли в 6 ч утра — при ходьбе по улице в морозную погоду. Боли длились около часа, волнообразно нарастая, ослабевали после приема нитроглицерина. Во время болей пациент ощущал слабость, покрывался холодным потом.

В анамнезе: в течение двух дней до начала заболевания отмечал повышение температуры до

37,3°C, катаральных явлений не было. Хроническую соматическую патологию отрицает. Не курит и никогда не курил. Отец пациента скончался внезапно в возрасте 42 лет. У мамы ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия напряжения), гипертоническая болезнь.

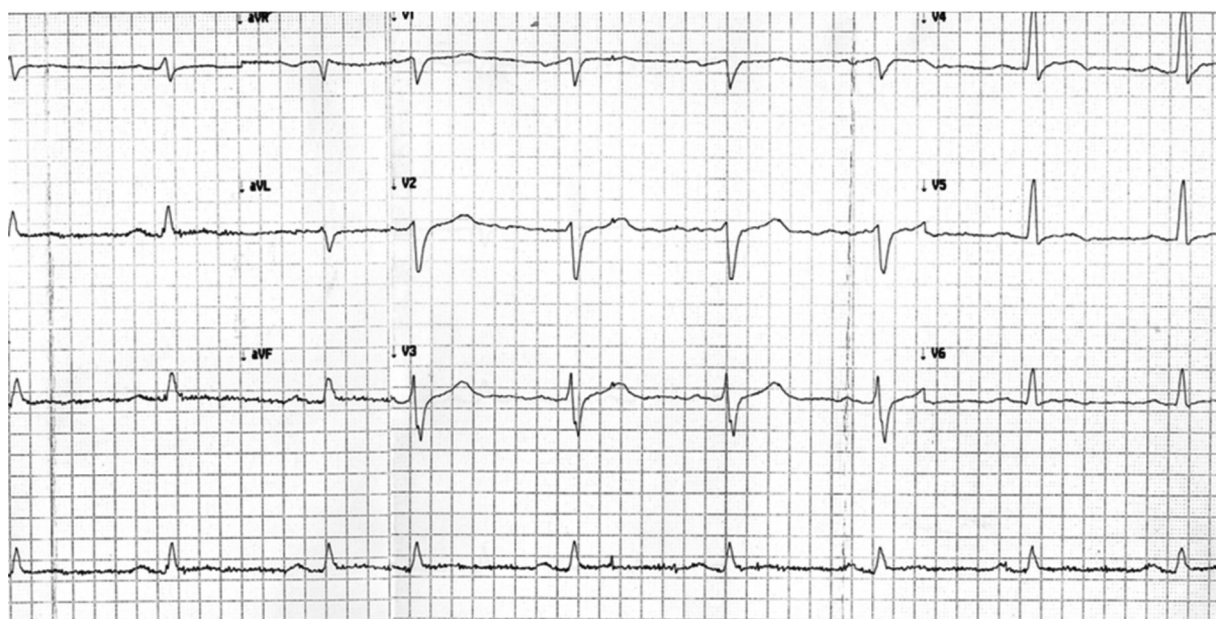
На догоспитальной ЭКГ (рис. 1) — ускоренный синусовый ритм 100 в мин, элевация сегмента ST до 1—2 мм в отведениях II, III, aVF, зубец T положительный. Реципрокных изменений нет. Пациенту внутривенно введен гепарин (4 тыс. ЕД), даны аспирин 300 мг и клопидогрел 300 мг, пациент доставлен в стационар.

На ЭКГ в приемно-диагностическом отделении больницы: синусовый ритм — 85 в мин, отрица-

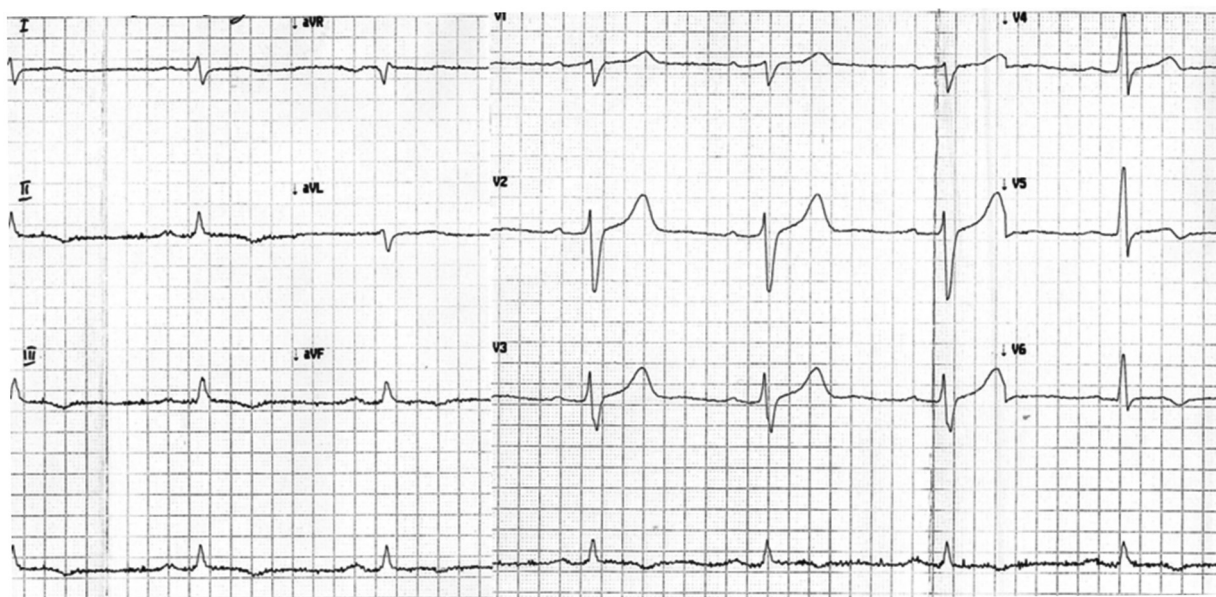
тельный зубец T в III отведении, сегмент ST на изолинии. При поступлении в стационар проведено лабораторное обследование (табл. 1). Внимание было обращено на изменение следующих показателей: тропониновый тест (тропонин I) — 5,85 нг/мл; креатинфосфокиназа (КФК) — 34,5 Е/л; миоглобин — 80,8 мкг/л; общий холестерин — 4,18 ммоль/л; повышенное количество лимфоцитов.

Заключение эхокардиоскопии (ЭхоКС): диастолическая дисфункция левого желудочка; пролапс митрального клапана с незначительной регургитацией; зон гипокинеза и акинеза не выявлено; фракция выброса левого желудочка составляет 66%.

Учитывая клиническую картину заболевания, отягощенный семейный анамнез, изменения на



а



б

Рис. 1. Динамика электрокардиограммы у больного с инфарктоподобным миокардитом:
а — ЭКГ при поступлении (01.01.2015), б — ЭКГ при выписке (13.01.2015)

Таблица 1

**Динамика клинико-лабораторных
и биохимических показателей у больного
с инфарктоподобным миокардитом**

Показатель	1-й день госпитализации	13-й день госпитализации
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0	5,6
Гемоглобин, г/л	165	169
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	124	221
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	3,9	5,6
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	1,3	2,2
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,8	2,7
Моноциты, $\times 10^9/л$	0,7	0,5
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	0,2	0,1
Базофилы, $\times 10^9/л$	0	0,1
Процент нейтрофилов (отн.)	33,3	39,9
Процент лимфоцитов (отн.)	45,7	47,8
Процент моноцитов (отн.)	16,6	9,4
Процент эозинофилов (отн.)	3,9	1,9
Процент базофилов (отн.)	0,5	1,0
Процент нормобластов (отн.)	0,3	0,2
Билирубин, мкмоль/л	19,7	25,2
Общий белок, г/л	70,1	67,6
Мочевина, ммоль/л	5,8	4,5
Креатинин, ммоль/л	99	90,0
Общий холестерин, ммоль/л	4,18	3,15
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	0,93	0,79
Глюкоза, моль/л	6,42	4,68
АСТ, ЕД/л	41	30,3
АЛТ, ЕД/л	72	176,3

ЭКГ и повышенный уровень тропонинов проведена коронароангиография (рис. 2). Заключение: тип кровоснабжения правый; гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Заключение сцинтиграфии миокарда: выявлены изменения, характерные для острого миокардита.

Учитывая данные обследования, пациенту выставлен основной диагноз: острый вирусный миокардит.

К сожалению, специфических/патогномоничных признаков, позволяющих безапелляционно диагностировать миокардит, нет. Поэтому этот диагноз можно назвать «диагнозом исключения», т.е. необходимо исключить более «грозные» причины острой дисфункции миокарда, а заподозрить вирусный миокардит можно при наличии в анамнезе у пациента указаний на эпизод вирусной инфекции, однако наличие ее возможно и в качестве сопутствующей патологии у больного с острым инфарктом миокарда. То есть вирусная инфекция не является ведущим, но служит вспомогательным признаком, позволяющим заподозрить иной, нежели ИБС, механизм поражения миокарда. Диагноз острого миокардита требует комплексной оценки анамнестических, клинических, инструментально-лабораторных данных, что нашло отражение в рекомендациях NYHA. Диагноз миокардита ставится на основании наличия хронологической связи признаков перенесенной инфекции (аллергии, токсического воздействия и т.п.) с двумя «большими» критериями миокардита или с одним «большим» + двумя «малыми» критериями [7] (табл. 2).

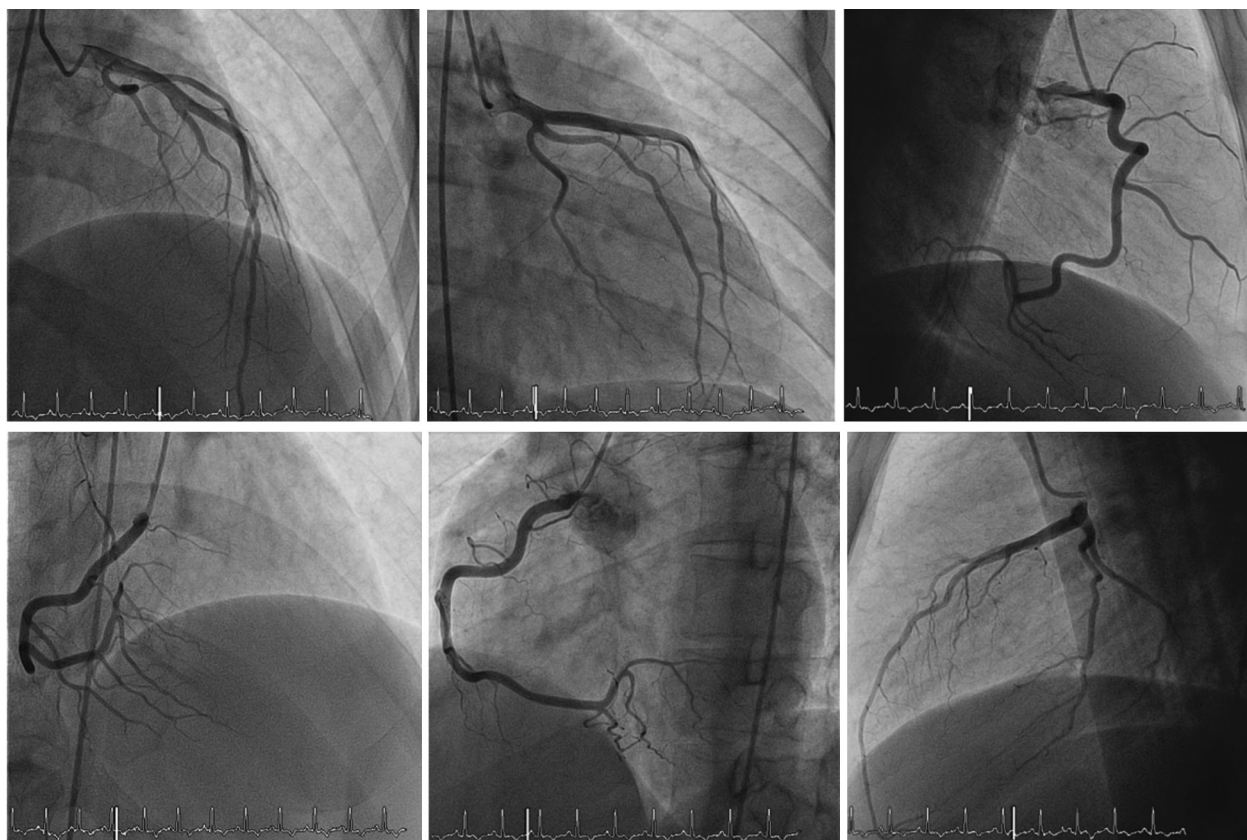


Рис. 2. Результаты коронароангиографии у больного с инфарктоподобным миокардитом

Клинические диагностические критерии острого диффузного миокардита (Рекомендации NYHA, 1988)

«Большие» критерии	«Малые» критерии
Имеется хронологическая связь с перенесенной инфекцией (аллергической реакцией, токсическим воздействием) с развитием следующих кардиальных симптомов: 1. Кардиомегалия	1. Лабораторное подтверждение перенесенной инфекции (например, высокие титры противовирусных антител)
2. Сердечная недостаточность	2. Ослабление 1-го тона
3. Кардиогенный шок	3. Протодиастолический ритм галопа
4. Синдром Морганьи — Адамса — Стокса	
5. Патологические изменения ЭКГ, в том числе сердечные аритмии и нарушения проводимости	
6. Повышение активности ферментов (КФК, МВ-КФК, ЛДГ, ЛДГ1 и ЛДГ2) и содержания тропонинов	

Таким образом, выявленные кардиологом инфарктоподобные изменения на ЭКГ не должны рассматриваться однозначно в пользу ИБС. Помимо приведенных в наблюдении методов инструментальной диагностики миокардита, можно использовать миокардиальную биопсию миокарда [8], магнитно-резонансную или позиционно-эмиссионную томографию сердца [9].

Для постановки диагноза был проведен анализ сыворотки крови пациента с миокардитом на цитокиновый профиль, состоящий из 21 цитокина (Hu IL-1b, Hu IL-1ra, Hu IL-2, Hu IL-4, Hu IL-5, Hu IL-6, Hu IL-7, Hu IL-8, Hu IL-9, Hu IL-10, Hu IL-12, Hu IL-13, Hu IL-15, Hu IL-17, Hu Eotaxin, Hu FGF basic, Hu G-CSF, Hu GM-CSF, Hu IFN-g, Hu IP-10, Hu MCP-1, Hu MIP-1a, Hu PDGF-bb, Hu MIP-1b, Hu RANTES, Hu TNF-a, Hu VEGF, Hu IL-1a, Hu IL-2Ra, Hu IL-3, Hu IL-12p40, Hu IL-16, Hu IL-18, Hu CTACK, Hu GROa, Hu HGF, Hu IFN-a2, Hu LIF, Hu MCP-3, Hu M-CSF, Hu MIF, Hu MIG, Hu b-NGF, Hu SCF, Hu SCGF-b, Hu SDF-1a, Hu TNF-b, Hu TRAIL). Уровень в сыворотке крови 12 цитокинов отличался от такового у здоровых людей, в то время как остальные цитокины находились в пределах диапазона для условно здоровых людей (табл. 3).

Таблица 3

Результаты анализа цитокинового профиля у больного с инфарктоподобным миокардитом

Цитокины	Контрольная группа (здоровые люди)	Пациенты	Отклонения
IL-18	42	198,05	↑
IL-1	63	279,38	↑
IL-2Ra	13	54,5	↑
IL-12p40	28	413,52	↑
CTACK	72	42424,73	↑
M-CSF	67	1555,2	↑
HGF	31,7	173,7	↑
LIF	29	104	↑
MIG	14	252,52	↑
b-NGF	107,7	8,6	↓
SCGF	78	31844,3	↓
SDF-1a	22	56,12	↑
TNF-b	30	104,3	↑
TRAIL	66	2245,64	↑

Результаты и их обсуждение. Активированные цитокины могут быть сгруппированы в три основные категории на основании их функций: факторы роста,

хемокины и цитокины, регулирующие воспаление. Например, уровни факторов роста HGF, SCGF и b-NGF были выше средних значений у здоровых лиц в контрольной группе. Также уровни хемокинов MIG и CTACK были повышены в сыворотке крови пациента и выше верхнего диапазона в контрольной группе. Цитокины IL-18 и LIF, регулирующие воспаление, были повышены у пациента с миокардитом по сравнению с условно здоровыми людьми.

Повышение MIG и CTACK в сыворотке пациента с миокардитом предполагает активацию мононуклеарных лейкоцитов. MIG, как известно, способствуют миграции активированных Т-лимфоцитов к участку воспаления [10]. Кроме того, CTACK является хемокином, привлекающим активированные лимфоциты памяти [11]. CTACK первоначально был описан как хемокин, играющий роль в воспалительных процессах в коже. Наши данные впервые показывают повышенный уровень CTACK при миокардите, что может свидетельствовать о роли этого хемокина в патогенезе заболевания.

Уровень цитокинов IL-18 и LIF, регулирующих воспаление, был повышен в сыворотке крови пациента с миокардитом. Известно, что эти цитокины регулируют хемотаксис и продукцию цитокинов тучными клетками. Например, IL-18 стимулирует выработку цитокинов типа Th2 в тучных клетках. Кроме того, исследования показали, что IL-18 играет важную роль в установлении аллергического воспаления путем активации IgE и производства Th2 цитокинов лимфоцитами, базофилами и тучными клетками [12]. LIF производится тучными клетками и, как известно, повышает их рост [13]. Интересно отметить, что была описана роль тучных клеток в регуляции активации ноцицепторов (болевого рецепторов) и ощущении боли. Было показано, что тучные клетки высвобождают медиаторы, такие как гистамин, серотонин, TNF-a, IL-6 и вещество P, которое может индуцировать гипералгезию [14, 15]; bNGF способствует выживанию и дегрануляции тучных клеток [16]; bNGF, известный как мощный фактор роста нервных клеток, может снизить порог болевых рецепторов [17—19]. Мы обнаружили повышенный уровень bNGF в сыворотке крови пациента с миокардитом, что может вносить вклад в болевые симптомы.

Выводы. Сильная боль в области грудной клетки, напоминающая по ощущениям приступы

стенокардии, была основным симптомом в момент поступления в больницу. Наши данные могут свидетельствовать о том, что болевые симптомы могут возникнуть в результате взаимодействия тучных клеток с ноцицепторами во время приступа миокардита. Таким образом, более детальное изучение роли цитокинов и тучных клеток в патогенезе миокардита позволит улучшить наше понимание патогенеза болезни и механизмов возникновения болевых симптомов у этих пациентов.

Прозрачность исследования. Данное исследование было проведено в соответствии с Программой Правительства Российской Федерации по повышению конкурентоспособности Казанского федерального университета и выделению субсидии Казанскому федеральному университету на государственное назначение в сфере научной деятельности. Некоторые эксперименты проводились с использованием оборудования междисциплинарного центра коллективного пользования КФУ при поддержке Министерства образования РФ (удостоверение № RFMEFI59414X0003), Междисциплинарного центра аналитической микроскопии и Фармацевтического научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Myocarditis / G. Fung, H. Luo, Y. Qiu [et al.] // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 118(3). — P.496—514.
2. Руководство по неинфекционной кардиологии / под ред. Н.А. Шостак — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 448 с.
3. Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy / I.M. Grumbach, A. Heim, P. Pring-Akerblom [et al.] // *Acta Cardiol.* — 1999. — Vol. 54. — P.83—88.
4. Cardiac sarcoidosis with severe involvement of the right ventricle: a case report / W.C. Siqueira, S.G. da Cruz, A. Asimaki [et al.] // *Autops Case Rep.* — 2015. — Vol. 5(4). — P.53—63.
5. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients (for the Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS) / G. Barbaro, G. Di Lorenzo, B. Grisorio, G. Barbarini // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P.1093—1099.
6. Acute Myocarditis in a Patient with Newly Diagnosed Granulomatosis with Polyangiitis / A. Munch, J. Sundboll, S. Hoyer, M. Pareek // *Case Rep. Cardiol.* — 2015. — Dec. 7.
7. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis / R.E. McCarthy, J.P. Boehmer, R.H. Hruban [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P.690—695.
8. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy / F. Dominguez, U. Kühl, B. Pieske [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. ed.)* — 2016. — Vol. 69(2). — P.178—187.

9. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial / P. Lurz, C. Luecke, I. Eitel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2016. — Vol. 67(15). — P.1800—1811.
10. Farber, J.M. Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes / J.M. Farber // *Journal of Leukocyte Biology.* — 1997. — Vol. 61(3). — P.246—257.
11. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T-cells / J. Morales, B. Homey, A.P. Vicari [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1999. — Vol. 96(25). — P.14470—14475.
12. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu / K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2001. — Vol. 12. — P.53—72.
13. Identification of leukemia inhibitory factor as a potent mast cell growth-enhancing factor produced by mouse keratinocyte cell line, KCMH-1 / T. Tanaka, E. Morita, S. Mihara [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* — 2001. — Vol. 293(1-2). — P.18—25.
14. Neutrophil infiltration is implicated in the sustained thermal hyperalgesic response evoked by allergen provocation in actively sensitized rats / T.R. Lavich, S.R. de Azeredo, F.A. Farias-Filho [et al.] // *Pain.* — 2006. — Vol. 125. — P.180—187.
15. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? / W.A.Jr. Verri, T.M. Cunha, C.A. Parada [et al.] // *Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 112. — P.116—138.
16. Aloe, L. Mast cells increase in tissues of neonatal rats injected with the nerve growth factor / L. Aloe, R. Levi-Montalcini // *Brain Res.* — 1977. — Vol. 133(2). — P.358—366.
17. Mast Cell-Derived Tumor Necrosis Factor Can Promote Nerve Fiber Elongation in the Skin during Contact Hypersensitivity in Mice / M. Kakurai, R. Monteforte, H. Suto [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2006. — Vol. 169. — P.1713—1721.
18. IL-18 induces a marked gene expression profile change and increased Ccl1 (I-309) production in mouse mucosal mast cell homologs / Z. Wiener, P. Pocza, M. Racz [et al.] // *International Immunology.* — 2008. — Vol. 20, № 12. — P.1565—1573.
19. Yoshimoto, T. Roles of IL-18 in basophils and mast cells. / T. Yoshimoto, K. Nakanishi // *Allergol. Int.* — 2006. — Vol. 55(2). — P.105—113.

REFERENCES

1. Fung G, Luo H, Qiu Y et al. Myocarditis. *Circ Res.* 2016; 118 (3): 496-514.
2. Shostak NA ed. *Rukovodstvo po neishemicheskoy kardiologii* [Guide of non-ischemic cardiology]. Moscow: GJeOTAR-Media. 2009; 448 p.
3. Grumbach IM, Heim A, Pring-Akerblom P et al. Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 1999; 54: 83-88.
4. Siqueira WC, da Cruz SG, Asimaki A et al. Cardiac sarcoidosis with severe involvement of the right ventricle: a case report. *Autops Case Rep.* 2015; 5 (4): 53-63.
5. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B et al. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients (for the Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS). *N Engl J Med.* 1998; 339: 1093-1099.
6. Munch A, Sundboll J, Hoyer S et al. Acute Myocarditis in a Patient with Newly Diagnosed Granulomatosis with Polyangiitis. *Case Rep Cardiol.* 2015; 134529, doi: 10.1155/2015/134529
7. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute

- (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 690–695.
8. Dominguez F, Kühl U, Pieske B et al. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69 (2): 178–87.
 9. Lurz P, Luecke C, Eitel I et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (15): 1800–1811.
 10. Farber JM. Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes. *Journal of Leukocyte Biology.* 1997; 61 (3): 246–257.
 11. Morales J, Homey B, Vicari AP et al. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96 (25): 14470–14475.
 12. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H et al. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12: 53–72.
 13. Tanaka T, Morita E, Mihara S et al. Identification of leukemia inhibitory factor as a potent mast cell growth-enhancing factor produced by mouse keratinocyte cell line, KCMH-1. *Arch Dermatol Res.* 2001; 293 (1–2): 18–25.
 14. Lavich TR, de Azeredo SR, Farias-Filho FA et al. Neutrophil infiltration is implicated in the sustained thermal hyperalgesic response evoked by allergen provocation in actively sensitized rats. *Pain.* 2006; 125: 180–187.
 15. Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA et al. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther.* 2006; 112: 116–138.
 16. Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells increase in tissues of neonatal rats injected with the nerve growth factor. *Brain Res.* 1977; 133 (2): 358–366.
 17. Kakurai M, Monteforte R, Suto H et al. Mast Cell-Derived Tumor Necrosis Factor Can Promote Nerve Fiber Elongation in the Skin during Contact Hypersensitivity in Mice. *Am J Pathol.* 2006; 169: 1713–1721.
 18. Wiener Z, Pocza P, Racz M et al. IL-18 induces a marked gene expression profile change and increased Ccl1 (I-309) production in mouse mucosal mast cell homologs. *International Immunology.* 2008; 20 (12): 1565–1573.
 19. Yoshimoto T, Nakanishi K. Roles of IL-18 in basophils and mast cells. *Allergol Int.* 2006; 55 (2): 105–113.

© И.С. Кулабухова, Л.Н. Елисеева, С.П. Оранский, М.Ш. Хуако, С.В. Бутаева, 2018

УДК 616.441-008.64-07:616.16-008.1-073

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).29-33

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОСОСУДИСТОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

КУЛАБУХОВА ИРИНА СЕРГЕЕВНА, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 8-918-324-07-21, e-mail: irina.kulabuhova@yandex.ru

ЕЛИСЕЕВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 8-918-437-59-23, e-mail: yeliseyeva@mail.ru

ОРАНСКИЙ СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 8-918-367-10-67, e-mail: s_oransky@inbox.ru

ХУАКО МАРИЕТ ШХАМБАЕВНА, канд. мед. наук, врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 Минздрава Краснодарского края, Россия, 350063, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, тел. 8-918-440-84-03, e-mail: mariiet@yandex.ru

БУТАЕВА СВЕТЛАНА ВАСИЛЬЕВНА, зав. эндокринологическим отделением ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 Минздрава Краснодарского края, Россия, 350063, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, тел. 8-918-464-93-49, e-mail: sv_butaeva@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — сравнительная оценка изменений микрососудистого статуса у пациентов с компенсированным и декомпенсированным первичным гипотиреозом. **Материал и методы.** В исследовании включены 53 пациента с первичным гипотиреозом (15 — с компенсированным, 38 — с декомпенсированным), 20 практически здоровых лиц составили контрольную группу. Оценка состояния микрососудистого статуса производили методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия). **Результаты их обсуждения.** Установлено уменьшение ключевого интегрального показателя микроциркуляции у пациентов обеих групп. Амплитудные параметры кровотока (A_v , ALF, ACF, AHF), а также показатели миогенного и нейрогенного тонуса и внутрисосудистого сопротивления демонстрировали преобладание вазоспастических реакций. Получена достоверная зависимость между значениями регистрируемых показателей микроциркуляторного русла и состоянием компенсации тиреоидного статуса. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных в стадии декомпенсации. У пациентов в стадии компенсации изменения периферического кровотока являются менее выраженными, но не достигают значений контроля. **Выводы.** У пациентов с первичным гипотиреозом установлены нарушения микрососудистого статуса с преобладанием вазоспастических реакций, более выраженные при декомпенсированном состоянии, которые полностью не устраняются на фоне адекватной терапии L-тироксином.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, микроциркуляция, микрососудистый статус.

Для ссылки: Изменения микрососудистого статуса у пациентов с первичным гипотиреозом / И.С. Кулабухова, Л.Н. Елисеева, С.П. Оранский [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С. 29—33. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).29—33.

MICROVASCULAR STATUS CHANGES IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM

KULABUKHOVA IRINA S., assistant of professor of the Department of internal medicine of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. 8-918-324-07-21, e-mail: irina.kulabuhova@yandex.ru

ELISEYEVA LUDMILA N., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. 8-918-437-59-23, e-mail: yeliseyeva@mail.ru

ORANSKIY SERGEY P., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. 8-918-367-10-67, e-mail: s_oransky@inbox.ru

KHUAKO MARIETT SH., C. Med. Sci., physician of the Department of clinical ultrasound of Kuban Regional Hospital № 1, Russia, 350000, Krasnodar, 1 May str., 167, tel. 8-918-440-84-03, e-mail: mariiet@yandex.ru

BUTAeva SVETLANA V., Head of the Department of endocrinology of Kuban Regional Hospital № 1, Russia, 350000, Krasnodar, 1 May str., 167, tel. 8-918-464-93-49, e-mail: sv_butaeva@yandex.ru

Abstract. Aim. The changes in microvascular status in patients with compensated and decompensated primary hypothyroidism have been compared. **Material and methods.** The study included 53 patients with primary hypothyroidism (15 — with compensation and 38 — with decompensation). 20 healthy persons have been enrolled into control group. Microvascular status assessment was performed with laser Doppler flowmetry using LAKK-01 laser capillary blood flow analyzer (LAZMA, Russia). **Results and discussion.** The decrease of the key integral microcirculation index in patients from both groups was established. Blood flow amplitude parameters (A_a , ALF, ACF, AHF) as well as myogenic and neurogenic tone and intravascular resistance indicators demonstrated vasospastic reaction predominance. Reliable relationship between the recorded values of microcirculatory bed parameters and the state of thyroid status compensation was obtained. The most pronounced changes were noted in patients at the stage of decompensation. The changes in peripheral blood flow are less pronounced in patients at the stage of compensation, but they do not reach control values. **Conclusion.** There are micro-vascular status violations in patients with primary hypothyroidism with predominant vasospastic reactions more pronounced at decompensated hypothyroidism, which are not completely eliminated against the background of adequate therapy with L-thyroxine.

Key words: primary hypothyroidism, microcirculation, microvascular status.

For reference: Kulabuhova IS, Yeliseyeva LN, Oranskiy SP, Khuako MS, Butaeva SV. Microvascular status changes in patients with primary hypothyroidism. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 29-33. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).29-33.

Гипотиреоз — одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, вызванное дефицитом тиреоидных гормонов или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне [1]. Общая распространенность гипотиреоза достигает 3,7% во всей популяции [2]. Частота первичного манифестного гипотиреоза составляет 0,2—2%, достигая у женщин старшей возрастной группы 21% [3]. Известно, что наличие гипотиреоза существенно увеличивает риск сердечно-сосудистой патологии, в том числе атеросклероза и артериальной гипертензии [4, 5, 6]. В настоящее время достаточно хорошо изучены основные механизмы влияния тиреоидных гормонов на миокард [6, 7], но их периферические сосудистые эффекты до сих пор оценивались недостаточно. Известно, что у пациентов с гипотиреозом наблюдается нарушение потокопосредованной вазодилатации, которая рассматривается как инструментальный маркер эндотелиальной дисфункции [8], при этом в большинстве исследований оценивался кровоток по крупным сосудам [9], а на уровне микроциркуляторного русла исследования не проводились. Оценка микрососудистого статуса путем исследования кожной микроциркуляции является достаточно информативной [10]. Данные о микрососудистом статусе *in vivo* у пациентов с первичным гипотиреозом представлены единичными работами [11, 12], а сравнительного исследования изменений микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами компенсации тиреоидного статуса практически не проводилось. В то же время существует метод лазерной доплеровской флоуметрии — удобное, экономически не затратное, информативное исследование.

Цель исследования — сравнительная оценка изменений микрососудистого статуса у больных гипотиреозом на фоне компенсации и декомпенсации тиреоидной функции.

Материал и методы. Исследование проводилось на клинической базе эндокринологического отделения ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края. В исследовании включено 53 пациента с первичным гипотиреозом. В первую группу вошли больные с компенсированным гипотиреозом (15 пациентов), во вторую — с декомпенсированным (38 больных). Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. Группы были сравнимы по возрастно-половым параметрам. Оценка микрососудистого статуса проводилась методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием аппарата ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия) по общепринятой методике [13]. В ходе исследования регистрировали параметры базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ), характеризующий средний уровень гемоперфузии за единицу времени в единице объема ткани; СКО ПМ (пф.ед.) — среднее квадратическое отклонение, отражающее средние колебания перфузии; KV (%) = СКО/ПМ — коэффициент вариации, свидетельствующий о вазомоторной активности сосудов. Параллельно оценивали амплитудные показатели ритмов колебаний кровотока (A_a — эндотелиальное, ALF — вазомоторное, ACF — кардиальное, AHF — парасимпатическое звено модуляции кровотока), отражающие активные и пассивные механизмы микроциркуляции. Также определяли состояние сосудистого тонуса: миогенный тонус (MT), нейтро-

генный тонус (НТ), сосудистое сопротивление (СС), резервный капиллярный кровоток (РКК). Статистический анализ полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов. Согласно существующим рекомендациям для интерпретации данных медико-биологических исследований статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные по демографической и клинико-лабораторной характеристике групп пациентов, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*.

Таблица 1

Демографическая и клинико-лабораторная характеристика групп, включенных в исследование

Показатель	Контроль (n=20)	Компенсированный гипотиреоз (n=15)	Декомпенсированный гипотиреоз (n=38)
Возраст, лет	43,01±9,87	44,05±9,11	42,01±11,05
Пол:			
мужчины	7 (35%)	5 (33%)	9 (24%)
женщины	13 (65%)	10 (67%)	29 (76%)
Стаж патологии, мес	—	50,09±17,11	47,06±16,13
ТТГ, мкМЕ/л	2,20±0,43	3,27±1,21	21,61±41,98
сТ3, пмоль/л	5,81±1,62	5,06±1,21	2,64±0,58
сТ4, пмоль/л	16,33±2,11	14,19±2,07	7,45±2,04

Таким образом, анализируемые группы были сопоставимы по возрасту, стажу заболевания. В *табл. 2* представлены полученные данные по па-

раметрам периферического кровотока в группах пациентов, включенных в исследование.

В группе больных с декомпенсированным гипотиреозом выявлено достоверное снижение значения ПМ по сравнению с контролем на 13,69% ($p=0,010366$). У пациентов в компенсированном состоянии параметр снижался на 7,1%, что статистически недостоверно. Уменьшение показателя микроциркуляции свидетельствует о снижении перфузии за счет спазма приносящих сосудов. В условиях декомпенсированного гипотиреоза по сравнению с контрольной группой наблюдалось понижение значения СКО на 74,32% ($p=0,000001$). У больных в стадии компенсации данный параметр снижался на 52,7%, что является статистически незначимым. Снижение среднего квадратического отклонения обусловлено уменьшением сердечных и дыхательных ритмов и демонстрирует ухудшение состояния микроциркуляции. Показатель KV по сравнению с группой здоровых оказался ниже в стадии компенсации на 43,75% ($p=0,043906$), у пациентов с декомпенсацией — на 69% ($p=0,000000$). Этот факт свидетельствует о снижении напряженности функционирования механизмов регуляции микроциркуляции, что может отражать угнетение вазомоторной активности микрососудов [13].

Параметры ПМ, СКО, KV отражают общую оценку состояния микроциркуляторного русла. Более детальный анализ функционирования механизмов контроля перфузии проводится при исследовании структуры ритмов колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах. Показатели амплитудно-частотного анализа свидетельствовали о

Таблица 2

Параметры периферического кровотока у пациентов с гипотиреозом

Показатель	Группы обследованных (медиана, верхняя, нижняя квантили)			p	p ₁	p ₂
	Контроль (n=20)	Компенсированный гипотиреоз (n=15)	Декомпенсированный гипотиреоз (n=38)			
ПМ, пф. ед.	4,53 (4,12—4,81)	4,21 (4,10—4,29)	3,91 (3,33—4,20)*	1,000000	0,010366	1,000000
СКО, пф. ед.	0,74 (0,62—0,94)	0,35 (0,21—0,44)	0,19 (0,14—0,23)*	0,243712	0,000001	0,143122
KV, %	14,97 (14,17—21,00)	8,42 (5,40—11,06)*	4,64 (3,97—5,45)*	0,043906	0,000000	0,322357
A _c	0,21 (0,15—0,27)	0,31 (0,25—0,46)*	0,55 (0,37—0,69)*	0,048376	0,000000	0,393932
ALF	1,14 (0,81—1,19)	0,80 (0,77—0,93)	0,47 (0,35—0,53)* \diamond	1,000000	0,000001	0,003444
ACF	0,51 (0,33—0,59)	0,20 (0,15—0,24)*	0,13 (0,09—0,16)*	0,003392	0,000000	1,000000
AHF	0,34 (0,25—0,40)	0,25 (0,19—0,30)	0,20 (0,11—0,26)*	0,104128	0,000157	1,000000
MT, отн. ед.	23,20 (21,07—24,57)	21,10 (19,04—21,98)	12,13 (9,71—14,05)* \diamond	0,348911	0,000000	0,000000
НТ, отн. ед.	0,66 (0,54—0,9)	0,34 (0,23—0,45)*	0,44 (0,35—0,48)*	0,000270	0,000373	1,000000
СС	10,55 (8,71—12,11)	4,01 (3,40—6,03)*	2,87 (2,17—4,11)*	0,000000	0,000000	1,000000
РКК, %	239,70 (240,12—266,85)	290,51 (264,05—310,70)	351,81 (319,07—360,94)* \diamond	0,309080	0,000000	0,015991

Примечание: p — достоверность различий (критерий Краскела — Уоллиса, Вилкоксона);

p — сравнение контроля и больных гипотиреозом в компенсированном состоянии, *достоверность различий $< 0,05$;

p₁ — сравнение контроля и больных гипотиреозом в декомпенсированном состоянии, *достоверность различий $< 0,05$;

p₂ — сравнение больных гипотиреозом в компенсированном и декомпенсированном состоянии, \diamond достоверность различий $< 0,05$.

значимом снижении в группе пациентов с гипотиреозом по сравнению с группой контроля параметра ALF (показатель, отражающий тонус прекапиллярного сегмента микрососудистого русла). Значение ALF регистрировалось на достоверно более низком уровне у больных с декомпенсированным гипотиреозом, снижение на 58,77% ($p=0,000001$). При сравнении внутри группы параметр значимо ниже в стадии декомпенсации на 41,25% ($p=0,003444$). Уменьшение вазомоторных амплитуд вызывает увеличение периферического сопротивления и снижение нутритивного кровотока. Определено достоверное снижение ACF у пациентов с компенсированным гипотиреозом на 60,78% ($p=0,003392$) и на 74,51% ($p=0,000000$) с декомпенсированным по сравнению с группой контроля. Показатель ANF оказался значимо ниже по сравнению с группой здоровых на 41,18% ($p=0,000157$) в стадии декомпенсации. При этом снижение амплитуды пульсовой волны, возможно, отражает уменьшение притока артериальной крови в микроциркуляторное русло. Уменьшение амплитуды дыхательной волны указывает на проявление застойных явлений в веноулярном звене микроциркуляции. Установлено достоверное повышение параметра A_0 у больных с компенсированным гипотиреозом в 1,5 раза ($p=0,048376$) и в 2,6 раза ($p=0,000000$) с декомпенсированным по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о повышенном тоне микрососудов прекапиллярного сегмента. Показатель миогенного тонуса был значимо ниже у больных в стадии декомпенсации на 47,72% ($p=0,000000$) по сравнению с контролем. При анализе внутри группы параметр оказался ниже у пациентов в декомпенсированном состоянии на 42,51% ($p=0,000000$). Миогенный тонус снижался вследствие повышенного влияния сенсорных нейропептидов вазодилататоров на синаптические механизмы [13]. Показатель МТ отражает повышение мышечного сопротивления прекапилляров. Также достоверно определялось снижение показателя нейрогенного тонуса на 33,3% ($p=0,000270$) у больных в стадии компенсации и на 48,5% ($p=0,000373$) — в стадии декомпенсации по сравнению с контрольной группой. Природа нейрогенного тонуса связана с активностью α -адренорецепторов гладкомышечных клеток. В результате возрастает активность сенсорных нейропептидов вазодилататоров. Последние оказывают пресинаптическое торможение симпатической активности, снижая нейрогенный тонус [1]. Таким образом, понижение НТ отражает понижение симпатических влияний и уменьшение жесткости сосудистой стенки. Параметр СС был значимо снижен на 61,99% ($p=0,000000$) у пациентов с компенсированным гипотиреозом и на 72,8% ($p=0,000000$) — с декомпенсированным по сравнению со здоровыми. Резерв капиллярного кровотока был достоверно повышен у больных с первичным гипотиреозом в стадии декомпенсации на 46,77% ($p=0,015991$) по сравнению с компенсированным гипотиреозом и на 21,1% ($p=0,000000$) при сравнении с группой контроля, что свидетельствует о наличии спазма приносящих микрососудов.

Выводы:

1. На микроциркуляторном уровне у пациентов с гипотиреозом определена тенденция к уменьше-

нию тканевой перфузии, снижению вариабельности микрогемодинамики, что обусловлено депрессией ритмов кровотока, характеризующих нейрогенный и миогенный тонус; тенденция к понижению уровня модуляции тканевого кровотока, что свидетельствует о наличии у данных больных спастического типа микрогемодинамики.

2. Имеются статистические различия между группами компенсированного и декомпенсированного гипотиреоза с улучшением показателей микрогемодинамики в группе пациентов с компенсированным состоянием. Однако достижение компенсации тиреоидного статуса не сопровождается полной нормализацией состояния периферического кровотока до значений контрольной группы, что предполагает поиск дополнительных терапевтических воздействий на периферическое звено кровообращения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Almandoz, J.P.* Hypothyroidism: Etiology, diagnosis, and management / J.P. Almandoz, H. Gharib // *Med. Clin. North Am.* — 2012. — Vol. 96. — P.203—221.
2. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999—2002) / Y. Aoki, R.M. Belin, R. Clickner [et al.] // *Thyroid.* — 2007. — Vol. 17. — P.1211—1223.
3. *Абдулхабирова, Ф.М.* Современные методы диагностики и лечения гипотиреоза / Ф.М. Абдулхабирова, М.Б. Бабарина // *Трудный пациент.* — 2014. — Т. 12, № 7. — С.42—48.
4. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study / E. Piantanida, D. Gallo, G. Veronesi [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* — 2016. — Vol. 39 (10). — P.1131—1138.
5. *Cappola, A.R.* Hypothyroidism and atherosclerosis / A.R. Cappola, P.W. Ladenson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P.2438—2444.
6. *Polikar, R.* The thyroid and the heart / R. Polikar, A.G. Burger, U. Scherrer // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87. — P.1435—1441.
7. Структурно-функциональные особенности центральной и почечной гемодинамики в зависимости от состояния функции щитовидной железы у больных с артериальной гипертензией / Н.В. Солдатенко, Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 2012. — № 4. — С.100—104.
8. *Clausen, P.* Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine / P. Clausen, H. Mersebach, B. Nielsen // *Clin. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 70. — P.932—937.
9. *Lekakis, J.* Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values / J. Lekakis, C. Papamichael, M. Alevizaki // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7. — P.411—414.

- Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans / J.-L. Cracowski, C.T. Minson, M. Salvat-Melis [et al.] // Trends Pharmacol. — 2006. — Vol. 27. — P.503–508.
- Skin microvascular reactivity in patients with hypothyroidism / A. Mihor, M. Gergar, S. Gaberšček [et al.] // Clinical Hemorheology and Microcirculation. — 2016. — Vol. 64. — P.105–114.
- Holowatz, L.A. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / L.A. Holowatz, C.S. Thompson-Torgerson, W.L. Kenney // J. Appl. Physiol. — 2008. — Vol. 105. — P.370–372.
- Крупаткин, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. — М.: Медицина, 2005. — 125 с.
- Polikar R, Burger AG, Scherrer U. The thyroid and the heart. Circulation. 1993; 87: 1435–1441.
- Soldatenko NV, Eliseeva LN, Zhdamarova OI, Kulabuhova IS, Shejh-Zade JR. Strukturno-funkcional'nye osobennosti central'noj i pochechnoj gemodinamiki v zavisimosti ot sostojanija funkcii shhitovidnoj zhelezy u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej [Structural and functional features of central and renal haemodynamics depending on condition of thyroid function in patients with arterial hypertension]. Kubanskiy nauchnyi medicinskiy vestnik [Kuban scientific medicine bulletin]. 2012; 4: 100-104.
- Clausen P, Mersebach H, Nielsen B. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. Clin Endocrinol. 2009; 70: 932-937.
- Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. Thyroid. 1997; 7: 411-414.
- Cracowski J-L, Minson CT, Salvat-Melis M, et al. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. Trends Pharmacol. 2006; 27: 503–508.
- Mihor A, Gergar M, Gaberšček S, et al. Skin microvascular reactivity in patients with hypothyroidism. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2016; 64: 105–114.
- Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. J Appl Physiol. 2008; 105: 370–372.
- Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi: rukovodstvo dlja vrachej [Laser Doppler flowmetry: manual for physicians: monograph]. Moskva: «Medicina» [Moscow: «Medicine»]. 2005; 125.

REFERENCES

- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, diagnosis, and management. Med Clin North Am. 2012; 96: 203-221.
- Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). Thyroid. 2007; 17: 1211–1223.
- Abdulhabirova FM, Babarina MB. Sovremennye metody diagnostiki i lechenija gipotireoza [Modern methods of diagnostic of hypothyroidism]. Trudnyj pacient [Difficult patient]. 2014; 12 (7): 42-48.
- Piantanida D, Gallo G, Veronesi G. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study. J Endocrinol. Invest. 2016; 39 (10): 1131-1138.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 2438–2444.

© З.М. Низамходжаев, Р.Е. Лигай, Д.Б. Шагазатов, Ж.А. Хаджибаев, А.О. Цой, Э.И. Нигматуллин, 2018

УДК [616.329-007.271-02:616.329-001.37]-089.844-06

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).33-38

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОСТОЖОГОВЫМИ РУБЦОВЫМИ СТРИКТУРАМИ ПИЩЕВОДА

НИЗАМХОДЖАЕВ ЗАЙНИДДИН МАХАМАТОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения хирургии пищевода и желудка АО «РЦЦХ им. академика В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, тел. +998-90-348 64 57, e-mail: docligay73@rambler.ru

ЛИГАЙ РУСЛАН ЕФИМОВИЧ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии пищевода и желудка АО «РЦЦХ им. академика В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, тел. +998-90-348-64-57, e-mail: docligay73@rambler.ru

ШАГАЗАТОВ ДОНИЯР БАХТИЯРОВИЧ, канд. мед. наук, врач-ординатор АО «РЦЦХ им. академика В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, тел. +998-71-277-26-80

ХАДЖИБАЕВ ЖАМШИД АБДУАЗИМОВИЧ, младший научный сотрудник отделения хирургии пищевода и желудка АО «РЦЦХ им. академика В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, тел. +998-90-348-64-57

ЦОЙ АЛЕКСЕЙ ОЛЕГОВИЧ, младший научный сотрудник отделения хирургии пищевода и желудка АО «РЦЦХ им. академика В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, тел. +998-90-348-64-57, e-mail: alexey_tsoy@mail.ru

НИГМАТУЛЛИН ЭЛЬНАР ИЛЬДАРОВИЧ, резидент магистратуры третьего года обучения Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, Ташкент, тел. +998-90-372-24-77, e-mail: etoyaek@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить результаты хирургического лечения у больных с постожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода. **Материал и методы.** В отделении хирургии пищевода и желудка АО «РЦЦХ им. академика В. Вахидова» за период с 1991 по 2015 г. выполнено 150 реконструктивных операций на пищеводе у больных с постожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода. Мужчин было 51 (34%) человек, женщин — 99 (66%), возраст больных составил от 14 до 68 лет. Характер химических реагентов был следующим: уксусная эссенция — у 105 (70%), щелочь — у 20 (13,3%), концентрированный раствор марганцовки — у 1 (0,7%), серная кислота — у 14 (9,3%), соляная кислота — у 2 (1,3%) и неизвестный химический реагент — у 8 (5,3%) больных. Распределение по количеству постожоговых рубцовых стриктур пищевода: единичная стриктура — у 25 (16,7%) и множественное поражение — у 125 (83,3%) больных. **Результаты и их обсуждение.** В статье представлен

24-летний опыт хирургического лечения 150 больных с постожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода. Рассмотрены показания к различным вариантам реконструктивных операций — экстирпация пищевода и шунтирующие вмешательства. Изучены основные группы послеоперационных осложнений после операций на пищеводе, которые разделяли на специфические, бронхолегочные, гнойно-воспалительные, тромбоземболические и кровотечения. Определены частота и причины летальных исходов после реконструктивных операций на пищеводе у больных с постожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода. **Выводы.** Выбор способа хирургического лечения больных с постожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода должен быть индивидуальным. Наиболее грозными послеоперационными осложнениями остаются специфические, которые непосредственно связаны с техникой вмешательства. Основными причинами летальных исходов являются специфические и бронхолегочные осложнения.

Ключевые слова: хирургическое лечение, эзофагоколопластика, дисфагия, химический ожог, рубцовая стриктура.

Для ссылки: Результаты реконструктивно-восстановительных операций у больных с постожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода / З.М. Низамходжаев, Р.Е. Лигай, Д.Б. Шагазатов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.33—38. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1). 33—38.

RESULTS OF RECONSTRUCTIVE SURGERY IN PATIENTS WITH POST-BURN SCAR ESOPHAGEAL STRICTURES

NIZAMKHODZHAEV ZAYNIDDIN M., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of surgery of the esophagus and stomach, Academician V. Vakhidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-348-64-57, e-mail: docligay73@rambler.ru

LIGAY RUSLAN E., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of surgery of the esophagus and stomach, Academician V. Vakhidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-348-64-57, e-mail: docligay73@rambler.ru

SHAGAZATOV DANIYAR B., C. Med. Sci., resident physician, Academician V. Vahidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-71-277-26-80

KHADZHIBAEV ZHAMSHID A., junior researcher of the Department of surgery of the esophagus and stomach, Academician V. Vakhidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-348-64-57

TSOY ALEXEY O., junior researcher of the Department of surgery of the esophagus and stomach, Academician V. Vakhidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-348-64-57, e-mail: alexey_tsoy@mail.ru

NIGMATULLIN ELNAR I., 3rd year student of master program of Tashkent Medical Academy, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-372-24-77, e-mail: etoyaek@mail.ru

Abstract. Aim. The results of surgical treatment in patients with post-burn cicatricial strictures of the esophagus have been studied. **Material and methods.** 150 reconstructive surgeries on esophagus in patients with post-burn scarring stricture of the esophagus have been performed in the department of surgery of the esophagus and stomach at RSCS named after Academician V. Vahidov for the period from 1991 to 2015. 51 patients were men (34%), 99 — women (66%) aged 14 to 68 years. The chemicals used were following: vinegar essence — in 105 patients (70%), alkali — in 20 (13,3%), concentrated potassium permanganate solution — in 1 (0,7%), sulfuric acid — in 14 (9,3%), hydrochloric acid — in 2 (1,3%) and unidentified chemical reagent — in 8 (5,3%) patients. Post-burn scarring stricture of the esophagus number distribution was following: single stricture — 25 patients (16,7%) and multiple lesions — 125 (83,3%) patients. **Results and discussion.** The article presents 24-year experience of surgical treatment of 150 patients with post-burn cicatricial strictures of the esophagus. The indications for various embodiments of reconstructive surgeries, such as: extirpation of esophagus and shunt intervention, have been considered. We have studied the main groups of postsurgical complications after the surgeries on the esophagus, divided into specific, bronchopulmonary, purulent inflammation, thromboembolic and bleeding. The frequency and causes of death after the reconstructive surgeries on the esophagus in patients with post-burn scarring stricture of the esophagus have been determined. **Conclusion.** The choice of surgical treatment of the post-burn cicatricial strictures of the esophagus has to be individual. The most serious postsurgical complications are specific and directly related to technique of intervention. The main causes of death are specific and bronchopulmonary complications.

Key words: surgical treatment, esophagocoloplasty, dysphagia, chemical burns, scar stricture.

For reference: Nizamkhodzhaev ZM, Ligay RE., Shagazatov DB., Khadzhibaev Zha., Tsoy AO., Nigmatullin EI. Results of reconstructive surgery in patients with post-burn scar esophageal strictures. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 33-38. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).33-38.

Актуальность. Вопросы хирургического лечения постожоговых рубцовых стриктур пищевода (ПРСП) далеки от своего окончательного разрешения и требуют проведения дальнейших научных изысканий. Актуальными проблемами остаются создание единого алгоритма лечения постожоговых стриктур пищевода и стандартизация хирургической тактики с целью своевременного выбора радикального способа реконструкции пищевода [1—4].

При создании искусственного пищевода выбор трансплантата во многом зависит от функциональной значимости органа, особенностей его кровоснабжения, от принятой в каждой клинике методики и опыта хирурга [2, 3, 5—8].

В настоящее время для создания искусственного пищевода применяют различные отделы толстой кишки в изо- или антиперистальтической позиции [1, 2]. Выбор сегмента толстой кишки для эзофагопластики и расположение трансплантата остаются предметом непрекращающихся дискуссий. Левая половина толстой кишки обладает многими преимуществами: она длиннее правой, меньше по диаметру, ее роль в пищеварении не так велика и самое главное — это особенности кровоснабжения. Артерии и вены левой половины толстой кишки имеют магистральный тип строения, что позволяет в большинстве случаев сформировать трансплантат любой необходимой длины с адекватным кровоснабжением, в то время

как артерии и вены правой половины толстой кишки часто имеют вид многочисленных петель, что препятствует формированию достаточно длинного трансплантата, способствуя его ишемии. Наиболее оптимальным способом проведения трансплантата на шею остается ретростернальный путь, который короче антеторакального и имеет несомненные косметические преимущества по сравнению с подкожным расположением [1, 2, 6, 8].

Таким образом, целесообразность использования того или иного сегмента толстой кишки для эзофагофарингопластики в изо- или антиперистальтическом положении решается строго индивидуально и зависит, главным образом, от особенностей кровоснабжения толстой кишки. Необходимо учитывать, что при сочетанном рубцовом поражении пищевода и глотки для выполнения фарингоколоэзофагопластики необходим трансплантат несколько большей длины [1, 2, 5, 6, 9].

Цель — изучить результаты хирургического лечения у больных с постожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода.

Материал и методы. В отделении хирургии пищевода и желудка АО «РЦЦХ им. академика В. Вахидова» за период с 1991 по 2015 г. выполнено 150 реконструктивных операций на пищеводе у больных с ПРСП. Мужчин было 51 (34%) человек, женщин — 99 (66%), возраст больных составил от 14 до 68 лет.

Характер химических реагентов был следующим: уксусная эссенция — у 105 (70%), щелочь — у 20 (13,3%), концентрированный раствор марганцовки — у 1 (0,7%), серная кислота — у 14 (9,3%), соляная кислота — у 2 (1,3%) и неизвестный химический реагент — у 8 (5,3%) больных.

Распределение по полу и причинам ожога пищевода представлено в *табл. 1*, при этом у женщин основной причиной являлись суицидальные попытки — 65 (65,6%) случаев, а у мужчин — случайный прием реагента — 38 (74,5%).

Распределение больных по времени с момента ожога: до 3 мес — у 6 (4%), 1—6 мес — у 39 (26%), до 1 года — у 49 (32,7%), 1—5 лет — у 38 (25,3%), свыше 5 лет — у 18 (12%) пациентов.

Протяженность ПРСП была следующей: короткая стриктура (до 3 см) — у 1 (0,7%) пациента, протяженная (4—9 см) — у 11 (7,3%), субтотальная (10—15 см) — у 66 (44%) и тотальная (свыше 15 см) — у 61 (40,7%).

Под характером хода рубцовой стриктуры в большей степени понимают особенности извитости суженного участка пищевода. Причем нередко именно извитость просвета суженного участка пищевода является причиной неудовлетворительных резуль-

татов бужирования пищевода и одним из показаний к наложению гастростомы или реконструктивным операциям. Распределение по характеру рубцовой стриктуры: прямая стриктура наблюдалась у 18 (12%) пациентов, извитая стриктура — у 124 (82,7%) и полная облитерация — у 8 (5,3%). Особую сложность представляет облитерация просвета стриктуры, когда попытки проведения струны или бужа очень опасны в плане возможной перфорации пищевода.

Распределение по количеству ПРСП: единичная стриктура — у 25 (16,7%) больных и множественное поражение — у 125 (83,3%) больных. Под количеством стриктур понимают наличие нескольких мест сужения, соответственно имеется несколько супрастенотических расширений, что наиболее часто представляет определенные трудности при проведении струны, а также повышает риск возникновения ятрогенного повреждения.

Результаты и их обсуждение. Показания к реконструктивно-восстановительным операциям на пищеводе при его рубцовых поражениях были следующие:

1. Невозможность бужирования — 117 (78%) больных. В основном это были пациенты с субтотальными и тотальными стриктурами с извитым ходом, что обуславливает чрезвычайно высокий риск ятрогенной перфорации пищевода струной или бужом.

2. Неэффективность и частое рецидивирование после бужирования — 16 (10,7%) больных. В данном случае не удалось расширить стриктуру до бужа № 30, которое не может восстановить адекватный прием пищи, либо наступает частый рецидив стриктуры в сроках менее 3 мес.

3. Обоснованное подозрение на малигнизацию рубцовой стриктуры — 8 (5,3%) пациентов. Все эти пациенты были с так называемыми «застарелыми» ожогами, которые длительное время получали профилактические курсы бужирования.

4. Травматическое повреждение пищевода в анамнезе во время эндоскопического исследования или бужирования, которое потребовало хирургического вмешательства — 9 (6%) больных. Данные пациенты были с субтотальными или тотальными извитыми стриктурами, что повышает риск повторной перфорации.

Ограничение показаний к экстирпации пищевода у больных с ПРСП определялись несколькими факторами:

- экстирпация пищевода по сравнению с шунтирующей колопластикой является более травматичной операцией, так как приходится удалять пищевод из средостения, при этом всегда выражен «перипроцесс» за счет перизофагита, что создает

Таблица 1

Распределение больных по причинам ожога пищевода

Пол	Причины ожога						Всего	
	Суицид		Случайно		Алкогольное опьянение			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Мужчины	5	9,8	38	74,5	8	15,6	51	34
Женщины	65	65,6	34	34,3	—	—	99	66
Всего	71	47,3	72	48	8	5,3	150	100

дополнительные технические трудности мобилизации пищевода;

- не всегда возможно использовать желудок для пластического материала, так как ранее наложена гастростома с захватом большой кривизны, имеется сочетанное поражение желудка, когда возникает необходимость в резекции желудка.

Характер хирургических вмешательств у 150 больных с ПРСП был следующим:

1. Экстирпация пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой — 8 больных.
2. Экстирпация пищевода с одномоментной эзофагоколопластикой — 3 больных.
3. Шунтирующая колоэзофагопластика — 116 больных.
4. Шунтирующая фарингоколоэзофагопластика — 23 больных.

Экстирпация пищевода у больных с ПРСП выполнена у 11 больных, у всех пациентов операция была одномоментной, т.е. после удаления пищевода удалось сформировать трансплантат и наложен пищеводный анастомоз на шее. Характер использованного хирургического доступа был однотипный — абдомино-цервикальный, путь проведения трансплантата — заднемедиастинальный. После экстирпации пищевода в 3 случаях выполнена колопластика, а в качестве трансплантата использована часть толстой кишки, у 8 пациентов — гастропластика с использованием изоперистальтической желудочной трубки из большой кривизны желудка. Несмотря на то что у 3 пациентов из 8 ранее была наложена гастростома с целью предоперационной подготовки, удалось сформировать желудочный трансплантат.

Причины использования в качестве трансплантата толстой кишки у 3 пациентов после экстирпации пищевода были следующие:

- резекция желудка в анамнезе по поводу язвенной болезни желудка — у 1 больного;
- гигантская хроническая язва антрального отдела желудка, в связи с чем выполнена симультанная резекция 1/2 желудка по Бильрот I — у 1 больного;
- неадекватно наложенная ранее гастростома, которая не позволила использовать большую кривизну желудка — у 1 больного.

У пациентов, которым выполнена экстирпация пищевода, в 3 (27,3%) случаях подтверждена малигнизация рубцовой стриктуры в плоскоклеточный рак, а у 5 (45,5%) больных были так называемые «застарелые» ожоги, при этом нельзя было исключить малигнизацию стриктуры.

Толстая кишка в качестве трансплантата использована в 142 случаях: у 3 — после экстирпации пищевода, у 116 — при шунтирующей колопластике и у 23 — при шунтирующей фарингоколоэзофагопластике, когда диагностируется сочетанное сужение пищевода и глотки, так называемые «высокие» стриктуры. Нами использованы следующие варианты формирования колотрансплантата:

- левая половина толстой кишки с частью поперечно-ободочной кишки на левой ободочной артерии в изоперистальтическом направлении — у 84 (51,2%) больных;

- поперечно-ободочная кишка с частью левой половины толстой кишки на левой ободочной артерии в изоперистальтическом направлении — у 32 (22,5%) больных;

- поперечно-ободочная кишка с частью правой половины толстой кишки на средней ободочной артерии в изоперистальтическом направлении — у 7 (4,9%) больных;

- правая половина толстой кишки с терминальным отделом тонкой кишки на средней ободочной артерии в изоперистальтическом направлении — у 3 (2,1%) больных;

- поперечно-ободочная кишка с частью левой половины толстой кишки на средней ободочной артерии в антиперистальтическом направлении — у 16 (11,3%) больных.

Таким образом, изоперистальтическая пластика пищевода выполнена у 126 (88,7%) больных и антиперистальтическая — у 16 (11,3%) пациентов.

Схема формирования толстокишечного трансплантата из левой половины толстой кишки с частью поперечно-ободочной кишки на левой ободочной артерии в изоперистальтическом направлении представлена на рисунке.

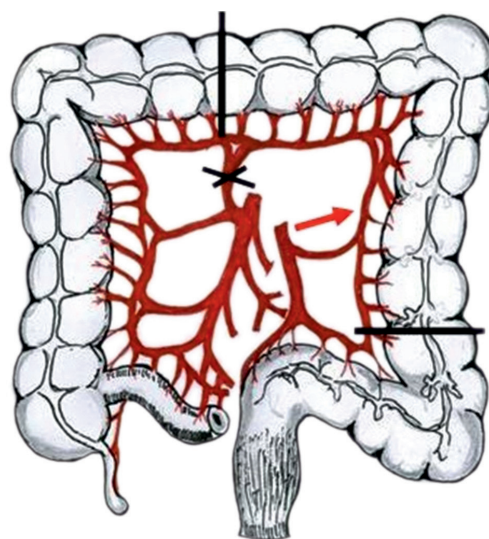


Схема формирования толстокишечного трансплантата

Несмотря на функционально лучшие качества изоперистальтической пластики пищевода, в 16 случаях вынужденно сформирован толстокишечный трансплантат в антиперистальтическом направлении из-за сомнительного кровоснабжения изоперистальтического трансплантата.

У всех 142 пациентов анастомоз был сформирован на шее, при этом у 119 пациентов после формирования трансплантата наложен пищеводно-толстокишечный анастомоз и у 23 больных — глоточно-толстокишечный анастомоз с одномоментной пластикой глотки.

Характер послеоперационных осложнений. В послеоперационном периоде из 150 больных, перенесших реконструктивно-восстановительные операции на пищеводе, у 106 (70,7%) больных осложнений не выявлено, а у 44 (29,3%) пациентов отмечалось одно и более осложнений. Послеопе-

рациональные осложнения мы разделили на несколько групп (табл. 2).

Таблица 2

Характер послеоперационных осложнений

Характер послеоперационных осложнений	Всего (n=150)
Специфические осложнения, чел. (%)	21 (14)
Бронхолегочные осложнения, чел. (%)	32 (21,3)
Гнойно-воспалительные осложнения, чел. (%)	23 (15,3)
Тромбоэмболические осложнения, чел. (%)	6 (4)
Кровотечение, чел. (%)	4 (2,7)

Наибольшее количество послеоперационных осложнений было со стороны дыхательной системы, так называемые бронхолегочные осложнения, которые развились у 32 (21,3%) больных. Следующими по частоте встречаемости были гнойно-воспалительные, к которым относятся нагноение шейной и лапаротомной ран, а также гнойный медиастинит — 23 (18,4%) пациента. Причем гнойно-воспалительные осложнения непосредственно являются следствием специфических осложнений, которые связаны с техникой реконструктивно-восстановительной операции на пищеводе: некроз колотрансплантата, недостаточность пищеводных анастомозов, а также несостоятельность кологастроанастомоза и коло-колоанастомоза — у 21 (14%) больного. Одними из самых грозных осложнений в хирургии пищевода являются кровотечения, которые также непосредственно связаны с другими осложнениями. Так, кровотечение наблюдалось у 4 (2,7%) больных: кровотечение из средостения у 1 больного было следствием тотального некроза колотрансплантата, кровотечение из шейной раны у 3 пациентов наступило в результате аррозии щитовидной артерии на фоне недостаточности эзофагоколоанастомоза.

Летальный исход наступил у 7 больных из 150 операций, что составило 4,7%: у 1 больной — после экстирпации пищевода с гастропластикой, у 1 больной — после фарингоколопластики и у 5 больных — после шунтирующей колоэзофагопластики.

Причинами летальных исходов были:

1. Тотальный некроз колотрансплантата, осложненный продолжающимся гнойным медиастинитом — у 2 больных.

2. Двусторонняя пневмония с развитием острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности — у 2 больных.

3. Абсцедирующая пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности — у 1 больной.

4. Тромбоэмболия легочной артерии с развитием острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности — у 1 больного.

5. Недостаточность коло-колоанастомоза, разлитой каловый перитонит + рецидивирующее кровотечение из щитовидной артерии — у 1 больной.

Выводы:

1. Выбор способа хирургического лечения больных с ПРСП должен быть индивидуальным с учетом общего состояния пациентов, протяженности стриктуры, наличия сочетанного поражения глотки и желудка, а также характера ранее выполненных операций на органах брюшной полости.

2. Экстирпация пищевода имеет ограниченные показания в качестве реконструктивно-восстановительной операции у больных с ПРСП и должна выполняться только по строгом показанию.

3. При колоэзофагопластике необходимо отдавать предпочтение формированию трансплантата из левой половины толстой кишки с частью поперечно-ободочной на питающей левой ободочной артерии.

4. Наиболее грозными послеоперационными осложнениями остаются специфические, которые непосредственно связаны с техникой вмешательства. При этом специфические осложнения являются пусковым механизмом для развития других опасных осложнений.

5. Основными причинами летальных исходов являются специфические и бронхолегочные осложнения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Вопросы диагностики и лечения химических ожогов глотки и пищевода / С.С. Арифов, А.М. Марупов, Ж.К. Уразаева, А.А. Стопницкий // Вестник экстренной медицины. — 2009. — № 2. — С.58—60.
2. Бакиров, А.А. Способы эзофагогастропластик при сочетанных ожоговых стриктурах пищевода и желудка / А.А. Бакиров // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2008. — № 1. — С.12—17.
3. Long term results of esophageal bypass for corrosive strictures without esophageal resection using a modified left colon esophagocoloplasty: a report of 105 consecutive patients from a single unit over 30 years / N. Ananthkrishnan, K. Subbarao, G. Parthasarathy, R. Kalayarasan // Hepatogastroenterology. — 2014. — Vol. 61 (132). — P.1033—1041.
4. Zwischenberger, J. Surgical aspects of esophageal disease: perforation and caustic injury / J. Zwischenberger, C. Savage // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 165, № 8. — P.1037—1040.
5. Современная концепция эндоскопического лечения рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов / Э.А. Годжелло, Ю.И. Галлингер, М.В. Хрусталева [и др.] // Хирургия. — 2013. — № 2. — С.97—104.
6. Джафаров, Ч.М. Хирургическое лечение рубцовой стриктуры пищевода и желудка после химического ожога / Ч.М. Джафаров, Э.Ч. Джафаров // Хирургия. — 2007. — № 1. — С.25—28.
7. Принципы лечения сочетанных постожоговых рубцовых стриктур пищевода и желудка / З.М. Низамходжаев, Р.Е. Лигай, Д.Б. Шагазатов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2012. — Т. 5, вып. 4. — С.662—666.
8. Лечение больных с ожоговой стриктурой пищевода, осложненной свищом / А.Ф. Черноусов, А.И. Черноуков, Ф.А. Черноусов, А.В. Оганесян // Хирургия: научно-практический журнал им. Н.И. Пирогова. — 2005. — № 4. — С.4—8.

9. Зарипов, Л.П. Современные аспекты лечения рубцовых стриктур пищевода / Л.П. Зарипов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия: двухмесячный научно-практический журнал. — 2006. — № 3. — С. 35—39.

REFERENCES

1. Arifov SS, Marupov AM, Urazaeva ZhK, Stopnickij AA. Voprosy diagnostiki i lechenija himicheskikh ozhogov glotki i pishhevoda [The diagnosis and treatment of chemical burns pharynx and esophagus]. Vestnik jekstrennoj mediciny [Journal of Emergency Medicine]. 2009; 2: 58-60.
2. Bakirov AA. Sposoby jezofagogastroplastik pri sochetannyh ozhogovyh strukturah pishhevoda i zheludka [Methods of esophagogastroplasty in combined strictures burn of esophagus and stomach]. Vestnik hirurgicheskoy gastrojenterologii [Journal of Surgical Gastroenterology]. 2008; 1: 12-17.
3. Ananthkrishnan N, Subbarao K, Parthasarathy G, Kalayarasan R. Long term results of esophageal bypass for corrosive strictures without esophageal resection using a modified left colon esophagocoloplasty: a report of 105 consecutive patients from a single unit over 30 years. Hepatogastroenterology. 2014; 61 (132): 1033-1041.
4. Zwischenberger JC. Savage Surgical aspects of esophageal disease: perforation and caustic injury. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 165 (8): 1037-1040.
5. Godzhello JeA, Gallinger Jul, Hrustaleva MV, Evdokimova EV, Hodakovskaja JuA. Sovremennaja koncepcija jendoskopicheskogo lechenija rubcovykh striktur pishhevoda i pishhevodnyh anastomozov [The modern concept of endoscopic treatment of cicatricial esophageal strictures and esophageal anastomosis]. Hirurgija [Surgery]. 2013; 2: 97-104.
6. Dzhafarov ChM, Dzhafarov JeCh. Hirurgicheskoe lechenie rubcовой striktury pishhevoda i zheludka po-sle himicheskogo ozhoga [Surgical treatment of cicatricial stricture of the esophagus and stomach in after chemical burn]. Hirurgija [Surgery]. 2007; 1: 25-28.
7. Nizamhodzhaev ZM, Ligaj RE, Shagazatov DB, Abdullaev DS, Hadzhibayev DA. Principy lechenija sochetannyh postozhogovyh rubcovykh striktur pishhevoda i zheludka [The principles of treatment of combined post-burn scarring stricture of the esophagus and stomach]. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]. 2012; 5 (4): 662-666.
8. Chernousov AF, Chernousov AI, Chernousov FA, Ogenesjan AV. Lechenie bol'nyh s ozhogovoj strikturoj pishhevoda, oslozhennoj svishhom [Treatment of patients with burn strictures of the esophagus complicated by fistula]. Hirurgija: nauchno-prakticheskij zhurnal imeni NI Pirogova [Surgery: Scientific and practical journal them NI Pirogov]. 2005; 4: 4-8.
9. Zarirov LR. Sovremennye aspekty lechenija rubcovykh striktur pishhevoda [Modern aspects of treatment of cicatricial esophageal strictures]. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija: dvuhmesjachnyj nauchno-prakticheskij zhurnal [Thoracic and cardiovascular surgery: a two-month scientific journal]. 2006; 3: 35-39.

© К.Н. Николаев, В.Ф. Зубрицкий, А.П. Колтович, Д.Р. Ивченко, А.В. Акимов, Е.А. Голубов, С.Н. Дворцовой, С.И. Капустин, 2018

УДК 616.147-005.6-084:617.58-001.45-058.65

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).38-44

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БОЕВОЙ ОГНЕСТРЕЛЬНОЙ ТРАВМЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

НИКОЛАЕВ КОНСТАНТИН НИКОЛАЕВИЧ, канд. мед. наук, помощник начальника ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» по научно-методической работе, преподаватель филиала ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 143915, Московская обл., Балашиха, мкр. Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, вл. 101, e-mail: gvkg-tezis@mail.ru

ЗУБРИЦКИЙ ВЛАДИСЛАВ ФЕЛИКСОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, главный хирург МВД России, зав. кафедрой хирургии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, 119049, Москва, ул. Житная, 12а

КОЛТОВИЧ АЛЕКСЕЙ ПЕТРОВИЧ, докт. мед. наук, главный врач-хирург ФКУЗ «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации», Россия, 123060, Москва, ул. Народного ополчения, 35

ИВЧЕНКО ДМИТРИЙ РОМАНОВИЧ, канд. мед. наук, главный хирург Департамента медицинского обеспечения Федеральной службы войск национальной гвардии Российской Федерации, Россия, 111250, Москва, ул. Красноказарменная, 9а

АКИМОВ АНДРЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, канд. мед. наук, начальник отделения сосудистой хирургии ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Россия, 143915, Московская обл., Балашиха, мкр. Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, вл. 101

ГОЛУБОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, врио начальника отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Россия, 143915, Московская обл., Балашиха, мкр. Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, вл. 101

ДВОРЦОВОЙ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, канд. мед. наук, начальник отделения ультразвуковой диагностики ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Россия, 143915, Московская обл., Балашиха, мкр. Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, вл. 101

КАПУСТИН СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ, докт. биол. наук, зав. лабораторией биохимии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Реферат. Вопрос профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у раненых является актуальной проблемой военной медицины. Бессимптомное в большинстве случаев течение тромботического процесса манифестирует клинической картиной тромбоза легочных артерий, являющейся причиной смерти у некоторых военнослужащих. **Цель исследования** — анализ и усовершенствование методов профилактики

венозных тромбозэмболических осложнений у раненых с огнестрельными переломами и травматическими ампутациями нижних конечностей. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов лечения 298 раненых военнослужащих с боевой хирургической травмой нижних конечностей, находившихся на лечении в Главном военном клиническом госпитале войск национальной гвардии Российской Федерации и в Главном клиническом госпитале Министерства внутренних дел России в период с 2000 по 2017 г. Изучалась эффективность методик профилактики венозных тромбозэмболических осложнений, аллельный полиморфизм генов, связанных с процессом тромбообразования. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что венозный тромбоз развивается у 38,5% раненых с огнестрельными переломами нижних конечностей. Нарушения в системе гемостаза возникают с первого дня после получения ранения и сохраняются в течение 35 сут. Проведение профилактики венозных тромбозэмболических осложнений у раненых по разработанной методике позволило уменьшить количество венозных тромбозов до 16%. У 70% раненых с генетическими дефектами свертывающей системы крови был диагностирован венозный тромбоз. **Выводы.** Пострадавшим с огнестрельными переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей показано проведение профилактики венозных тромбозэмболических осложнений на всех этапах лечения. Определение наследственных тромбофилий у раненых может быть использовано для прогнозирования развития венозных тромбозэмболических осложнений.

Ключевые слова: тромбоз, ранение, конечности, тромбофилия, травма.

Для ссылки: Дифференцированный подход к профилактике венозных тромбозэмболических осложнений при боевой огнестрельной травме нижних конечностей / К.Н. Николаев, В.Ф. Зубрицкий, А.П. Колтович [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.38—44. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).38—44.

DIFFERENTIATED APPROACH TO VEIN THROMBOEMBOLIC COMPLICATION PREVENTION IN MILITARY LOW-EXTREMITY FIREARM INJURY

NIKOLAEV KONSTANTIN N., C. Med. Sci., assistant of the Head of Central Military Clinical Hospital of the National Guard forces of the Russian Federation for scientific and methodological work, faculty member, the branch of the Military Medical Academy named after S.Kirov, Russia, 143915, Moscow region, Balashikha, md. Nikolsko-Arkhangelskiy, Vishnyakovskoe highway, ow.101, e-mail: gvkg-tezis@mail.ru

ZUBRITSKY VLADISLAV F., D. Med. Sci., professor, Chief surgeon of Ministry of Internal Affairs of Russia, Head of the Department of surgery of Institute of Medical and Social Technologies, Russia, 119049, Moscow, Zhitnaya str., 12a
KOLTOVICH ALEXEY P., D. Med. Sci., Chief physician-surgeon of Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Russia, 123060, Moscow, Narodnoe opolchenie str., 35

IVCHENKO DMITRY R., C. Med. Sci., Chief surgeon of the Department of medical support of Federal Service of the National Guard forces of the Russian Federation, Russia, 111250, Moscow, Krasnokazarmennaya str., 9a

AKIMOV ANDREY V., C. Med. Sci., Head of the Department of vascular surgery of Central Military Clinical Hospital of the National Guard forces of the Russian Federation, Russia, 143915, Moscow region, Balashikha, md. Nikolsko-Arkhangelskiy, Vishnyakovskoe highway, ow.101

GOLUBOV EVGENIYA A., the acting Head of the Department of cardiovascular surgery of Central Military Clinical Hospital of the National Guard forces of Russian Federation, Russia, 143915, Moscow region, Balashikha, md. Nikolsko-Arkhangelskiy, Vishnyakovskoe highway, ow.101

DVORTSEVOY SERGEY N., C. Med. Sci., Head of the Department of ultrasound diagnostics of Central Military Clinical Hospital of the National Guard forces of the Russian Federation, Russia, 143915, Moscow region, Balashikha, md. Nikolsko-Arkhangelskiy, Vishnyakovskoe highway, ow.101

KAPUSTIN SERGEY I., D. Biol. Sci., Head of biochemical laboratory of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical Biological Agency, Russia, 191024, St. Petersburg, 2-nd Sovetskaya str., 16

Abstract. The issue of vein thromboembolic complication (VTE) prevention in injured is an urgent problem of military medicine. The course of thrombotic process is asymptomatic in the most cases. It manifests as a clinical picture of pulmonary artery thromboembolism, which is the cause of death in some military personnel. **Aim.** To analyze and to improve the methods of VTE prevention in injured with lower limb gunshot fractures and traumatic amputations. **Material and methods.** Analysis of the results of treatment of 298 injured with lower limb surgical trauma being hospitalized in the Central Military Clinical Hospital of the National Guard forces of the Russian Federation and in the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation from 2000 to 2017 was conducted. Effectiveness of VTE prevention methods and allelic polymorphism of genes associated with the process of thrombus formation were studied. **Results and discussion.** It has been established that vein thrombosis is being developed in 38,5% of injured with lower extremity gunshot fractures. Haemostasis system errors occur on the 1st day after being wounded and remain for 35 days. Conducting VTE prevention in wounded according to developed method allowed reducing the number of vein thromboses up to 16%. Vein thrombosis was diagnosed in 70% of the wounded with blood coagulation system genetic defects. **Conclusion.** The injured with gunshot fractures of long tubular bones of the lower limbs require VTE prevention at all stages of treatment. The definition of hereditary thrombophilia in wounded can be applied in order to predict the VTE development.

Key words: thrombosis, wound, limbs, thrombophilia, trauma.

For reference: Nikolaev KN, Zubritsky VF, Koltovich AP, Ivchenko DR, Akimov AV, Golubov EA, Dvortsevoi SN, Kapustin SI. A Differentiated approach to vein thromboembolic complication prevention in military low-extremity firearm injury. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 38-44. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).38-44.

Введение. В XX в. в мире произошло около 1200 вооруженных конфликтов, погибло более 100 млн и ранено более 300 млн человек [1]. Огнестрельные ранения конечностей занимают первое место в структуре боевой хирургической травмы всех вооруженных конфликтов в мире, достигая 55% от общего числа повреждений. Огнестрельные переломы длинных трубчатых костей нижних конечностей характеризуются обширными повреждениями тканей, длительностью репаративных процессов и частым развитием осложнений. Наиболее часто страдают менее защищенные нижние (33—37,8%) и верхние (17,8—24,1%) конечности [2].

Минно-взрывная травма в Военно-морском флоте имеет свои отличительные особенности от подобных повреждений на суше. Так, четырехкратное увеличение действия заряда одинаковой мощности на мелководье, приводит к развитию более тяжелой степени боевой травмы по сравнению с сухопутным подрывом, нарушению тканевой архитектоники тканей конечностей и выраженному распространению ангиоспазму, сохраняющемуся в течение 6—12 ч после ранения [3]. Важной составляющей в профилактике осложнений боевой хирургической травмы является изучение возможности использования военнослужащими современных видов средств индивидуальной бронезащиты [4].

В соответствии с ГОСТ Р 56377-2015 «Профилактика тромбоэмболических синдромов» раненые с тяжелой боевой огнестрельной травмой имеют 8—12 баллов факторов риска и относятся к группе очень высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [5]. Вероятность возникновения тромбоза у них повышена более чем в 10 раз [6]. Острый венозный тромбоз развивается у 60—74% пострадавших на патогенетической основе системного воспалительного ответа, повреждения эндотелия и тромбофилии, которые определяются во всех периодах травматической болезни и приводят к тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) в 20—50% случаев [7].

Частота выявления тромботических осложнений при боевой огнестрельной травме нижних конечностей достигает 75% случаев [8, 9], тромбоза аутовенозных шунтов после оперативных вмешательств на поврежденных артериях — в 4,5% случаев [10]. У раненых с переломами длинных трубчатых костей конечностей и травматическими ампутациями ТЭЛА развивается в 5,7% [11]. По данным J.B. Lundy et al., при выполнении компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием ТЭЛА диагностируется у 9,3% раненых [12]. Рецидив ТЭЛА возникает в 14% случаев [13]. Летальность среди военнослужащих от ТЭЛА достигает 16% [14].

Результаты последних исследований показали недостаточную эффективность профилактики ВТЭО с использованием стандартных доз антикоагулянтов при наличии у пациентов трех и более факторов риска [15].

Цель работы — анализ и усовершенствование методов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у раненых с огнестрельными пере-

ломами и травматическими ампутациями нижних конечностей.

Материал и методы. Работа построена на анализе результатов лечения 298 раненых с боевой огнестрельной травмой нижних конечностей, проходивших лечение в Главном военном клиническом госпитале войск национальной гвардии Российской Федерации (ГВКГ ВНГ) и в Главном клиническом госпитале Министерства внутренних дел России (ГКГ МВД) в период с 2000 по 2017 г. Все раненые — мужчины, возраст (27,4±7,7) года. Минно-взрывные ранения были у 173 (58,1%), пулевые — у 125 (41,9%) раненых. Огнестрельные переломы бедренной кости были у 130 (43,6%), костей голени — у 169 (56,4%) раненых. Изолированные ранения с огнестрельным переломом бедренной кости или костей голени были у 137 (45,9%), сочетанные — у 162 (54,1%) пострадавших. Травматические ампутации нижних конечностей были у 7 (2,4%) военнослужащих с сочетанными ранениями.

Все раненые были доставлены на этап оказания квалифицированной медицинской помощи (КМП) в сроки от 20 мин до 2 сут с момента получения ранения. Срок нахождения на этапе КМП составил (4,3±1,2) сут. Срок лечения раненых на этапе специализированной медицинской помощи (СМП) составил (56,5±9,3) дня.

При поступлении у 292 (97,9%) раненых был диагностирован травматический шок. Тяжесть повреждений по шкале оценки тяжести в военно-полевой хирургии составила (4,47±1,41) балла, по шкале ISS — (11,43±4,37) балла.

Раненым оказывалась помощь в медицинском отряде специального назначения и отдельном медицинском батальоне войск национальной гвардии с последующей после стабилизации состояния эвакуацией в ГВКГ ВНГ или ГКГ МВД.

Факторы риска развития ВТЭО у раненых устанавливались на основании Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. У каждого пострадавшего было выявлено 3 и более факторов риска [6]. В зависимости от проводимой профилактики раненые были разделены на две группы, характеристика которых представлена в *таблице*.

Характеристика признаков однородности основной и контрольной групп

Признак	Основная группа	Контрольная группа
Число раненых, чел. (%)	150 (50,3%)	148 (49,6%)
Пол	Мужчины	Мужчины
Возраст, лет	26,1±4,3	28,5±5,1
Масса тела, кг	81,7±4,9	78,1±5,3
Тяжесть повреждений по шкале ВПХ-П (ОР)	4,61±1,3	5,1±1,4
Тяжесть повреждений по шкале AIS-конечности	2,81±0,3	2,93±0,3
Тяжесть повреждений по шкале ISS	11,1±1,7	11,3±2,1

Примечание: ВПХ-П (ОР), где ВПХ — военно-полевая хирургия; П — поражения; ОР — огнестрельное ранение.

Соответствие групп гипотезе об однородности было рассчитано с использованием критериев Лемана-Розенблатта и Смирнова.

Раненым основной группы на этапе квалифицированной медицинской помощи (КМП) проводилась фармакопрофилактика нефракционированным гепарином (НФГ) по 2500—5000 МЕ 3—4 раза в сут через 6 ч после операции в течение 1—5 дней до момента эвакуации с продолжением профилактики по месту прибытия. На этапе специализированной медицинской помощи (СМП) комплекс мер профилактики ВТЭО состоял из механических (эластическое бинтование, компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневмокомпрессия) и фармакологических методов [гепарины различной молекулярной массы в течение всего времени пребывания в стационаре — НФГ по 5000 МЕ 4 раза в сут подкожно или низкомолекулярные гепарины (НМГ): надрупарин кальция (фраксипарин) — 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз в сут; эноксапарин натрия (клексан) — 6000 МЕ (0,6 мл) 1 раз в сут; дальтепарин натрия (фрагмин) — 7500 МЕ (0,3 мл) 1 раз в сут].

Наличие дефектов кожных покровов, повреждение тканей вследствие осколочных ранений конечностей ограничивало использование методов механической профилактики из-за выраженного болевого синдрома. С целью уменьшения патологической венозной емкости, улучшения работы и повышения коэффициента полезного действия мышечно-венозной помпы 19 (6,4%) раненым, после исключения тромбоза глубоких вен по данным ультразвукового ангиосканирования (УЗАС), была проведена электромиостимуляция мышц голени с помощью аппарата Veinoplus DVT ежедневно по схеме, продолжительностью до 180 мин.

Раненым контрольной группы на этапе КМП профилактика ВТЭО не проводилась, на этапе СМП проводилась фармакопрофилактика НФГ по 2500 МЕ 4 раза в сут подкожно или НМГ: надрупарин кальция (фраксипарин) — 2850 МЕ (0,3 мл) 1 раз в сут; эноксапарин натрия (клексан) — 4000 МЕ (0,4 мл) 1 раз в сут; дальтепарин натрия (фрагмин) — 2500 МЕ (0,2 мл) 1 раз в сут в течение 16—20 дней с момента госпитализации.

Исследование магистральных вен нижних конечностей и таза проводилось с помощью УЗАС на аппаратах экспертного класса с использованием линейных датчиков частотой от 5 до 12 МГц. Также использовался мобильный ультразвуковой сканер MicroMaxx (Sonosite, USA). УЗАС проводилось в первые сутки поступления и через 5—7 дней в последующем, а также перед хирургическим вмешательством и в послеоперационном периоде. При выявлении венозных тромбов УЗАС проводилось 1 раз в 2—3 дня.

Эффективность профилактических мероприятий оценивалась при исследовании тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза на этапах наблюдения. Первый этап включал 1—2-е сут после ранения, второй — 4—5-е сут, что в большинстве случаев соответствовало поступлению раненого на этап СМП, третий этап — 9—10-е сут, четвертый — 14—15-е сут, пятый — 19—20-е сут,

шестой — 29—30-е сут, седьмой — 35-е сут и более стационарного лечения. Протокол гемостазиологического обследования пострадавших включал: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время, концентрацию фибриногена, содержание растворимых комплексов фибриномономеров (РКФМ), концентрацию D-димеров, уровень антитромбина III (АТ-III), исследование протеина С, XIIa-зависимого фибринолиза, агрегационную активность тромбоцитов, определяющуюся турбидиметрическим методом с использованием в качестве индукторов ристоцетина и АДФ. Изучение аллельного ДНК полиморфизма генов, связанных с процессом образования тромбов, осуществляли на основе технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) полиморфизма длин рестриционных фрагментов ПЦР-продукта. Исследован аллельный полиморфизм генов, условно разделенных на 3 группы:

1) гены, кодирующие компоненты плазменного звена гемостаза: факторы I, II, V (Leiden), XII свертывания крови, ингибитор активатора плазминогена типа I — PAI-1;

2) гены, кодирующие компоненты тромбоцитарных рецепторов, опосредующих процессы адгезии и агрегации кровяных пластинок: НРА-1, НРА-2, тромбоцитарный рецептор АДФ «P2Y12»;

3) гены компонентов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции: Gp1a C677T (MTHFR).

Состав исследуемых гемостазиологических тестов определялся в зависимости от показаний.

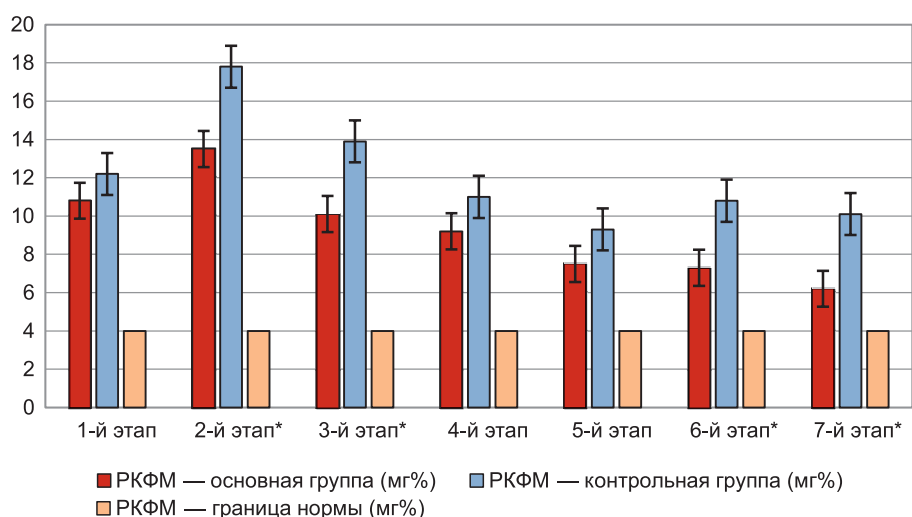
При активизации раненых в послеоперационном периоде средние сроки начала самостоятельного передвижения составили (27,9±7,3) дня.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерных программ «Excel-2013», «Statistica-7.0», «BioStat для Windows». Исследование проводилось в соответствии с требованиями этических комитетов ГКГ МВД и ГВКГ ВНГ.

Результаты и их обсуждение. До военной службы у раненых заболеваний сосудов и тромбоцитарных осложнений не было, исследование крови на наличие тромбофилий не проводилось. По данным УЗАС тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) выявлен у 24 (16%) раненых основной и у 57 (38,5%) раненых контрольной группы (OR=0,3; 95%CI 0,18—0,53; F=0,000014).

В основной группе окклюзирующие тромбы в венах нижних конечностей были выявлены у 16 (66,7%), неокклюзирующие — у 8 (33,3%) раненых; в контрольной группе — у 21 (36,8%) и у 36 (63,2%) соответственно. Все неокклюзирующие тромбы носили пристеночный характер, флотирующих тромбов не выявлено.

При исследовании агрегационной активности тромбоцитов была выявлена гиперагрегация у 101 (67,3%) раненого основной и у 133 (89,9%) — контрольной группы, свидетельствующая о ее усилении. АЧТВ определялось у пострадавших, получавших НФГ, и составило в среднем 45,1±4,3 у пострадавших



Сравнительная динамика РКФМ на этапах наблюдения (* $p < 0,05$)

основной и $40,1 \pm 3,7$ — контрольной группы ($p < 0,05$). МНО было в среднем $1,3 \pm 0,1$ у раненых основной и $1,2 \pm 0,2$ — контрольной группы ($p > 0,05$).

Полученные значения фибриногена и тромбинового времени были статистически недостоверны у раненых обеих групп, скорость XIIIa-зависимого фибринолиза составила в среднем ($12,6 \pm 2,3$) мин у пострадавших основной и ($13,9 \pm 3,1$) мин — у контрольной группы ($p > 0,05$).

Изменения коагуляционного гемостаза характеризовались повышением уровня тромбинемии и снижением уровня естественных антикоагулянтов — антитромбина III и протеина С. В основной группе уменьшение активности АТ-III выявлено в 15,3% случаев, протеина С — в 7,4%, в контрольной группе — в 27 и 12,8% случаев соответственно. Выявленные изменения коагуляционного гемостаза сохранялись более двух месяцев, с тенденцией к нормализации у раненых основной группы и с незначительной положительной динамикой у раненых контрольной группы. Результаты исследования РКФМ представлены на рисунке.

Самые высокие значения РКФМ в обеих группах были выявлены на 2-м этапе наблюдения и составили ($13,5 \pm 1,1$) мг% для раненых основной и ($17,8 \pm 1,2$) мг% контрольной групп. При анализе результатов исследования D-димеров не было выявлено достоверных различий у пострадавших обеих групп. Максимальные значения D-димеров были выявлены на 3-м этапе наблюдения и составили ($3047,3 \pm 25,1$) нг/мл у раненых основной и ($3101,5 \pm 23,7$) нг/мл контрольной групп ($p > 0,05$). Геморрагических осложнений, связанных с назначением препаратов антикоагулянтного действия, не было.

Раненым основной группы (25 человек) было выполнено исследование на наличие наследственных тромбофилий. У 20 (80%) из них выявлены от 1 до 4 генетических мутаций компонентов системы гемостаза, увеличивающих риск возникновения ВТЭО. Венозный тромбоз был диагностирован у 14 (70%) раненых, имеющих генетические дефекты свертывающей системы крови.

На 32-е сут лечения у 1 (0,7%) раненого контрольной группы была зафиксирована ТЭЛА, ставшая причиной летального исхода, на 6-е сут после ранения у 1 (0,7%) раненого этой же группы на основании клинических симптомов была диагностирована тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий.

Выводы:

1. Пострадавшим с огнестрельными переломами длинных трубчатых костей конечностей показано проведение профилактики ВТЭО на всех этапах лечения.

2. Изменения в системе гемостаза у раненых происходят с первого дня после получения ранения и сохраняются в течение 35 сут и более, делая необходимым проведение пролонгированной коррекции развившегося состояния для предотвращения ВТЭО.

3. Применение разработанной методики для профилактики ВТЭО у раненых позволило уменьшить количество венозных тромбозов с 38,5 до 16%.

4. Определение наследственных тромбофилий у раненых может быть использовано для прогнозирования развития ВТЭО.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Сулов, М.Г. О характере войн на разных этапах исторического развития. — URL: <http://www.permarchive.ru/index.php?page=lokalnye-vojny-doklad1>
2. Хирургическая помощь военнослужащим внутренних войск и сотрудникам МВД России, получившим тяжелые ранения в контртеррористической операции на Северном Кавказе / Е.А. Войновский, Д.В. Морозов, Ю.В. Сабанин [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2008. — № 9. — С. 27—32.

3. Черныш, А.В. Особенности минно-взрывной травмы при подрывах на мелководье: экспериментальное исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Черныш. — СПб.: Военно-медицинская академия, 1996. — 18 с.
4. Особенности взрывной травмы при использовании отдельных видов средств индивидуальной бронезащиты / И.А. Соловьев, Р.В. Титов, И.А. Шперлинг [и др.] // Вестник Российской военной-медицинской академии. — 2015. — № 3(51). — С. 128—132.
5. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56377-2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения) «Профилактика тромбоземболических синдромов». — М.: Стандартинформ, 2015. — 46 с.
6. Бокерия, Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко // Флебология. — 2015. — № 4, вып. 2. — С. 2—52.
7. Особенности патогенеза и ранней диагностики острого тромбоза глубоких вен при политравме / И.М. Самохвалов, Н.С. Немченко, А.Н. Петров [др.] // Военно-медицинский журнал. — 2013. — № 8. — С. 25—30.
8. Дворцовой, С.Н. Ультразвуковая диагностика тромбоза вен нижних конечностей в остром периоде минно-взрывной травмы / С.Н. Дворцовой, А.Р. Зубарев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2010. — № 3. — С. 51—56.
9. Known preoperative deep venous thrombosis and/or pulmonary embolus: to flap or not to flap the severely injured extremity? / I. Valerio, J. Sabino, R. Heckert [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. — 2013. — Vol. 132(1). — P. 213—220.
10. The complete management of extremity vascular injury in a local population: A wartime report from the 332nd Expeditionary Medical Group / M.A. Peck, D.W. Clouse, M.W. Cox [et al.] // Air Force Theater Hospital, Balad Air Base, Iraq. Journal of vascular surgery. — 2007. — Vol. 45(6). — P. 1197—1205.
11. Incidence of pulmonary embolus in combat casualties with extremity amputations and fractures / S.M. Gillern, F.R. Sheppard, K.N. Evans [et al.] // J. Trauma. — 2011. — Vol. 71(3). — P. 607—612.
12. Frequency and relevance of acute peritraumatic pulmonary thrombus diagnosed by computed tomographic imaging in combat casualties / J.B. Lundy, J.S. Oh, K.K. Chung [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. — 2013. — Vol. 75 (suppl. 2). — P. 215—220.
13. Стойко, Ю.М. Профилактика тромбоземболических осложнений у хирургических больных в многопрофильном стационаре: метод. рекомендации / Ю.М. Стойко, К.В. Лядов, М.Н. Замятин. — М.: Медицина, 2004. — 26 с.
14. Venous thromboembolism among United States soldiers deployed to Southwest Asia / D.W. Isenbarger, J.E. Atwood, P.T. Scott [et al.] // Cardiovasc. Surg. — 1993. — Vol. 1(1). — P. 3—6.
15. Предикторы развития венозных тромбоземболических осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска / В.Е. Баринов, К.В. Лобастов, И.В. Счастливцев [и др.] // Флебология. — 2014. — № 1. — С. 21—30.
2. Vojnovskij EA, Morozov DV, Sabanin JuV, Jusupov IE, Harlamova IV. Hirurgicheskaja pomoshh' voennosluzhashhim Vnutrennih vojsk i sotrudnikam MVD Rossii, poluchivshim tjazhjolnye ranenija v kontrterroristicheskoj operacii na Severnom Kavkaze [Surgical assistance to servicemen of the Internal Troops and officers Ministry of Internal Affairs of Russia, who were severely injured in the counter-terrorist operation in the North Caucasus]. Voenno-medicinskij zhurnal. [Military Medical Journal]. 2008; 9: 27-32.
3. Chernysh AV. Osobennosti minno-vzryvnoj travmy pri podryvah na melkovode'e: jeksperimental'noe issledovanie [Features of mine-blast injury in underwater shoals: an experimental study]. St. Petersburg: voenno-medicinskaja akademija [Military-medical Academy]. 1996; 18 p.
4. Soloviev IA, Titov RV, Sperling IA, Galaka AA, Ambartsumyan SV, Milyaev AV, Zhukov IE. Osobennosti vzryvnoj travmy pri ispol'zovanii otdel'nyh vidov sredstv individual'noj bronezashhity [Features of explosive trauma when using individual types of means of individual armor protection]. Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2015; 3 (51): 128-132.
5. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii GOST R 56377-2015: Klinicheskie rekomendacii (protokoly lechenija) «Profilaktika tromboembolicheskijh sindromov» [The national standard of the Russian Federation GOST R 56377-2015: Clinical recommendations (protocols of treatment) «Prevention of thromboembolic syndromes»]. Moskva [Moscow]: Standartinform. 2015; 46 p.
6. Bokerija LA, Zatevahin II, Kirienko AI. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike vnoznyh tromboembolicheskijh oslozhenenij (VTJeO) [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE)]. Flebologija [Phlebology]. 2015; 4 (2): 2-52.
7. Samokhvalov IM, Nemchenko NS, Petrov AN, Denisov AV, Golovko KP, Zhirnova NA, Gaiduk SV. Osobennosti patogeneza i rannej diagnostiki ostrogo tromboza glubokih ven pri politravme [Peculiarities of pathogenesis and early diagnosis of acute deep vein thrombosis in polytrauma]. Voenno-medicinskij zhurnal [Military Medical Journal]. 2013; 8: 25-30.
8. Dvortsevov SN, Zubarev AR. Ul'trazvukovaja diagnostika tromboza ven nizhnih konechnostej v ostrom periode minno-vzryvnoj travmy [Ultrasonic diagnostics of vein thrombosis of lower limbs in the acute period of mine-blast injury]. Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]. 2010; 3: 51-56.
9. Valerio I, Sabino J, Heckert R, Thomas S, Tintle S, Fleming M, Kumar A. Known preoperative deep venous thrombosis and/or pulmonary embolus: to flap or not to flap the severely injured extremity? Plast Reconstr Surg. 2013; 132 (1): 213-220.
10. Peck MA, Clouse DW, Cox MW, Bowser AN, Eliason JL, Jenkins DH, Smith DL, Rasmussen TE. The complete management of extremity vascular injury in a local population: A wartime report from the 332nd Expeditionary Medical Group/Air Force Theater Hospital, Balad Air Base, Iraq. Journal of vascular surgery. 2007; 45 (6): 1197-1205.
11. Gillern SM, Sheppard FR, Evans KN, Graybill JC, Forsberg JA, Dunne JR, Tadaki DK, Elster EA. Incidence of pulmonary embolus in combat casualties with extremity amputations and fractures. J Trauma. 2011; 71 (3): 607-612.
12. Lundy JB, Oh JS, Chung KK, Ritter JL, Gibb I, Nordmann GR, Sonka BJ, Tai NR, Aden JK, Rasmussen TE. Frequency and relevance of acute peritraumatic pulmonary thrombus diagnosed by computed tomographic imaging

REFERENCES

1. Suslov MG. O haraktere vojn na raznyh jetapah istoricheskogo razvitija [On the nature of wars at different stages of historical development]. <http://www.permarchive.ru/index.php?page=lokalnye-vojny-doklad1>

- in combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75 (2; 2): 215-220.
13. Stojko YuM, Liadov KV. Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy u hirurgicheskikh bol'nykh v mnogoprofil'nom stacionare: Metod. rekomendacii [Prevention of thromboembolic complications in surgical patients in a multidisciplinary hospital: Method. Recommendations]. Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 2004; 26 p.
14. Isenbarger DW, Atwood JE, Scott PT, Bateson T, Coyle LC, Gillespie DL, Pearse LA, Villines TC, Cassimatis DC, Finelli LN, Taylor AJ, Grabenstein JD. Venous thromboembolism among United States soldiers deployed to Southwest Asia. *Cardiovasc Surg.* 1993; 1 (1): 3-6.
15. Barinov VE, Lobastov KV, Schastlivcev IV, Caplin SN, Laberko LA, Brehov EI, Bojarincev VV. Prediktory razvitiya venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy u operirovannykh pacientov iz gruppy vysokogo riska [Predictors of venous thromboembolic complications in operated patients at high risk]. *Flebologiya [Phlebology]*. 2014; 1: 21-30.

© Ю.О. Останина, Д.А. Яхонтов, 2018

УДК 616.12-005.4-053-07:576.316.24

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).44-49

ДЛИНА ТЕЛОМЕР У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

ОСТАНИНА ЮЛИЯ ОЛЕГОВНА, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52, e-mail: Julia679@yandex.ru

ЯХОНТОВ ДАВЫД АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52, e-mail: mich99@mail.ru.

Реферат. Цель исследования — оценить относительную длину теломер, выявить корреляционные зависимости относительной длины теломер и независимые предикторы, влияющие на укорочение относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп. **Материал и методы.** В исследовании участвовало 106 больных (мужчины) стабильной стенокардией напряжения I—III функционального класса: 59 человек молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] года) — 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67] года; $p < 0,001$) — 2-я группа. Оценивались анамнестические данные, результаты коронарографии, метаболические параметры, данные ультразвукового исследования сердца и брахиоцефальных артерий, матричная металлопротеиназа-9 (ММП-9), интерлейкин 6, 8, 10, относительная длина теломер и жесткость сосудов. **Результаты и их обсуждение.** Относительная длина теломер у больных стабильной стенокардией напряжения была сопоставима по группам ($p = 0,058$), как и частота их укорочения ($p = 0,844$). У больных ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста уменьшение относительной длины теломер отрицательно коррелировало с индексом массы миокарда левого желудочка ($r = -0,345$; $p = 0,034^*$), уровнем креатинина ($r = -0,335$; $p = 0,014^*$) и показателем лодыжечно-плечевого индекса ($r = -0,308$; $p = 0,033^*$), а у больных стабильной стенокардией напряжения пожилого возраста относительная длина теломер отрицательно коррелировала со значениями окружности талии ($r = -0,334$; $p = 0,033^*$), индекса массы тела ($r = -0,324$; $p = 0,039^*$), цифрами офисного систолического артериального давления ($r = -0,355$; $p = 0,023^*$) и диастолического артериального давления ($r = -0,324$; $p = 0,039^*$), а также с длительностью артериальной гипертензии ($r = -0,389$; $p = 0,012^*$). На основании многофакторного регрессионного анализа выявлены различные предикторы относительной длины теломер в зависимости от возраста. **Выводы.** Учитывая тот факт, что относительная длина теломер является характерным признаком синдрома раннего сосудистого старения, можно предположить наличие высокой частоты данного синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. Исходя из выявленных клинических особенностей и метаболических нарушений, следует говорить о многофакторной природе сосудистого старения и раннего дебюта ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: артериальная жесткость, ишемическая болезнь сердца, сосудистое старение, матричная металлопротеиназа-9, теломеры.

Для ссылки: Останина, Ю.О. Длина теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп / Ю.О. Останина, Д.А. Яхонтов // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С. 44—49. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).44—49.

TELOMERE LENGTH IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE WITH CORONARY HEART DISEASE

OSTANINA JULIA O., assistant of professor of the Department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Krasniy ave., 52, e-mail: julia679@yandex.ru
YAKHONTOV DAVYD A., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine, hematology and transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Krasniy ave., 52, e-mail: mich99@mail.ru

Abstract. Aim. Telomere relative length has been assessed, correlation between telomere relative length and independent predictors that affect telomere relative length reduction has been identified in coronary heart disease patients of different age. **Material and methods.** 106 patients (men) with I—III class stable angina pectoris including 59 young and middle-aged ones (52 [46,5; 55] years) — group 1 and 47 elderly persons (64 [62; 67] years, $p < 0,001$) — group 2, have participated in the study. Patient history, coronary angiography findings, metabolic parameters, coronary and brachiocephalic arteries ultrasound results, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), interleukin 6, 8, 10, telomere relative length and vessel stiffness have been assessed. **Results and discussion.** Telomere relative length was comparable

in both groups of patients with stable angina pectoris ($p=0,058$) as well as the frequency of its reduction ($p=0,844$). Negative correlation was revealed between telomere relative length and left ventricle myocardial mass index ($r = -0,345$; $p=0,034$), creatinine level ($r = -0,335$; $p=0,014$) and ankle brachial index ($r = -0,308$; $p=0,033$) in young and middle age patients with coronary heart disease. In elderly patients telomere relative length negatively correlated with waist circumference ($r = -0,34$; $p=0,033$), body mass index ($r = -0,324$; $p=0,039$), systolic ($r = -0,355$; $p=0,023$) and diastolic ($r = -0,324$; $p=0,039$) blood pressure as well as with history of hypertension ($r = -0,389$; $p=0,012$). Various age dependant telomere relative length predictors were revealed by multidimensional regression analysis. **Conclusion.** Considering the fact that telomere relative length is a typical feature of early vascular aging syndrome, it is possible to assume frequent presence of this syndrome in coronary heart disease patients of young and middle age. Proceeding from revealed clinical features and metabolic disorders, it is necessary to talk about the multifactor nature of vascular aging and about the early debut of coronary heart disease in young and middle-aged persons.

Key words: arterial stiffness, coronary heart disease, vascular aging, matrix metalloproteinase-9, telomere.

For reference: Ostanina JO, Yakhontov DA. Telomer length in patients of different age with coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 44-49. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).44-49.

Актуальность. Теломеры — образования, локализующиеся на конце хромосом и защищающие последние от сплайсинга [1, 2]. Теломеры укорачиваются при каждом клеточном делении, причем этот процесс происходит весьма предсказуемо до развития апоптоза, который является заключительным этапом укорочения теломер [3]. Учитывая возрастающую тенденцию к апоптозу с возрастом, длина теломер представляется маркером биологического старения. Fuster et al. [4] рассмотрели длину теломер в связи с кардиоваскулярными заболеваниями и старением сосудов. Было показано, что более короткие теломеры ассоциируются с атеросклерозом [5], ишемической болезнью сердца (ИБС) [6, 7], а также с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа, нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью [8, 9]. Метаанализ нескольких проспективных исследований показал ассоциацию повышенного риска ИБС с укорочением лейкоцитарных теломер [10, 11]. Поскольку длина теломер рассматривается как маркер биологического статуса предыдущего деления клеток и повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) на фоне воспаления и окислительного стресса, она может быть интегрирована в текущую модель стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и использоваться для оценки индивидуального лечения [12].

Целью исследования было оценить относительную длину теломер (ОДТ), выявить корреляционные зависимости ОДТ и независимые предикторы, влияющие на укорочение ОДТ у больных ИБС разных возрастных групп.

Материал и методы. В исследовании участвовало 106 больных (мужчины) со стабильной стенокардией напряжения (СН) I—III функционального класса, в том числе 59 человек молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] года) — 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67] года; $p<0,001$) — 2-я группа. Критериями исключения были женский пол, СД, инфаркт миокарда давностью менее 6 мес, онкологические и аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные и психические заболевания. У всех больных ИБС была подтверждена результатами коронароангиографии, указывающими на наличие атеросклеротического поражения любой коронарной артерии. Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и брахиоцефальных артерий (БЦА). Содержание матричной металло-

протеиназы-9 (ММП-9) определяли с помощью тест-системы Human MMP-9 Immunoassay (США). С-реактивный белок (СРБ) определялся с помощью тест-системы ELISA (Biomerica). Выделение ДНК проводилось стандартным методом при помощи набора для выделения геномной ДНК «ДНК-Экстран» (Синтол, Россия). Оценку ОДТ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием праймеров и протокола проведения реакции [13] и наборов ферментов с красителем EVA-green (Синтол, Россия) на приборе Bio-Rad CFX (США). Теломерные последовательности считались укороченными, если отношение было менее 1 у.е. и удлинненными — если более 1 у.е. [13]. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) как специфического маркера жесткости артериальной стенки и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) как показателя, отражающего степень атеросклеротического стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей, проводилось с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония). Показатели СЛСИ оценивались в зависимости от возраста и сопоставлялись с данным по российской популяции [13]. Диагностическим критерием окклюзии артерий нижних конечностей считали ЛПИ $< 0,9$. Также определялся индекс аугментации (ИА) — показатель растяжимости сосудистой стенки, взаимосвязанный с жесткостью аорты и увеличивающийся с возрастом и прогрессированием атеросклероза [14, 15].

Статистические методы исследования. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 — © 2009—2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R [R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>]. Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль, третий квартиль] для числовых данных, процентов [нижняя граница 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница 95% ДИ] — для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался

непарный U-критерий Манна — Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Попарные ассоциации исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. Многофакторной линейной регрессии выявлялись предикторы размера теломер. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

Результаты и их обсуждение. При оценке ОДТ у больных ССН разных возрастных групп достоверных различий получено не было. ОДТ составила 0,84 [0,2; 1,9] у.е. в 1-й группе и 0,3 [0,09; 1,2] у.е. во 2-й группе ($p=0,058$). При этом укорочение ОДТ было зафиксировано у 35 (59,3% [47,2%; 71,4%]) больных молодого и среднего возраста и у 29 (61,7% [47,1%; 74,3%]) больных в группе пожилых также без достоверных различий ($p=0,844$). Далее пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от показателей ОДТ, проведено сравнение в подгруппах по имеющимся клиническим, лабораторным и инструментальным показателям. Среди пациентов молодого и среднего возраста в первую подгруппу вошли 35 человек с укороченной ОДТ (0,53 [0,1; 0,84] у.е.), во вторую — 24 человека с неизменной ОДТ (2,51 [1,95; 4,3] у.е.), $p<0,001$. Оказалось, что у больных с укороченной ОДТ показатель индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был выше, что составило 121,51 [107,17; 143,34] при 97,6 [82,38; 113,95] в подгруппе с неукороченными теломерами; $p=0,021$. По остальным показателям подгруппы не отличались. Пациенты 2-й группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от ОДТ. В 1-ю подгруппу вошли 29 человек с укороченной ОДТ (0,15 [0,05; 0,34] у.е.), во 2-ю — 18 человек с неизменной ОДТ (1,75 [1,43; 2,35] у.е.), $p<0,001$. Подгруппы были сопоставлены по тем же показателям, что и больные 1-й группы. Показатель индекса массы тела (ИМТ) в 1-й под-

группе был выше и составил 30,19 [28,5; 35,15] кг/м², во 2-й — 28,61 [27,13; 30,71] кг/м²; $p=0,043$. Также у лиц пожилого возраста с укороченными теломерами достоверно чаще встречался гемодинамически значимый коронарный атеросклероз и реже гемодинамически незначимый. В остальном подгруппы не различались.

При проведении корреляционного анализа в 1-й группе были выявлены достоверные обратные (отрицательные) корреляционные связи ОДТ с увеличением ИММЛЖ ($r = -0,345$; $p=0,034^*$), повышением уровня креатинина ($r = -0,335$; $p=0,014^*$) и увеличением показателя ЛПИ ($r = -0,308$; $p=0,033^*$). Увеличение ИММЛЖ и ЛПИ у больных ИБС молодого и среднего возраста указывает на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы, включая атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, что, в свою очередь, лишь подтверждает активность процессов старения в этой группе. Во 2-й группе ОДТ также уменьшалась при увеличении окружности талии ($r = -0,334$; $p=0,033^*$), увеличении ИМТ ($r = -0,324$; $p=0,039^*$), увеличении размера аорты ($r = -0,279$; $p=0,077$), повышении цифр офисного систолического артериального давления (САД) ($r = -0,355$; $p=0,023^*$) и диастолического артериального давления (ДАД) ($r = -0,324$; $p=0,039^*$). Кроме того, с уменьшением ОДТ отрицательно коррелировала длительность артериальной гипертензии (АГ) ($r = -0,389$; $p=0,012^*$), что подтверждалось большей ОДТ у пациентов с менее продолжительным гипертоническим анамнезом ($r = -0,353$; $p=0,026^*$). Зависимость ОДТ от цифр артериального давления, также как и от длительности гипертонического анамнеза и показателей ИМТ, было выявлено только у лиц пожилого возраста. В группе молодых подобных корреляционных связей получено не было.

Для выявления факторов, влияющих на размер теломер как маркера раннего старения [1, 2], проводился регрессионный анализ. Путем построения моделей однофакторных и многофакторных регрессий выявлялись значимые предикторы укорочения теломер. В 1-й группе однофакторные модели выявили отдельные статистически значимые предикторы, влияющие на ОДТ (табл. 1).

Таблица 1

Модели линейной регрессии ОДТ в группе молодых

Фактор	Однофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p
Пересечение			-0,74 [-4,98; 3,50]	0,722
Офисное САД, мм рт.ст.	0,02 [0,01; 0,04]	0,014*		
Повышение САД	0,88 [0,11; 1,65]	0,026*		
Прием БАБ	0,88 [0,056; 1,70]	0,037*		
ИЛ-1R, пг/мл	-0,002 [-0,003; 0]	0,045*		
Повышение ИЛ-1R	-1,35 [-2,67; -0,03]	0,045*		
ОХС, ммоль/л	0,27 [0,00; 0,53]	0,049*		
ИММЛЖ, г/м ²	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,069	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,019*
ИМТ, кг/м ²	0,08 [-0,012; 0,16]	0,091	0,08 [-0,023; 0,184]	0,122
Снижение ЛПВП ≤ 1 ммоль/л	-0,86 [-1,92; 0,19]	0,106	-0,68 [-1,65; 0,29]	0,163
Глюкоза, ммоль/л	0,27 [-0,11; 0,66]	0,16	0,27 [-0,07; 0,61]	0,120

Примечание: *обозначены статистически значимые предикторы при $p<0,05$.

Важно учитывать и тот факт, что именно комбинация факторов риска, а не каждый отдельный фактор риска по отдельности, может приводить к укорочению теломер [16]. На основании результатов, полученных при проведении однофакторного регрессионного анализа, была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель, в которую вошли показатели ИММЛЖ, ИМТ, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) ≤ 1 ммоль/л и уровень глюкозы. Был выявлен один значимый фактор, влияющий на ОДТ, — ИММЛЖ. Увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² уменьшает ОДТ на $-0,01$ [$-0,03$; $0,00$] ед. ($p=0,019$) при неизменных значениях других предикторов модели: ИМТ, уровня ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и глюкозы (см. табл. 1). То есть повышение ИММЛЖ в совокупности с показателями ИМТ, уровнем ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и глюкозы достоверно уменьшает ОДТ. Последние показатели являются значимыми в общей многофакторной модели, хотя статистической достоверности получено не было. Вероятно, необходим больший размер выборки. В то же время многофакторная модель объясняет только 40% индивидуальной изменчивости размера теломер (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0,401$), что может указывать на необходимость поиска других факторов, влияющих на размер теломер в группе пациентов молодого и среднего возраста, не рассмотренных в данном исследовании. Попытки статистического расчета предикторов ОДТ предложены и в работах И.Д. Стражеско и соавт., с помощью логистического регрессионного анализа модели они объясняли 52,6—55,5% вероятного предсказания наличия «коротких» теломер [17]. Однако в это исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 25 до 91 года, а критериями исключения были атеросклероз и любые ССЗ [17].

Учитывая это, необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на размер теломер у больных ИБС молодого и среднего возраста, не рассмотренных в данном исследовании. Это позволит более полно понять механизмы раннего появления ИБС через понимание факторов, влияющих на ОДТ как маркера раннего старения.

Во 2-й группе однофакторные модели также выявили отдельные статистически значимые предикторы, влияющие на ОДТ (табл. 2).

На основании результатов, полученных при проведении однофакторного регрессионного анализа, была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель, в которую вошли показатели КСР ЛЖ, офисное САД, наследственность, ударный объем (УО) и креатинин. Из них выявлены значимые предикторы ОДТ: увеличение офисного САД на 1 мм рт.ст. уменьшает ОДТ на $-0,03$ [$-0,06$; $0,01$] ед. ($p=0,013$), увеличение УО на 1 мл уменьшает ОДТ на $-0,04$ [$-0,08$; $0,01$] ед. ($p=0,016$), увеличение креатинина на 1 моль/л уменьшает ОДТ на $-0,02$ [$-0,01$; $0,047$] ед. ($p=0,027$) при неизменных значениях других предикторов модели. Многофакторная модель объясняет 85% индивидуальной изменчивости размера теломер (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0,846$), что может указывать на полноту модели и предикторов ОДТ, рассмотренных в данном исследовании.

Выводы. Относительная длина теломер у больных ССН была сопоставима по группам ($p=0,058$), как и частота их укорочения ($p=0,844$). У больных ИБС молодого и среднего возраста уменьшение ОДТ отрицательно коррелировало с ИММЛЖ ($r = -0,345$; $p=0,034^*$), уровнем креатинина ($r = -0,335$; $p=0,014^*$) и показателем ЛПИ ($r = -0,308$; $p=0,033^*$), а у больных ССН пожилого возраста ОДТ отрицатель-

Т а б л и ц а 2

Модели линейной регрессии ОДТ в группе пожилых людей

Фактор	Однофакторные модели		Оптимальная многофакторная модель	
	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p
Пересечение			14,12 [5,71; 22,53]	0,046*
КСР ЛЖ	1,26 [0,43; 2,09]	0,004*	1,26 [-0,25; 2,78]	0,618
Офисное САД	-0,03 [-0,047; -0,01]	0,004*	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,013*
Объем талии	-0,08 [-0,14; -0,03]	0,005*		
Мочевина	0,32 [0,10; 0,55]	0,006*		
ИМТ	-0,11 [-0,19; -0,03]	0,009*		
Инсульт	2,24 [0,60; 3,89]	0,009*		
Дебют ИБС в молодом возрасте	2,22 [0,57; 3,87]	0,01*		
КСР ЛЖ	1,29 [0,27; 2,31]	0,015*		
Офисное ДАД	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,018*		
ФВ	-0,07[-0,13; -0,01]	0,021*		
ИЛ-1	0,28 [0,03; 0,53]	0,028*		
Повышение ИЛ-1	1,70 [0,20; 3,20]	0,028*		
Повышение САД	-1,03 [-1,96; -0,10]	0,03*		
Наследственность	-0,88 [-1,79; 0,03]	0,057	0,44 [-0,77; 1,65]	0,495
Ударный объем	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,095	-0,08 [-0,11; -0,04]	0,016*
Частота АКШ	1,07 [-0,32; 2,46]	0,127		
Курение	0,71 [-0,22; 1,64]	0,131		
Креатинин	0,02 [-0,01; 0,047]	0,178	-0,09 [-0,15; -0,02]	0,027*
Длительность АГ	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,194		

Примечание: *обозначены статистически значимые предикторы при $p<0,05$.

но коррелировала со значениями окружности талии ($r = -0,334$; $p=0,033^*$), ИМТ ($r = -0,324$; $p=0,039^*$), цифрами офисного САД ($r = -0,355$; $p=0,023^*$) и ДАД ($r = -0,324$; $p=0,039^*$), а также с длительностью АГ ($r = -0,389$; $p=0,012^*$). На основании регрессионного анализа выявлено, что увеличение ИММЛЖ на 1 г/м^2 уменьшает ОДТ на $-0,01 [-0,03; 0,00]$ ед. ($p=0,019$) у пациентов молодого и среднего возраста, а увеличение офисного САД на 1 мм рт.ст. уменьшает размер теломер на $-0,03 [-0,06; 0,01]$ ед. ($p=0,013$), увеличение ударного объема на 1 мл уменьшает размер теломер на $-0,04 [-0,08; 0,01]$ ед. ($p=0,016$), увеличение уровня креатинина на 1 моль/л уменьшает размер теломер на $-0,02 [-0,01; 0,047]$ ед. ($p=0,027$) у больных пожилого возраста.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure / M. Di Rienzo, G. Grassi, A. Pedotti [et al.] // Hypertension. — 1983. — Vol. 5. — P.264—269.
2. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension / G. Parati, A. Faini, M. Valentini // Curr. Hypertens. Rep. — 2006. — Vol. 8. — P.199—204.
3. Telomeres and their role in aging and longevity / I.P. Tzanetakou, R. Nzietchueng, D.N. Perrea [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. — 2014. — Vol. 12. — P.726—734.
4. Parati G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding / G. Parati, B. Vrijens, G. Vincze // Am. J. Hypertens. — 2008. — Vol. 21. — P.123—125.
5. Драпкина, О. М. Длина теломер и атеросклероз / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Российский кардиологический журнал. — 2016. — № 9. — С.84—89.
6. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators / J.A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 282. — P.539—546.
7. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall / G. Bilo, A. Giglio, K. Styczkiewicz [et al.] // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P.2058—2066.
8. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study / J. Boggia, Y. Li, L. Thijs [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P.1219—1229.
9. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability / L. Mena, S. Pintos, N.V. Queipo [et al.] // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23. — P.505—511.
10. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease / V. Codd, C.P. Nelson,

E. Albrecht [et al.] // Nat. Genet. — 2013. — Vol. 45. — P.422—427.

11. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / P.C. Haycock, E.E. Heydon, S. Kaptoge [et al.] // BMJ. — 2014. — Vol. 349. — P.4227.
12. Yeh, J.K. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases / J.K. Yeh, C.Y. Wang // Genes (Basel). — 2016. — Vol. 7 (9). — P.58.
13. Cawthon, R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method / R.M. Cawthon // Nucleic. Acids Res. — 2009. — Vol. 37. — P.e.21.
14. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — № 15. — С.4—19.
15. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии / В.С. Аракелян, О.Л. Барбараш, Е.В. Болотова [и др.]. — М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. — 176 с.
16. Mancia, G. Importance of smooth and sustained blood pressure control in preventing cardiovascular morbidity and mortality / G. Mancia, G. Parati // Blood Press Suppl. — 2001. — № 3. — P.26—32.
17. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — Т. 15, № 3. — С.52—57.

REFERENCES

1. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A et al. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. Hypertension. 1983; 5: 264—269.
2. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. Curr Hypertens Rep. 2006; 8: 199—204.
3. Tzanetakou IP, Nzietchueng R, Perrea DN et al. Telomeres and their role in aging and longevity. Curr Vasc Pharmacol. 2014; 12: 726—734.
4. Parati G, Vrijens B, Vincze G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding. Am J Hypertens. 2008; 21: 123—125.
5. Драпкина OM, SHepel' RN. Dlina telomer i ateroskleroz [Length telomeres and atherosclerosis]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Cardiology Journal]. 2016; 9: 84—89.
6. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA. 1999; 282: 539—546.
7. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. J Hypertens. 2007; 25: 2058—2066.
8. Boggia J, Li Y, Thijs L et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet. 2007; 370: 1219—1229.
9. Mena L, Pintos S, Queipo NV et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. J Hypertens. 2005; 23: 505—511.

10. Codd V, Nelson CP, Albrecht E et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat. Genet.* 2013; 45: 422–427.
11. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 349: 4227.
12. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes (Basel).* 2016; 7 (9): 58.
13. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37: 21.
14. Vasyuk YuA, Ivanova SV, SHkol'nik EL et al. Soglasovannoe mnenie rossijskih ehkspertov po ocenke arterial'noj zhestkosti v klinicheskoj praktike [The coordinated opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention].* 2016; 15: 4-19.
15. Arakelyan VS, Barbarash OL, Bolotova EV et al. Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s sosudistoj arterial'noj patologiej (Rossijskij coglasitel'nyj dokument): CHast' 1. Perifericheskie arterii [National recommendations for management of patients with vascular arterial pathology (the Russian agreement): Part 1. Peripheral arteries]. Moskva: Izdatel'stvo NCSSKH imeni AN Bakuleva RAMN [Moscow: Publishing House NTSTSH them AN Bakuleva RAMS]. 2010; 176 p.
16. Mancia G, Parati G. Importance of smooth and sustained blood pressure control in preventing cardiovascular morbidity and mortality. *Blood Press Suppl.* 2001; 3: 26-32.
17. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU et al. Vzaimosvyaz' mezhdru faktorami riska serdechno-sosudistyh zabolevanij i dlinoj telomer lejkocitov [The relationship between risk factors for cardiovascular disease and telomere length of leukocytes]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention].* 2016; 15 (3): 52-57.

© В.Я. Провоторов, В.В. Киселева, Л.В. Белоконова, 2018

УДК 616.36-002-022-053.2-07:616.152.72-074

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).49-52

К ВОПРОСУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

ПРОВОТОРОВ ВЛАДИМИР ЯКОВЛЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45г

КИСЕЛОВА ВИКТОРИЯ ВАЛЕНТИНОВНА, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45г

БЕЛОКОНОВА ЛЮДМИЛА ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305007, Курск, ул. Сумская 45г, e-mail: Ludmila2611@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — оценить особенности изменения содержания железа в сыворотке крови в раннюю фазу вирусного гепатита А. **Материал и методы.** В период подъема заболеваемости вирусным гепатитом А было обследовано 85 больных, обратившихся за амбулаторной помощью с инфекционно-токсическим синдромом, которым ставился предварительный диагноз острая респираторная вирусная инфекция. Средний возраст обследуемых составил (10±5,4) года. Критерии исключения — тяжелые сопутствующие соматические заболевания. **Результаты и их обсуждение.** У 67 (79%) из 85 больных уровень сывороточного железа был ниже нормы и составлял в среднем (11,4±0,6) мкмоль/л, уровень билирубина и АЛТ были в пределах нормы. Этой группе больных впоследствии был поставлен окончательный диагноз «острая респираторная вирусная инфекция». У 18 (21%) больных уровень сывороточного железа был выше нормы, наряду с повышением концентрации железа в данной группе больных уровень АЛТ также был выше нормы и составлял в среднем (305,4±1,3) ЕД/л, а пигментная функция печени не была нарушена. Впоследствии этим больным был поставлен окончательный диагноз — вирусный гепатит А. **Вывод.** В продромальном периоде вирусного гепатита А даже минимальные значения концентрации ионов железа в сыворотке крови достоверно превышают максимальные показатели контрольной группы, что может служить одним из критериев ранней диагностики вирусного гепатита А.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, сывороточное железо, дифференциальная диагностика, острая респираторная вирусная инфекция.

Для ссылки: Провоторов, В.Я. К вопросу ранней диагностики вирусного гепатита А / В.Я. Провоторов, В.В. Киселева, Л.В. Белоконова // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.49—52. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).49—52.

THE QUESTION OF EARLY VIRAL HEPATITIS A DIAGNOSIS

PROVOTOROV VLADIMIR YA., D. Med. Sci., professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Sumscaya str., 45g

KISELEVA VICTORIA V., C. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of infectious diseases and epidemiology of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Sumscaya str., 45g

BELOKONOVA LYUDMILA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Sumscaya str., 45g e-mail: Ludmila2611@yandex.ru

Abstract. Aim. The features of the change in serum iron content in the early stage of viral hepatitis A were evaluated. **Material and methods.** During the period of the incidence of viral hepatitis A 85 patients have referred for outpatient care presenting an infectious toxic syndrome with a preliminary diagnosis of acute respiratory viral

infection. The mean age of the examinees was (10±5,4) years. Exclusion criteria were severe concomitant inner organ diseases. **Results and discussion.** In 67 (79%) of 85 patients serum iron level was below normal with the average of (11,4—0,6) mol/l. The level of bilirubin and ALT were within normal limits. These patients were subsequently diagnosed with acute respiratory viral infection. In 18 (21%) patients serum iron level was higher than normal along with an increase in the iron concentration in this group of patients ALT level was also above normal with the average of (305,4±1,3) U/l and the liver pigment function was not disturbed. Later these patients were diagnosed with viral hepatitis A. **Conclusion.** Even the minimal values of serum iron ions in prodrome period of viral hepatitis A significantly exceed the maximal values of the control group, which can serve as one of the criteria for early viral hepatitis A diagnosis.

Key words: viral hepatitis A, serum iron, differential diagnosis, acute respiratory viral infection.

For reference: Provotorov VYa, Kiseleva VV, Belokonova LV. The question of early viral hepatitis A diagnosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 49-52. **DOI:** 10.20969/VSKM.2018.11(1).49-52.

При вирусном гепатите А дифференциальный диагноз особенно ответственен и вместе с тем наиболее труден в раннюю фазу болезни. Преджелтушный период вирусного гепатита А чаще всего характеризуется развитием инфекционно-токсического синдрома, гриппоподобными симптомами, реже встречается диспепсический вариант преджелтушного периода, что нередко приводит к диагностическим ошибкам у данной категории больных. Таким больным чаще всего ставят «дежурный» диагноз «острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)» и лишь после появления желтухи — наиболее заметного симптома гепатита — диагностика существенно облегчается [1, 2].

В связи с этим ранняя диагностика вирусного гепатита, особенно в первую неделю продромального периода, и изоляция заболевших приобретают исключительное значение в предотвращении распространения вирусного гепатита А.

Безжелтушная и стертая формы вирусного гепатита А встречаются во много раз чаще, чем желтушная, однако диагноз при этих формах ставится очень редко, только в период вспышки заболеваемости, при целенаправленном обследовании контактных лиц в эпидемических очагах. Однако, учитывая тот факт, что вирусный гепатит А является антропонозной инфекцией и больные с безжелтушной и стертой формами могут оставаться в коллективах, представляя высокую эпидемиологическую опасность, особенно важна нацеленность врачей поликлиник на выявление вирусного гепатита А в период подъема заболеваемости [3, 4].

Важнейшую роль в развитии цитолитического синдрома при вирусных гепатитах играет поражение клеточных мембран. В результате этого внутриклеточная среда меняется, что ведет к расстройству обменных процессов в клетке. Это приводит к нарушению соотношения содержания ионов железа внутри клетки и во внеклеточном пространстве [5]. Однако в практической медицине информация об обмене железа редко используется для оценки клинических синдромов при гепатитах. Поэтому исследование взаимосвязи метаболических нарушений железа со степенью выраженности патологических процессов в печени, несомненно, имеет широкое теоретическое и прикладное значение.

Цель исследования — оценить особенности изменения содержания железа в сыворотке крови в раннюю фазу вирусного гепатита А.

В период подъема заболеваемости вирусным гепатитом А было обследовано 85 больных, обратившихся за амбулаторной помощью в кабинеты инфекционных заболеваний детских поликлиник г. Курска с инфекционно-токсическим синдромом, которым ставился предварительный диагноз «острая респираторная вирусная инфекция». Средний возраст обследуемых составил (10±5,4) года. Критерии исключения — тяжелые сопутствующие соматические заболевания. Все добровольцы не имели в анамнезе перенесенных заболеваний печени, почек и желудочно-кишечного тракта. Лица, принимающие какие-либо лекарственные средства, занимающиеся спортом с большими физическими нагрузками, склонные к ожирению, в обследуемую группу тоже не входили. Перечисленные требования предъявлялись ко всем обследуемым, так как упомянутые факторы в известной степени могут оказывать влияние на содержание железа в организме [6].

Группу контроля составили 30 практически здоровых детей, не имеющих в анамнезе перенесенных заболеваний печени, почек и желудочно-кишечного тракта. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с действующими рекомендациями и стандартами.

Определение сывороточного железа проводили в день обращения в поликлинику. Нами использовался стандартный набор реагентов «Железо» для фотометрического определения концентрации ионов железа в сыворотке крови. Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica 6.0. Статистическая значимость различий устанавливалась с помощью параметрического критерия Стьюдента. Критическим уровнем статистической значимости принимался $p < 0,05$.

По имеющимся анамнестическим данным больные обращались за амбулаторной помощью преимущественно на 2-й день от начала болезни (64,7% детей), 28,2% детей обратились в первый день заболевания, остальные 7% — на 3-й и 4-й день болезни. При обращении за медицинской помощью больные отмечали острое начало заболевания с повышения температуры тела в пределах 37,4—38,0°C у 49,4%; от 38,1 до 39,0°C — у 44,7%; выше 39,0°C — у 10,5% больных. Дети жаловались в основном на общую слабость, головную боль, першение и боли в горле при глотании, плохой аппетит, боли в мышцах. 63,2% пациентов отмечали редкий сухой кашель, 54% — заложенность носа.

Показатели БАК и концентрации железа в сыворотке крови у больных с предварительным диагнозом ОРВИ, M±m

Количество обследованных, n	Показатель			Окончательный диагноз
	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ, ЕД/л	Fe ²⁺ , мкмоль/л	
67 (79%)	11,28±0,08	40,8±1,2	11,4±0,6	ОРВИ
18 (21%)	15,71±1,7	305,4±1,3	34,7±2,1	ВГА
Контроль, n=30	14,1±0,01	41,2±1,2	20,6±0,9	—
p ₁₋₂	нд	p<0,05	p<0,001	
p ₁₋₃	нд	нд	p<0,001	
p ₂₋₃	нд	p<0,05	p<0,001	

Примечание: нд — различия недостоверны.

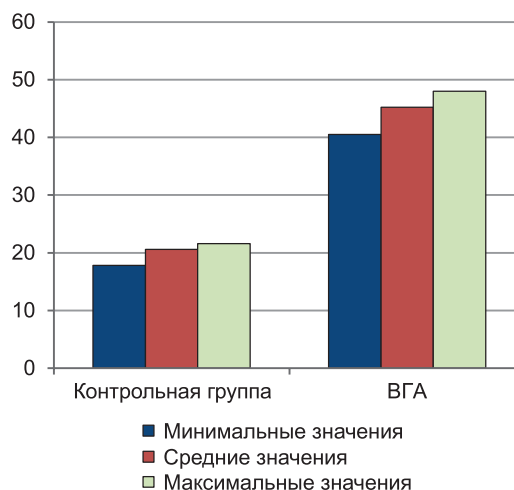
При объективном обследовании слизистая ротоглотки гиперемирована у 81% детей, периферические лимфоузлы не увеличены, нос заложен, выделения скудные, слизистые, голос звонкий, жесткое дыхание выявлено у 43,5% больных.

Из анамнеза: 11 больных указывали на близкий контакт с лицами, перенесшими вирусный гепатит А, остальные контакт с инфекционными больными отрицали. У 67 (79%) из 85 больных уровень сывороточного железа был ниже нормы и составлял в среднем (11,4±0,6) мкмоль/л, уровень билирубина и АЛТ были в пределах нормы. Этой группе больных впоследствии был поставлен окончательный диагноз ОРВИ. Эти данные совпадают с данными ряда авторов, которые указывают на наличие гипоферремии при острых респираторных заболеваниях [5, 6]. У 18 (21%) больных уровень сывороточного железа был выше нормы, наряду с повышением концентрации железа в данной группе больных уровень АЛТ также был выше нормы и составлял в среднем (305,4±1,3) ЕД/л, пигментная функция печени не была нарушена. Впоследствии этим больным был поставлен окончательный диагноз «вирусный гепатит А» (таблица).

Содержание ионов железа в сыворотке крови при вирусном гепатите А оказалось повышенным у всех 18 обследованных, колеблясь от 40,5 до 48 мкмоль/л, и составило в среднем (45,2±1,7) мкмоль/л, т.е. более, чем в 2 раза превысило содержание железа у здоровых лиц контрольной группы [(20,6±0,9) мкмоль/л; p<0,05].

Таким образом, как видно из рисунка, в продромальном периоде вирусного гепатита А даже минимальные значения концентрации ионов железа в сыворотке крови достоверно превышают максимальные показатели контрольной группы.

На основании полученных результатов можно заключить, что при вирусном гепатите железо сыворотки крови достоверно находится выше нормы уже в первую неделю заболевания. Таким образом, определение уровня железа в сыворотке крови может служить одним из критериев ранней диагностики вирусного гепатита А. Это позволит ускорить дифференциальную диагностику продромального периода вирусного гепатита от ОРВИ и выявить безжелтушные формы вирусного гепатита А в эпидемическом очаге.



Уровни минимальных, средних и максимальных значений концентрации железа в сыворотке крови в продромальном периоде вирусного гепатита А

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Кареткина, Г.Н. Вирусный гепатит А: современные особенности клиники, диагностики и профилактики / Г.Н. Кареткина // Лечащий врач. — 2010. — № 10. — С.21—24.
- Климова, Е.А. Вирусный гепатит А: современное состояние проблемы / Е.А. Климова // Фарматека. — 2010. — № 2. — С.46—49.
- Гепатит А: эпидемиология и профилактика / О.А. Игнатова, Г.В. Ющенко, А.Н. Каира, Т.В. Соломай // Санитарный врач. — 2011. — № 10. — С.22—34.
- Покровский, В.И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор / В.И. Покровский, А.Б. Жебрун. — СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2011. — 116 с.
- Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний (экспериментальное исследование)

/ Ю.П. Орлов, А.В. Иванов, В.Т. Долгих [и др.] // Токсикологический вестник. — 2011. — № 2. — С.34—41.

6. Биологическое действие химических элементов. Железо. Физиологические, фармакодинамические и токсические признаки / А.А. Хабаров, Д.А. Новиков, Е.В. Будко, Л.В. Одинченко. — Курск: КГМУ, 2004. — 114 с.

REFERENCES

1. Karetkina GN. Virusnyj gepatit A: sovremennye osobennosti kliniki, diagnostiki i profilaktiki [Viral hepatitis A: the modern features of the clinic, diagnostics and prevention]. Lechashhij vrach [Treating doctor]. 2010; 10: 21-24.
2. Klimova EA. Virusnyj gepatit A: sovremennoe sostojanie problemy [Viral hepatitis A: current state of the problem]. Farmateka [Pharmateca]. 2010; 2: 46-49.
3. Ignatova OA, Jushhenko GV, Kaira AN, Solomaj TV. Gepatit A: jepidemiologija i profilaktika [Hepatitis A: epidemiology and prevention]. Sanitarnyj vrach [Health officer]. 2011; 10: 22-34.
4. Pokrovskij VI, Zhebrun AB. Virusnye gepatity v Rossijskoj Federacii: analiticheskij obzor [Viral hepatitis in the Russian Federation: analytical review]. Sankt-Peterburg: FBUN NIIJeM imeni Pastera [St Petersburg: Pasteur Institute]. 2011; 116 p.
5. Orlov JuP, Ivanov AV, Dolgih VT, Lukach VN, Chesnokova MV, Pritykina TV et al. Narushenija obmena zheleza v patogeneze kriticheskijh sostojanij (jeksperimental'noe issledovanie) [A disorder of iron metabolism in the pathogenesis of critical conditions (experimental study)]. Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]. 2011; 2: 34—41.
6. Habarov AA, Novikov DA, Budko EV, Odinchenko LV. Biologicheskoe dejstvie himicheskijh jelementov: zhelezo; Fiziologicheskije, farmakodinamicheskie i toksicheskie priznaki [Biological effects of chemical elements: iron; Physiological, pharmacodynamic and toxic signs]. Kursk: KGMU [KGMU]. 2014; 114 p.

© М.И. Тимерзянов, Н.В. Полунина, О.Ю. Милушкина, М.В. Малеев, 2018
УДК 343.828:004.9(470.41)

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).52-57

ПРОГРАММНЫЕ МОДУЛИ «УСЛОВИЯ ТРУДА» И «ПИТАНИЕ» КАК ИНСТРУМЕНТ АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСУЖДЕННЫХ, ЗАНЯТЫХ НА ПРОИЗВОДСТВАХ УПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛНЕНИЯ НАКАЗАНИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

ТИМЕРЗЯНОВ МАРАТ ИСМАГИЛОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: Marat.Timerzyanov@tatar.ru

ПОЛУНИНА НАТАЛЬЯ ВАЛЕНТИНОВНА, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

МИЛУШКИНА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой гигиены РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

МАЛЕЕВ МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ, канд. физ.-мат. наук, начальник отдела патентной и изобретательской работы ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Россия, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 138

Реферат. Цель исследования — анализ и оценка факторов риска влияния санитарно-гигиенических условий труда на заболеваемость среди осужденных, занятых на производствах Управления исполнения наказаний Российской Федерации по Республике Татарстан. Разработка алгоритма комплексной оценки заболеваемости осужденных и автоматизация процесса обработки полученной информации. Применение аналогичного подхода при оценке факторов питания осужденных. **Материал и методы.** Использован комплекс статистических методов исследования, вероятностный подход, метод вычислительной диагностики, расчет коэффициентов дифференциальной информативности выбранных факторов. Произведены инструментальные замеры физических и химических факторов производственной среды. С помощью коэффициентов дифференциальной информативности факторов вычислены отношения шансов для каждого из представленных факторов. **Результаты и их обсуждение.** Разработка и апробация автоматических программных модулей «Условия труда» и «Питание» для автоматизации обработки информации, полученной в результате анкетирования осужденных, занятых на производствах уголовно-исполнительной системы наказаний Республики Татарстан. **Выводы.** Сжатые сроки обработки данных позволяют проводить мониторинг ситуации по заболеваемости среди работающих осужденных, выявлять неблагоприятные тенденции, влияющие на повышение заболеваемости, и своевременно вносить необходимые коррективы. Возможность анализа заболеваемости осужденных по выбранному региону в целом и в разрезе учреждений. Разработанная методика оценки заболеваемости осужденных внедрена во всех учреждениях уголовно-исполнительной системы наказаний.

Ключевые слова: санитарно-гигиенические условия труда осужденных, гигиенические оценки труда факторов рабочей среды, отношение шансов, алгоритм комплексной оценки заболеваемости осужденных.

Для ссылки: Программные модули «Условия труда» и «Питание» как инструмент анализа влияния санитарно-гигиенических условий труда на заболеваемость осужденных, занятых на производствах Управления исполнения наказаний Российской Федерации по Республике Татарстан / М.И. Тимерзянов, Н.В. Полунина, О.Ю. Милушкина, М.В. Малеев // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.52—57. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).52—57.

PROGRAM MODULES «WORKING CONDITIONS» AND «NUTRITION» AS A TOOL OF ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF SANITARY AND HYGIENIC WORKING CONDITIONS ON MORBIDITY IN CONVICTS EMPLOYED AT PRODUCTION AT CORRECTIONS DEPARTMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION FOR THE REPUBLIC OF TATARSTAN

TIMERZYANOV MARAT I., *C. Med. Sci., associate professor of the Department of epidemiology and evidence-based medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: Marat.Timerzyanov@tatar.ru*
POLUNINA NATALIYA V., *D. Med. Sci., professor, Head of the Department of public health, healthcare and health economics Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovitianov str., 1*
MILUSHKINA OLGA YU., *D. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of hygiene of Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovitianov str., 1*
MALEYEV MIKHAIL V., *C. Phys.-Math. Sci., Head of the Department of patent and invention of Republican Clinical Hospital, Russia, 420064, Kazan, Orenburgskiy trakt, 138*

Abstract. Aim. Risk factor analysis and assessment for the impact of sanitary and hygienic working conditions on the incidence among convicts employed at production at corrections department of the Russian Federation for the Republic of Tatarstan has been performed. The algorithm of comprehensive incidence assessment in convicts has been developed. Processing of received data has been robotized. Similar approach has been applied in convict nutrition assessment. **Material and methods.** A set of statistical research methods such as probabilistic approach, computational diagnostic method, differential informativity coefficient calculation has been applied for selected factors. Instrumental physical and chemical factor measurements at production environment were made. Coefficient of differential informative factors has allowed determining the odds ratios for each of the presented factors. **Results and discussion.** The automatic software modules «Working conditions» and «Nutrition» have been developed and tested to robotize processing of information obtained from questioning of convicts employed at production at corrections department of the Russian Federation for the Republic of Tatarstan. **Conclusion.** Limited data processing period allows monitoring morbidity in working convicts, identifying unfavorable trends that affect the increase in morbidity, and making timely adjustments. The ability to analyze the incidence in convicts in selected region in general and in terms of institutions. Developed method of incidence assessment in convicts has been introduced to all institutions of the penal system on the territory of the Republic of Tatarstan.

Key words: sanitary and hygienic working conditions for convicts, hygienic assessments of labor factors in the working environment, odds ratio, algorithm for integrated assessment of the incidence in convicts.

For reference: Timerzyanov MI, Polunina NV, Milushkina OYu, Maleyev MV. Program modules «Working conditions» and «nutrition» as a tool of analysis of the influence of sanitary and hygienic working conditions on morbidity in convicts employed at production at corrections department of the Russian Federation for the Republic of Tatarstan. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2018; 11 (1): 52-57. **DOI:** 10.20969/VSKM.2018.11(1).52-57.

Гигиенические критерии — это показатели, позволяющие оценить степень отклонений параметров производственной среды и трудового процесса от действующих гигиенических нормативов. Классификация условий труда основана на принципе дифференциации указанных отклонений. Нами были проанализированы санитарно-гигиенические условия труда осужденных, занятых на производствах УФСИН РФ по Республике Татарстан, в частности, в металлообработке, деревообработке, литейном, швейном производствах. Были собраны гигиенические оценки труда факторов рабочей среды, трудового процесса, производственного шума, искусственного освещения, химических веществ [1].

Для анализа влияния на заболеваемость среди осужденных санитарно-гигиенических условий производства были выбраны такие факторы возможного риска (и их градация), как «Возраст старше/моложе 40 лет», «Стаж работы более/менее 5 лет», «Профессия — рабочий/служащий», «Высокий/низкий уровень тяжести трудового процесса», «Вредные производственные факторы выше/ниже ПДК», «Химические факторы производства выше/ниже ПДК» и др., всего 14 факторов [2, 3].

Были вычислены отношения шансов (ОШ) для каждого из представленных факторов, чтобы коли-

чественно оценить связь между фактором риска и результатом его влияния.

В табл. 1 представлены результаты оценки влияния вышеназванных факторов риска на заболеваемость осужденных.

Для всех анализируемых факторов риска, кроме фактора «Вредные привычки», отношения шансов оказались выше 1,0.

Отношение шансов дает возможность оценить влияние на заболеваемость фактора риска, действующего изолированно от других, выявить фактор, наиболее значимо влияющий на заболеваемость. На практике эти факторы действуют на здоровье человека в комплексе. Нами был разработан алгоритм комплексной оценки заболеваемости осужденных. В процессе вычислений для отобранных факторов риска (см. табл. 1) рассчитывались коэффициенты дифференциальной информативности (КДИ) факторов. Для итоговой таблицы были отобраны факторы с величиной КДИ больше 1,0. В табл. 2 можно видеть результаты проведенных вычислений.

Фиксируются все градации факторов риска для конкретного осужденного. Затем ДК, соответствующие зафиксированным градациям фактора, складываются с учетом знака. В итоге получается число, которое мы назвали диагностическим индексом (ДИ).

Влияние санитарно-гигиенических условий труда (факторов риска) на заболеваемость осужденных

Факторы риска	ОШ [95% ДИ]
Возраст, лет	4,3 [3,5; 5,3]
Стаж работы, лет	6,4 [5,1; 8,2]
Профессия	433,7 [107,7; 1746,3]
Уровень тяжести трудового процесса	203,0 [83,6; 493,1]
Вредные производственные факторы	392,1 [97,4; 1578,7]
Химические факторы производства	107,0 [50,4; 227,4]
Степень загрязнения атмосферного воздуха производственных помещений	753,6 [105,6; 5377,0]
Микроклимат в производственных помещениях	7,1 [5,6; 9,0]
Уровень шума в производственных помещениях	346,8 [86,1; 1396,4]
Риск условий труда по степени вредности и опасности факторов производственной среды и трудового процесса	4,2 [3,3; 5,2]
Виброакустические факторы рабочих мест	392,1 [97,4; 1578,7]
Срок пребывания в колонии, лет	346,8 [86,1; 1396,4]
Индивидуальные средства защиты рабочих мест	6,6 [5,2; 8,3]
Искусственная освещенность рабочих мест	4,5 [3,6; 5,6]
Физические нагрузки во время работы	4,0 [3,2; 5,0]
Вредные привычки (курение)	1,0 [0,9; 1,2]

Примечание: ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал для отношения шансов.

Диагностическая таблица оценки влияния санитарно-гигиенических факторов риска

Факторы	Градации	ДК
Возраст, лет	Старше 40	0,9
	Моложе 40	-0,7
Стаж работы, лет	Более 5	1,2
	Менее 5	-0,8
Профессия	Рабочий	5,5
	Служащий	-1,2
Уровень тяжести трудового процесса	Высокий	4,6
	Низкий	-1,2
Вредные производственные факторы	Выше ПДК	5,4
	Ниже ПДК	-1,1
Химические факторы производства	Выше ПДК	4,0
	Ниже ПДК	-1,1
Степень загрязнения атмосферного воздуха производственных помещений	Выше ПДК	6,1
	Ниже ПДК	-1,1
Микроклимат в производственных помещениях	Неблагоприятный	1,3
	Благоприятный	-0,8
Уровень шума в производственных помещениях	Выше ПДК	5,3
	Ниже ПДК	-1,1
Риск условий труда по степени вредности и опасности факторов производственной среды и трудового процесса	Высокий	0,9
	Низкий	-0,8
Виброакустические факторы рабочих мест	Выше ПДК	5,4
	Ниже ПДК	-1,1
Срок пребывания в колонии, лет	Более 5	5,3
	Менее 5	-1,1
Индивидуальные средства защиты рабочих мест	Отсутствие	1,2
	Наличие	-0,8
Искусственная освещенность рабочих мест	Недостаточная	0,9
	Достаточная	-0,7
Диагностический индекс	Благоприятный	-13,6±6,9
	Менее благоприятный	6,8±27,4
	Неблагоприятный	27,5±48,0

Примечание: ДК — диагностический коэффициент.

Возможные значения ДИ были разбиты на три интервала: неблагоприятный (27,5÷48,0 балла) — в обозримом будущем велика вероятность возникновения у осужденного заболеваний, либо усугубления уже существующих (если они имелись на момент обследования); пограничный (6,8÷27,4 балла) — можно расценивать вероятность заболевания осужденного как неопределенную; благоприятный (-13,6 ÷ 6,9 балла) — при сохранении существующих на момент обследования санитарно-гигиенических условий труда осужденному в перспективе не грозит заболевание.

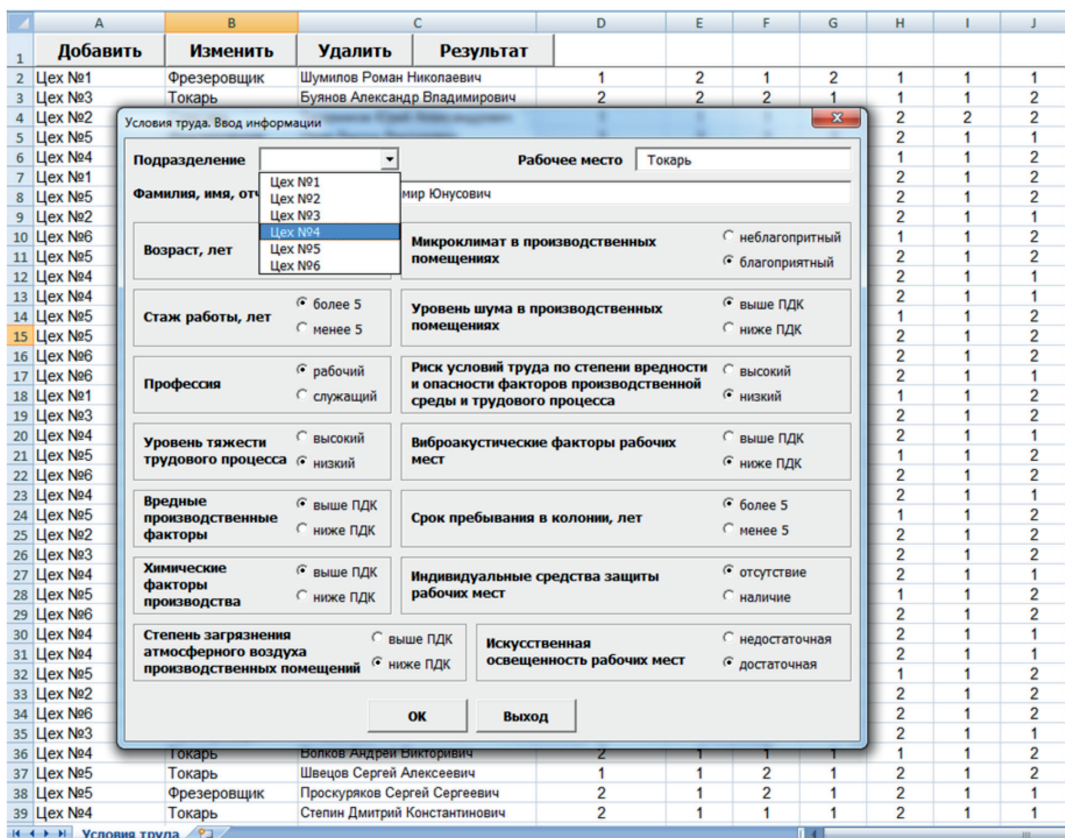
Для подготовки данных к анализу с использованием представленного алгоритма была разработана анкета, содержание которой соответствует табл. 2. С целью автоматизации процесса обработки информации был разработан программный модуль «Условия труда». Программный модуль (ПМ) работает следующим образом: при открытии файла с базой данных отображается информация, введенная и сохраненная в ходе предыдущего сеанса работы. В первой строке таблицы расположены кнопки управления: «Добавить», «Изменить», «Удалить», «Результат» (рисунк). Оператор имеет возможность ввести и сохранить информацию, представленную в анкете заключенного, с помощью кнопки «Добавить». Изменить информацию о заключенном можно, «кликнув» мышкой в любой ячейке строки с информацией об этом заключенном и нажав затем кнопку «Изменить». В раскрывшемся диалоговом окне можно внести и сохранить необходимые коррективы. Удалить некорректно введенную информацию

о заключенном можно с помощью кнопки «Удалить». Есть возможность посмотреть результаты вычисления диагностического индекса для конкретного заключенного. Для этого надо «кликнуть» мышкой в любой ячейке строки с его фамилией и нажать кнопку «Результат».

Аналогичный подход был применен при рассмотрении факторов питания осужденных в учреждениях УФСИН по Республике Татарстан. Для анализа влияния на заболеваемость осужденных различных аспектов питания были выбраны такие факторы, как «Возраст старше/моложе 40 лет», «Профессия рабочий/служащий», «Высокий/низкий уровень тяжести трудового процесса», «Содержание белка в рационе питания (от физиологической нормы)», «Сбалансированность пищевых веществ в рационе питания» и др., всего 14 факторов (табл. 3, 4).

На основе данных, представленных в табл. 4, был разработан программный модуль «Питание», по структуре, внешнему виду и принципу работы аналогичный ПМ «Условия труда».

Автоматизированный подход дал возможность в сжатые сроки обрабатывать информацию о заболеваемости осужденных по учреждениям в целом и в разрезе подразделений. Базы данных различных учреждений легко объединяются в одну, что позволяет анализировать заболеваемость осужденных по выбранному региону. Краткие сроки обработки данных позволяют осуществлять мониторинг ситуации по заболеваемости, определять неблагоприятные тенденции и своевременно вносить необходимые коррективы.



Вид базы данных и диалогового окна «Добавить» модуля «Условия труда» после нажатия кнопки

Оценка влияния факторов питания на заболеваемость осужденных

Факторы	ОШ [95% ДИ]
Возраст, лет	4,3 [3,5; 5,3]
Профессия	433,7 [107,7; 1746,3]
Уровень тяжести трудового процесса	203,0 [83,6; 493,1]
Стаж работы в колонии, лет	6,4 [5,1; 8,2]
Индекс массы тела	4,2 [3,4; 5,2]
Вредные привычки	1,0 [0,9; 1,2]
Срок пребывания в колонии, лет	346,8 [86,1; 1396,4]
Энергетическая ценность рациона	4,2 [3,4; 5,1]
Содержание белка в рационе питания (от физиологической нормы)	2,4 [1,9; 2,9]
Содержание белка животного происхождения в рационе питания (от физиологической нормы)	4,8 [3,8; 6,0]
Потребление насыщенных жирных кислот в рационе питания (от физиологической нормы)	33,4 [21,7; 51,4]
Содержание растительных жиров в рационе питания (от физиологической нормы)	102,3 [48,1; 217,4]
Содержание углеводов в рационе питания (от физиологической нормы)	666,0 [93,3; 4752,1]
Сбалансированность пищевых веществ в рационе питания	3,7 [3,0; 4,6]
Содержание витамина А в рационе питания	2,3 [1,9; 2,8]
Содержание витамина В ₂ в рационе питания	2,8 [2,3; 3,4]
Содержание фосфора в рационе питания	6,0 [4,7; 7,6]
Содержание магния в рационе питания	6,1 [4,8; 7,7]

Таблица 4

Диагностическая таблица оценки влияния факторов питания

Факторы	Градация	ДК
Возраст, лет	Старше 40	0,9
	Моложе 40	-0,7
Профессия	Рабочий	5,5
	Служащий	-1,2
Уровень тяжести трудового процесса	Высокий	4,6
	Низкий	-1,2
Стаж работы в колонии, лет	Более 5	1,2
	Менее 5	-0,8
Индекс массы тела	Высокий (выше 30,0)	0,9
	Нормальный (18,5+24,9)	-0,7
Срок пребывания в колонии, лет	Более 5	5,3
	Менее 5	-1,1
Энергетическая ценность рациона	Ниже физиологической нормы на 40% и более	0,9
	В пределах физиологической нормы	-0,7
Содержание белка животного происхождения в рационе питания (от физиологической нормы)	Низкое	1,0
	Физиологическое	-0,7
Потребление насыщенных жирных кислот в рационе питания (от физиологической нормы)	Высокое	2,8
	Физиологическое	-1,1
Содержание растительных жиров в рационе питания (от физиологической нормы)	Низкое	4,0
	Физиологическое	-1,1
Содержание углеводов в рационе питания (от физиологической нормы)	Выше нормы	6,0
	Ниже нормы	-1,1
Сбалансированность пищевых веществ в рационе питания	Несбалансированно	0,8
	Сбалансировано	-0,4
Содержание фосфора в рационе питания	Избыточное	2,2
	Нормальное	-0,8
Содержание магния в рационе питания	Недостаточное	2,2
	Нормальное	-0,8
Диагностический индекс	Благоприятный	-12,4+4,5
	Менее благоприятный	4,6+21,3
	Неблагоприятный	21,4+38,3

Примечание: ДК — диагностический коэффициент.

Разработанная методика оценки заболеваемости осужденных внедрена во всех учреждениях уголовно-исполнительной системы на территории Республики Татарстан.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимерзянов, М.И. Анализ заболеваемости осужденных к лишению свободы по данным углубленного медицинского осмотра, занятых на столярных и штукатурно-малярных работах, находящихся в уголовно-исправительных колониях на территории Республики Татарстан / М.И. Тимерзянов, А.Н. Галиуллин, Ф.В. Валиев // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.51—56.

2. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
3. Санников, А.Л. Здоровье и социальная защищенность осужденных / А.Л. Санников // Российский медицинский журнал. — 1998. — № 5. — С.10—12.

REFERENCES

1. Timerzyanov MI, Galiullin AN, Valiyev FV. Analiz zaboлеваemosti osuzhdennyh k lisheniju svobody po dannym uglublennogo medicinskogo osmotra, zanjatyh na stoljarnyh i shtukaturno-maljarnyh rabotah, nahodjashhhsja v ugovovno-ispravitel'nyh kolonijah na territorii Respubliki Tatarstan [Analysis of morbidity of people sentenced to imprisonment in penal colony in Tatarstan, engaged in joinery, plastering and painting work, according to a thorough medical examination]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (4): 51-56.
2. Gubler EV. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavanija patologicheskikh processov [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]. L.: Medicina [Medicine]. 1978; 296 p.
3. Sannikov AL. Zdorov'e i social'naja zashhishhennost' osuzhdennyh [Health and social protection of convicts]. Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. 1998; 5: 10-12.

© Д.П. Чувашова, С.Н. Егорова, А.Н. Анисимов, 2018

УДК 615.243.4.014.21:615.453.6.014.64

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).57-63

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ КИШЕЧНО-РАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКИ НА ТАБЛЕТКИ-ЯДРА РАБЕПРАЗОЛА

ЧУВАШОВА ДИНАРА ПЕТРОВНА, аспирант ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ведущий инженер-технолог исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты», Россия, 420091, Казань, ул. Беломорская, 260

ЕГОРОВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА, докт. фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8(843)521-44-96, e-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

АНИСИМОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ, канд. техн. наук, зам. генерального директора по развитию АО «Татхимфармпрепараты», Россия, 420091, Казань, ул. Беломорская, 260

Реферат. Цель исследования — теоретическое и экспериментальное обоснование состава кишечнорастворимой оболочки и способа ее нанесения на таблетки-ядра рабепразола. **Материал и методы.** При проведении экспериментов по разработке состава и технологии нанесения кишечнорастворимой оболочки в качестве объектов исследования использовали таблетки-ядра рабепразола 20 мг и пленочные покрытия, широко используемые в фармацевтической технологии. **Результаты и их обсуждение.** Методом полного факторного эксперимента было изучено влияние технологических факторов на процесс нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра рабепразола. В ходе экспериментов был установлен следующий оптимальный режим нанесения покрытия на установку Huttlin Unilab-0,5-TJ: объем входящего воздуха 70—90%, температура входящего воздуха — 60—65°C, температура продукта — 38—41°C, частота вращения перистальтического насоса — от 3,1 до 4,7%. Получены таблетки рабепразола (дозировка 20 мг) с однородным покрытием желтого цвета с коричневатым оттенком, с поверхностью без сколов. Оптимальным составом покрытия таблеток-ядер рабепразола 20 мг явились: разделительная прослойка («предоболочка») Opadry®YS-1-7027 White («Cologon») и нанесенное на нее кишечнорастворимое покрытие Acryl-EZE®Yellow («Cologon») с добавлением пластификатора макрогол (полиэтиленгликоль) 6 000. **Выводы.** Разработаны состав и технология водорастворимого кишечнорастворимого покрытия таблеток рабепразола (дозировка 20 мг) с предварительным нанесением разделительной прослойки («предоболочки») на таблетки-ядра.

Ключевые слова: рабепразол, таблетки, кишечнорастворимая оболочка.

Для ссылки: Чувашова, Д.П. Разработка состава и технологии нанесения кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола / Д.П. Чувашова, С.Н. Егорова, А.Н. Анисимов // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.57—63. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).57—63.

RABEPRAZOLE TABLET CORE COMPOSITION AND ENTERIC COAT APPLICATION TECHNOLOGY RESEARCH

CHUVASHOVA DINARA P., postgraduate student of Kazan State Medical University, leading engineer-technologist of the Department of research of «Tatkhimpharmpreparaty», Russia, 420091, Kazan, Belomorskaya str., 260

EGOROVA SVETLANA N., D. Pharm. Sci., professor, Head of the Department of pharmacy of the faculty of advanced learning and professional specialist training of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8(843)521-44-96, e-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

ANISIMOV ALEXANDER N., C. Techn. Sci., deputy chief executive officer for development of «Tatkhimpharmpreparaty», Russia, 420091, Kazan, Belomorskaya str., 260

Abstract. Aim. Theoretical and experimental basis of intestine-soluble shell composition and its application technology on rabeprazole core tablets has been investigated. **Material and methods.** The main object of composition development and coating technology in the study was 20 mg rabeprazole core tablets and conventional film shells widely used in pharmaceutical technology. **Results and discussion.** Full factorial experiment method has been applied in order to investigate technologic factor contribution to the process of intestine-soluble shell application on rabeprazole tablet core. The following optimal experimental mode has been chosen for Huttin Unitab-0,5-TJ rig: inlet air volume — 70—90%, inlet air temperature — 60—65°C, product temperature 38—41°C, roller pump rpm from 3,1 to 4,7%. The result was yellow rabeprazole tablets with brownish tinge (20 mg dosage) with uniform shell. Tablet surface was slightly rough without chips. The optimal shell composition for 20 mg rabeprazole tablet core is separative layer Opadry® YS-1-7027 White («Colorcon») with applied Acryl-EZE® Yellow («Colorcon») enteric shell + macrogol plasticizer (polyethylene glycol) 6000. **Conclusion.** The composition and technology has been developed for 20 mg rabeprazole tablets with enteric shell on the tablet core coated with separative layer.

Key words: rabeprazole, tablet, enteric coat.

For reference: Chuvashova DP, Egorova SN, Anisimov AN. Rabeprazole tablet core composition and enteric coat application technology research. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 57-63. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).57-63.

Введение. Рабепразол — современный ингибитор протонной помпы (ИПП), широко применяется в гастроэнтерологии для лечения кислотозависимых заболеваний [1]. Ингибиторы протонной помпы, к которым относятся рабепразол, дексрабепразол, омепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, декслансопразол, являются замещенными бензимидазолами и отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах [2]. Рабепразол обладает наибольшей скоростью наступления антисекреторного эффекта по сравнению с другими ИПП [3]. Рабепразол, как и другие ИПП, является пролекарством: он всасывается в слизистой оболочке тонкого кишечника и накапливается в париетальных клетках желудка («клетках-мишенях»), в кислой среде которых метаболизируется в активную форму — циклический сульфенамид, необратимо связывающийся с молекулой цистеина протонной помпы [4]. Однако нестабильность рабепразола в кислой среде, на которой основан его эффект пролекарства, является технологической проблемой при разработке лекарственной формы. С целью доставки рабепразола в зону всасывания (кишечник) и защиты его от разрушения в кислой среде желудочного сока таблетки рабепразола покрывают кишечнорастворимой оболочкой [2]. Для устойчивости при производстве и хранении лекарственного препарата рабепразол используют в форме натриевой соли, дополнительно включая щелочные вспомогательные вещества в состав таблетки [5].

Стимулирование производства воспроизведенных лекарственных препаратов в соответствии со стратегией развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 г. «Фарма-2020», а также широкая распространенность

кислотозависимых заболеваний [6] обуславливают необходимость разработки состава и технологии получения на отечественном фармацевтическом предприятии таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Однако нанесение энтеросолюбильных покрытий на таблетки-ядра рабепразола проблематично в технологическом аспекте, так как снижает стабильность фармацевтической субстанции: вспомогательные вещества в составе кишечнорастворимых оболочек имеют свободные карбоксильные группы, которые взаимодействуют с рабепразолом, а кишечнорастворимое покрытие при этом растворяется изнутри [5]. Кроме того, такие фармацевтические факторы, как состав и природа вспомогательных веществ и технологические режимы нанесения покрытия, могут влиять на биодоступность лекарственного препарата, и это особенно актуально для ИПП [4]. Недостатком большинства известных способов нанесения энтеросолюбильных оболочек на таблетки является использование органических растворителей, вследствие чего возможно токсическое воздействие паров на персонал; кроме того, данный способ требует обеспечения взрывобезопасности оборудования [7]. Вышеизложенное обуславливает актуальность исследований по разработке состава и технологии водорастворимого энтеросолюбильного покрытия таблеток рабепразола.

Цель исследования — теоретическое и экспериментальное обоснование состава водорастворимой кишечнорастворимой оболочки и способа ее нанесения на таблетки-ядра рабепразола.

Материал и методы. Таблетки-ядра массой 0,2 г, содержащие 20 мг рабепразола натрия (ФС № 000312-080212) и вспомогательные вещества [кальция карбонат (ЛСР-009613/09-301109, изм. № 1), лактозы моногидрат (ВР, USP/NF, JP), крах-

мал кукурузный (EP), магния стеарат (ТУ У 24.1-34767516-007:2009)], получали прессованием на роторной таблеточной машине РТМ-12 (Россия), при усилии прессования 20 кН с предварительным влажным гранулированием 3%-ным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы (USP/NF, BP, JP).

Для разделительной прослойки использовали готовые композиции, общепринятые в технологии пленочных покрытий [8]: Opadry®YS-1-7027 White («Colorcon»), Vivacoat® PA-1P («JRS PHARMA»), Aquarius®PrimeWhite («Ashland»), которые наносили на таблетки-ядра на универсальной установке UNILAB-05-TJ фирмы BWHuttlin (Германия) с загрузкой барабана 500 г.

На полученные таблетки-ядра с разделительной прослойкой наносили пленочную кишечнорастворимую оболочку с использованием готовых композиций: Acryl-EZE® («Colorcon») (с добавлением пластификатора макрогол 6 000) и Aquarius® («Ashland»).

Составы пленочных покрытий представлены в табл. 1.

Результаты и их обсуждение. Важным решением для определения состава покрытия является выбор растворителя для приготовления суспензии пленочного покрытия [9]. Водные пленочные покрытия наиболее удобны, экономичны и безопасны для использования, они выбраны как наиболее перспективные [7].

Для изучения влияния технологических факторов на процесс нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра рабепразола был использован метод полного факторного эксперимента (ПФЭ) 2^3 [10] для трех факторов, определяющих технологический процесс:

x_1 — концентрация пленкообразующей суспензии, %;

x_2 — скорость подачи пленкообразующей суспензии, %;

x_3 — расход воздуха, м³/ч.

В качестве параметра оптимизации (отклика) выбрана эффективность процесса покрытия (практический привес покрытия, %), так как этот показатель влияет на растворение таблеток в кислотной стадии.

В табл. 2 представлены факторы, влияющие на технологический процесс нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра рабепразола и их интервалы варьирования.

Факторы, основной уровень, интервал варьирования выбраны на основании экспериментальных данных.

В табл. 3 представлена матрица планирования эксперимента.

В представленной матрице планирования учтены все взаимодействия и средние значения отклика. После выполнения эксперимента по нанесению кишечнорастворимого покрытия Acryl-EZE®Yellow на таблетки-ядра рабепразола (дозировка 20 мг) в соответствии с матрицей планирования и проверкой значимости коэффициентов получено уравнение регрессии в кодированных переменных:

$$y = 10,04 + 0,08x_1 + 0,17x_2 - 0,26x_3 - 0,19x_1x_2 - 0,07x_1x_3 + 0,15x_2x_3 - 0,02x_1x_2x_3.$$

При проведении интерпретации полученной модели выявили, что наиболее сильное влияние на технологический процесс нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия Acryl-EZE®Yellow на таблетки-ядра оказывает расход воздуха, так

Т а б л и ц а 1

Составы пленочных покрытий

№ п/п	Название	Качественный состав	Концентрация суспензии, %
<i>Разделительная прослойка</i>			
1	Opadry® YS-1-7027 White («Colorcon»)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид, триацетин	15
2	Vivacoat® PA-1P («JRS PHARMA»)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид, полидекстроза, тальк, полиэтиленгликоль 3350	15
3	Aquarius®PrimeWhite («Ashland»)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид	12
<i>Кишечно-растворимая оболочка</i>			
1	Acryl-EZE®Yellow («Colorcon») + пластификатор полиэтиленгликоль 6000 (макрогол) в количестве 2 мг на 1 табл. (0,88 %)	Метакриловой кислоты сополимер тип С, тальк, титана диоксид, оксид железа желтый, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия бикарбонат, натрия лаурилсульфат, оксид железа красный, оксид железа двухвалентного/оксид железа черный	20
2	Aquarius®Control ENA MAY Yellow («Ashland»)	Метакриловой кислоты сополимер тип С, тальк, титана диоксид, триэтилцитрат, кремния диоксид, лак хинолиновый желтый	20

Т а б л и ц а 2

Факторы и интервалы варьирования

Фактор	Кодированное значение факторов	Нижний уровень, x_i^-	Центр, x_i^0	Верхний уровень, x_i^+	Интервал варьирования, Δ_i
Концентрация суспензии, %	x_1	18	20	22	2
Скорость подачи пленкообразующей суспензии, %	x_2	4	4,1	5,2	1,1
Расход воздуха, м ³ /ч	x_3	110	120	130	10

Матрица планирования эксперимента

№ эксперимента	Исследуемые факторы			Взаимодействия				Результаты опытов			
	x_1	x_2	x_3	x_1x_2	x_1x_3	x_2x_3	$x_1x_2x_3$	y_1	y_2	y_3	\hat{y}_j
1	+	+	+	+	+	+	+	9,8	9,9	10,0	9,9
2	—	+	+	—	—	+	—	10,1	10,4	10,4	10,3
3	+	—	+	—	+	—	—	9,5	9,8	9,7	9,67
4	—	—	+	+	—	—	+	9,4	9,1	9,2	9,23
5	+	+	—	+	—	—	—	10,3	10,1	10,5	10,3
6	—	+	—	—	+	—	+	10,1	10,5	10,4	10,33
7	+	—	—	—	—	+	+	10,5	10,7	10,6	10,6
8	—	—	—	+	+	+	—	9,8	10,0	10,1	9,97

как этот фактор имеет наибольший по абсолютному значению коэффициент, равный 0,26. После него по силе влияния на отклик (привес покрытия) идут взаимодействие факторов концентрации суспензии и скорости подачи пленкообразующей суспензии; скорость подачи пленкообразующей суспензии. Так как коэффициенты x_1 и x_2 положительны, то с увеличением концентрации суспензии и скорости подачи пленкообразующей суспензии будет увеличиваться привес покрытия. Полученные результаты были учтены при выборе технологического режима нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра рабепразола.

Однако при нанесении пленочной кишечнорастворимой оболочки как Acryl-EZE® (с добавлением пластификатора макрогол 6000), так и Aquarius® Control непосредственно на таблетки-ядра рабепразола не удалось добиться ровного однородного покрытия. Изменение технологических параметров процесса нанесения покрытия (уменьшение скорости подачи пленкообразующей суспензии, температуры и расхода входящего воздуха) также не привели к положительным результатам. Это обусловило необходимость нанесения на таблетки-ядра разделительной прослойки («предоболочки»), которая механически выравнивает поверхность ядра и обеспечивает равномерность нанесения кишечнорастворимого покрытия. Кроме того, разделительная прослойка между кишечнорастворимым покрытием и ядром таблетки изолирует рабепразол от карбоксильных групп ингредиентов покрытия, что повышает как стабильность рабепразола, так и устойчивость оболочки.

Последовательность технологических операций процесса нанесения разделительной прослойки и кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола представлена на рисунке.



Последовательность технологических операций процесса нанесения разделительной прослойки и кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола

Технологические параметры процесса нанесения пленочной оболочки для разделительной прослойки на таблетки-ядра рабепразола на установке HuttlinUnilab-0,5-TJ представлены в табл. 4.

Результаты покрытия таблеток-ядер пленочной оболочкой для разделительной прослойки на установке HuttlinUnilab-0,5-TJ представлены в табл. 5.

Таблетки-ядра, покрытые пленочной оболочкой Opadry® и Vivacoat® для разделительной прослойки, соответствовали проекту нормативной документации по представленным показателям. При нанесении состава Aquarius® поверхность таблеток-ядер

Таблица 4

Параметры процесса нанесения пленочной оболочки для разделительной прослойки

№ п/п	Параметры процесса	Композиция		
		Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®
1	Заданный объем входящего воздуха, %	75—98	70—90	73—95
2	Заданный объем входящего воздуха, м³/ч	131—150	138—155	135—150
3	Температура входящего воздуха, °C	55	55	55
4	Температура продукта, °C	38,3—41	38,5—40,9	38,5—41,0
5	Температура выходящего воздуха, °C	40—45	40—45	42—45
6	Скорость вращения перистальтического насоса, %	3,1—5,0	3,1—5,0	3,1—5,0
7	Давление сжатого воздуха на форсунки, бар	0,25	0,25	0,25
8	Микроклимат, бар	0,05	0,05	0,05
9	Диаметр форсунок, мм	1	1	1

Результаты покрытия таблеток-ядер пленочной оболочкой для разделительной прослойки на установке HuttlinUnilab-0,5-TJ

Показатель	Композиция		
	Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®
Описание	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета		
Поверхность	Ровная	Ровная	Сильно шероховатая
Однородность массы таблеток	Соответствует требованиям НД		
Средняя масса, г	0,103±0,015	0,105±0,013	0,102±0,018
Привес покрытия, %	2,5±0,2	2,3±0,1	2,4±0,2
Высота таблеток-ядер, покрытых пленочной оболочкой, мм	2,32—2,35	2,27—2,35	2,30—2,33
Распадаемость, мин	8,00±0,20	10,00±0,15	10,15±0,10

была неровной, однако эксперименты с данным составом были продолжены.

Далее на таблетки-ядра рабепразола, покрытые разделительной прослойкой («предоболочкой»), наносили пленочную кишечнорастворимую оболочку (Acryl-EZE® с пластификатором макрогол 6000 или Aquarius®) на установке HuttlinUnilab-0,5-TJ; параметры технологического процесса представлены в табл. 6.

Результаты покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой таблеток-ядер рабепразола с разделительной прослойкой представлены в табл. 7 и 8.

Результаты, представленные в табл. 7 и 8, свидетельствуют о том, что все изученные составы

обеспечивали соответствие количественных показателей качества таблеток требованиям нормативной документации. Однако по критерию «описание» оптимальные характеристики установлены у таблеток рабепразола, покрытых разделительной прослойкой Opadry® и кишечнорастворимой оболочкой Acryl-EZE® (с добавлением пластификатора макрогол 6000), которые имели желтое с коричневатым оттенком однородное покрытие, гладкую и однородную поверхность без сколов.

В ходе экспериментов для получения однородного покрытия на таблетках-ядрах рабепразола, отсутствия пористости, разнооттеночности и сколов был подобран следующий оптимальный режим нанесения покрытия на установке HuttlinUnilab-0,5-TJ:

Таблица 6

Параметры процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола 20 мг, покрытые разделительной прослойкой

№ п/п	Параметры процесса	Acryl-EZE®			Aquarius®		
		Разделительная прослойка			Разделительная прослойка		
		Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®	Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®
1	Заданный объем входящего воздуха, %	78—92	75—98	74—95	75—90	77—92	78—93
2	Заданный объем входящего воздуха, м³/ч	153—170	151—177	155—171	158—171	159—175	160—193
3	Концентрация суспензии, %	12	12	12	12	12	12
4	Температура входящего воздуха, °С	65	65	62	64	60	65
5	Температура продукта, °С	38—40	36,1—43,0	37,0—39,8	37,5—40,0	37,7—40,2	38,3—40,0
6	Температура выходящего воздуха, °С	40—45	40—45	40—45	40—45	40—45	40—45
7	Скорость вращения перистальтического насоса, %	3,5—4,5	3,1—4,5	3,2—4,5	3,3—4,7	3,3—4,5	3,1—4,5
8	Давление сжатого воздуха на форсунки, бар	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
9	Микроклимат, бар	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
10	Диаметр форсунок, мм	1	1	1	1	1	1

Таблица 7

Результаты покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой Acryl-EZE® с пластификатором макрогол 6000 таблеток-ядер рабепразола с разделительной прослойкой

№ п/п	Показатель	Разделительная прослойка («предоболочка»)		
		Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®
1	Описание	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком, гладкое, однородное покрытие	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком, слегка шероховатое однородное покрытие	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком, слегка шероховатое однородное покрытие
2	Средняя масса, г	0,226±0,08	0,225±0,005	0,224±0,015
3	Привес покрытия, %	10,5±0,3	10,3±0,2	10,4±0,2
4	Высота таблеток-ядер, покрытых пленочной кишечнорастворимой оболочкой, мм	3,38—3,45	3,20—3,55	3,23—3,30

Результаты покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой Aquarius® таблеток-ядер рабепразола с разделительной прослойкой

№ п/п	Показатель	Разделительная прослойка («предоболочка»)		
		Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®
1	Описание	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета, поверхность сильно шероховатая	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета, поверхность сильно шероховатая	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета, поверхность сильно шероховатая
2	Средняя масса, г	0,224±0,012	0,225±0,018	0,225±0,015
3	Привес покрытия, %	10,5±0,1	10,3±0,2	10,3±0,1
4	Высота таблеток-ядер, покрытых пленочной кишечнорастворимой оболочкой, мм	3,25—3,58	3,28—3,40	3,25—3,32

объем входящего воздуха — 70—90%, температура входящего воздуха — 60—65°C, температура продукта — 38—41°C, частота вращения перистальтического насоса — от 3,1 до 4,7%.

Таким образом, оптимальным составом кишечнорастворимой оболочки таблеток-ядер рабепразола (дозировка 20 мг) явились: разделительная прослойка («предоболочка») Opadry®YS-1-7027 White («Cologon») и нанесенное на разделительную прослойку кишечнорастворимое покрытие Acryl-EZE®Yellow («Cologon») с добавлением пластификатора макрогол 6000.

Вывод. Разработаны состав и технология водорастворимого кишечнорастворимого покрытия таблеток рабепразола (дозировка 20 мг) с предварительным нанесением разделительной прослойки («предоболочки») на таблетки-ядра.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Ахмедов, В.А. Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы / В.А. Ахмедов, В.А. Ноздряков // РМЖ. — 2017. — № 10. — С.765—768.
- Государственный реестр лекарственных средств. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. — URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 15.12.2017).
- Маев, И.В. Лекарственная терапия неэрозивной рефлюксной болезни / И.В. Маев, А.С. Трухманов // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 24. — С.1402—1409.
- Лопина, О.Д. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия: пособие для врачей / О.Д. Лопина, С.Ю. Сереброва. — М.: МГУ, 2016. — 139 с.
- Pat. EA200101266, «Novel preparation and administration form comprising an acid-labile active compound» / Дитрих Ранго, Линдер Рудольф, appl. 31.05.2000, publ. 07.06.1990.

- Бордин, Д.С. Лечение кислотозависимых заболеваний: история вопроса и актуальные проблемы / Д.С. Бордин, Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих // Consilium Medicum. — 2013. — № 8. — С.38—44.
- Могилюк, В. Краткий обзор применяемых в промышленности технологий нанесения оболочек для твердых пероральных лекарственных форм / В. Могилюк // Фармацевтическая отрасль. — 2014. — № 6 (47). — С.38—41.
- Карбовская, Ю.В. Комплексный подход к разработке составов пленочных покрытий таблеток / Ю.В. Карбовская, Е.В. Флисюк // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. — 2012. — № 10 (129), вып. 18. — С.184—190.
- Ковшель, А.Ю. Разработка состава и режима нанесения пленочного покрытия для таблеток бетагистина пролонгированного высвобождения / А.Ю. Ковшель, Е.В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2015. — № 2 (11). — С.84—87.
- Ахназарова, С.Л. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии / С.Л. Ахназарова, В.В. Кафаров. — М.: Высшая школа, 1978. — 213 с.

REFERENCES

- Akhmedov VA, Nozdryakov VA. Sovremennye vzglyady na bezopasnost' dlitel'noj terapii ingibitorami protonnoj pompy. Obzor literatury [Modern views on the safety of prolonged therapy with proton pump inhibitors. Literature review]. RMZh [RMG]. 2017; 10: 765-768.
- Gosudarstvennyj Reestr Lekarsvennyh Sredstv [State Drug Register]. Ministerstvo zdoravooxranenija i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii: Jelektronnyj resurs [Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation: electronic resource]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>
- Maev IV. Lekarsvennaja terapija neerosivnoj refljuksnoj bolesni [Drug therapy of non-erosive reflux disease]. RMZh [RMG]. 2004; 24: 1402-1409.
- Lopina OD, Serebrova SYu. Osnovnie farmakokineticheskie charakteristiki ingibitorov protonnogo nasosa i effektivnost' ich deistvij: Posobie dlja vrachej [The main pharmacokinetic characteristics of proton pump inhibitors and the effectiveness of their actions: Manual for doctors]. Moskva [Moscow]: MGU [MSU]. 2016; 139 p.
- Dietrich Rango, Linder Rudolf. Patent № EA 200101266, «Novel preparation and administration form comprising an acid-labile active compound». Appl. 31.05.2000; publ. 07.06.1990.
- Bordin DS, Plotnikova AS, Sukhikh AS. Lechenie kislotozavisimich zabolevanij: istorija voprosa i aktualnie problemi [Treatment of acid-dependent diseases:

- background and actual problems]. *Consilium Medicum*. 2013; 8: 38-44.
7. Mogiljuk V. Kratkij obzor primenjaemyh v promyshlennosti tehnologij nanesenija obolochek dlja tverdyh peroral'nyh lekarstvennyh form [A brief overview of industry-applied coating techniques for solid oral dosage forms]. *Farmaceuticheskaja otrasl'* [Pharmaceutical industry]. 2014; 6 (47): 38-41.
 8. Karbovskaya YV, Flissiyk EV. Kompleksnij podkhod k razranotke sostavov plenochnikh pokritij tabletok [Complex approach to design of formulations of film coating of tablets]. *Nauchnie vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*; Serija: Medicina, Farmacija [Belgorod State University Scientific bulletin; Series: Medicine, Pharmacy]. 2012; 10: 184-190.
 9. Kovshel AYu, Flissiyk EV. Razrabotka sostava i rezhima nanesenija plenochnogo pokrytija dlja tabletok betagistina prolongirovannogo vysvobozhdenija [Development of composition and mode of film coating for tablets of prolonged release betahistine]. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv* [Drug development and registration]. 2015; 2 (11): 84-87.
 10. Ahnazarova SL, Kafarov VV. Optimizacija jeksperimenta v himii i himicheskoj tehnologii [Optimization of the reaction in chemistry and chemical technology]. Moskva [Moscow]: Vysshaja shkola [High school]. 1978; 213 p.

РАЗРЫВ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ У БЕРЕМЕННОЙ — РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ПРАКТИКЕ

ЧИКАЕВ ВЯЧЕСЛАВ ФЕДОРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и ХЭС
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Минздрава России, Россия, 420012,
Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: prof.chikaev@gmail.com

ГАЛЯУТДИНОВ ФАРИД ШАРИПОВИЧ, канд. мед. наук, зам. главного врача по хирургии ГАУЗ «Городская
клиническая больница № 7», Россия, 420000, Казань, ул. Чуйкова, 54

ДЕВЛИКАМОВ РАДИК ШАМИЛЬЕВИЧ, врач-патологоанатом ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», Россия,
420000, Казань, ул. Чуйкова, 54

БУКУШКИНА ВИКТОРИЯ АЛЕКСЕЕВНА, студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО
«Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань,
ул. Бутлерова, 49

ФАТЫХОВ ЛЕНАР ЗУФАРОВИЧ, студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань,
ул. Бутлерова, 49

Реферат. Цель исследования — представить случай спонтанного разрыва аневризмы почечной артерии у беременной в III триместре. **Материал и методы.** Проведено комплексное обследование, выявлены особенности клинического течения и оказания медицинской помощи в ГАУЗ ГKB № 7 г. Казани у беременной 29 лет с разрывом аневризмы почечной артерии. **Результаты и их обсуждение.** В приемное отделение пациентка доставлена с диагнозом «межреберная невралгия слева». Учитывая протеинурию и лейкоцитурию в анализах мочи, пациентка с диагнозом «острый пиелонефрит беременной» госпитализирована в терапевтическое отделение. Через 5 ч после госпитализации наблюдается ухудшение состояния больной: усилились боли в животе, появился холодный пот, слабость, одышка. После повторного проведения ультразвукового исследования брюшной полости, консилиума (гинеколог, хирург, реаниматолог) был выставлен диагноз «субтотальная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода». Пациентку взяли на операцию в крайне тяжелом состоянии: артериальное давление — 50/20 мм рт.ст., гемодинамика поддерживалась введением норадреналина 0,3 мкг/кг/мин шприцевым внутривенным дозатором. После лапаротомии, извлечения из матки мертвого плода и сокращения матки выявлена обширная забрюшинная гематома. Операция продолжена бригадой хирургов и сосудистым хирургом. При ревизии забрюшинного пространства выявлено интенсивное артериальное кровотечение в области ворот почки, причиной явилось повреждение почечной артерии у ворот почки, по жизненным показаниям проведена нефрэктомия. При гистологическом исследовании удаленной почки выявлен разрыв аневризмы почечной артерии. За период операции проведена инфузионная терапия в объеме 8879 мл, из них: эритроцитарная масса — 2489, свежемороженая плазма — 1890 мл. В послеоперационном периоде у больной в первые сутки развилась острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность. Была проведена комплексная интенсивная консервативная терапия в отделении реанимации. В результате проводимой терапии на 10-е сут нормализовались биохимические показатели крови. Пациентка выписана на 21-е сут госпитализации в удовлетворительном состоянии. На вторые сутки после выписки у больной развилась клиника острого калькулезного холецистита, на 14-е сут развилась острая странгуляционная спаечная кишечная непроходимость с некрозом подвздошной кишки и гангреной участка желчного пузыря. Произведена операция лапаротомии, висцеролиз, резекция подвздошной кишки с тонко-тонкокишечным анастомозом, холецистэктомия. Выписана на 10-е сут в удовлетворительном состоянии. В отдаленные сроки состояние больной удовлетворительное. **Выводы.** Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует, что аневризма почечной артерии у женщин — жизнеугрожающая патология. Разрыв аневризмы почечной артерии у беременных приводит к тяжелому кровотечению с антенатальной гибелью плода, развитием непредвиденных осложнений и срывов компенсаторных возможностей организма.

Ключевые слова: аневризма, почечная артерия, разрыв, беременность.

Для ссылки: Разрыв почечной артерии у беременной — редкое клиническое наблюдение в практике / В.Ф. Чикаев, Ф.Ш. Галяутдинов, Р.Ш. Девликамов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.64—68. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).64—68.

RUPTURE OF THE RENAL ARTERY IN PREGNANT — RARE CLINICAL OBSERVATION

CHIKAEV VYACHESLAV F., D. Med. Sci., professor of the Department of traumatology, orthopedics and emergency surgery of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: prof.chikaev@gmail.com
 GALYAUDINOV FARID SH., D. Med. Sci., deputy chief physician for surgery of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420000, Kazan, Chuykov str., 54

DEVLIKAMOV RADIK SH., autopsist of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420000, Kazan, Chuykov str., 54

BUKUSHKINA VICTORIA A., VI year student of pediatric faculty of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49

FATYKHOV LENAR Z., VI year student of the faculty of general medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49

Abstract. Aim. Clinical case of spontaneous rupture of the renal artery aneurysm in a pregnant woman in the 3rd trimester was presented. **Material and methods.** A complex examination was carried out. The features of the clinical course and provision of medical care in City Clinical Hospital № 7 at Kazan to a pregnant woman aged 29 years with a rupture of the aneurysm of the renal artery were revealed. **Results and discussion.** The patient has been admitted with a diagnosis of intercostal neuralgia on the left. Considering proteinuria and leukocyturia in urinalysis, the patient with a diagnosis of acute pyelonephritis in pregnancy was hospitalized to internal medicine ward. 5 hours after hospitalization the patient's condition has worsened. The pain in the abdomen has increased, cold sweat, weakness and dyspnea have appeared. After the repeated ultrasound examination of the abdominal cavity and after the consultation (gynecologist, surgeon, and critical care physician) she was diagnosed with subtotal placental abruption, antenatal fetal death. The patient was taken to operation room in critical condition: blood pressure — 50/20 mmHg. Hemodynamics was maintained by the administration of norepinephrine 0,3 µg/kg/min via syringe intravenous dispenser. After laparotomy, dead fetus extraction and contraction of the uterus an extensive retroperitoneal hematoma was revealed. The surgery was continued by a team of surgeons and a vascular surgeon. When revising the retroperitoneal space, intensive arterial bleeding was detected in the area of the kidneys' gate. The cause was damage to the renal artery at the kidneys gate. Nephrectomy was performed according to vital indications. Histological examination of the removed kidney revealed a rupture of the aneurysm of the renal artery. Infusion therapy was performed during the surgery in the amount of 8879 ml, including: erythrocyte mass — 2489 and fresh frozen plasma — 1890 ml. In the postoperative period the patient developed acute renal failure and hepatic insufficiency on the 1st day. Complex intensive conservative therapy was conducted in intensive care unit. As a result of ongoing therapy on the 10th day the biochemical parameters of blood have normalized. The patient was discharged on the 21st day of hospitalization in a satisfactory condition. On the 2nd day after discharge the patient developed acute calculous cholecystitis, on the 14th day — an acute strangulation adhesive commissural obstruction with necrotic ileum and gangrene of the gallbladder site. The surgery consisted of laparotomy, viscerolysis, resection of the ileum with a thin-intestinal anastomosis and cholecystectomy. She was discharged on the 10th day in a satisfactory condition. In remote terms the patient's condition remained satisfactory. **Conclusion.** The clinical observation indicates that the aneurysm of the renal artery in women is a life-threatening condition. The rupture of the aneurysm of the renal artery in pregnant women leads to severe bleeding with antenatal fetal death, to development of unforeseen complications and disruptions of the compensatory capabilities of the body.

Key words: aneurysm, renal artery, rupture, pregnancy.

For reference: Chikayev VF, Galyautdinov FSh, Devlikamov RSh, Bukushkina VA, Fatykhov LZ. Rupture of the renal artery in pregnant — rare clinical observation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 64-68.

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).64-68.

Введение. По литературным данным, частота аневризмы периферических сосудов колеблется от 0,3 до 4,6% [1—4]. Этиология возникновения аневризмы артерий многофакторна: она связана с атеросклерозом, неспецифическим аортериитом, вторичной инфекцией, посттравматическим повреждением. В ряде случаев встречаются врожденные формы аневризм, при генетической патологии, при синдроме Элерса — Данло и синдроме Марфана. По мнению видных ученых-экологов, нарушение среды обитания приводит к аномалии развития человека [5—7]. Среди аномалий мочеполовых органов самой частой является аномалия почечных сосудов, при этом нередко встречаются аневризмы почечных артерий [8—10].

Особо тяжелую этиологическую группу составляют аневризмы почечных артерий (АПА) у беременных. Причиной образования аневризм является повышение системного артериального и внутрибрюшного давления, возникающих, как правило, в III триместре беременности, вторичные изменения

артериальной стенки — вследствие избыточной гормональной продукции [6]. Аневризмы почечных артерий могут осложниться нефрогенной гипертензией, тромбообразованием. Наиболее тяжелым осложнением является разрыв аневризмы [6]. Коварством этой патологии является бессимптомное течение. Она может проявиться в самое неблагоприятное время беременности. Также одним из тяжелых осложнений является поражение почечной артерии у женщин, ее разрыв с внутренним кровотечением, нередко — с летальным исходом. Как показывает анализ литературных данных, разрыв АПА у беременных сопровождается летальностью матерей до 44%, и плода — до 88% [10—13]. При разрыве АПА типичными клиническими проявлениями являются появление или усиление боли в боковой части живота или поясничной области, падение артериального давления, тахикардия и снижение показателей красной крови. АПА, независимо от размеров, являются абсолютным показанием к хирургическому лечению из-за высокой склонности к разрывам [7—9, 14—17].

Цель — представить случай спонтанного разрыва аневризмы почечной артерии у беременной в III триместре в связи с его редкостью, разнообразием клинических проявлений, сложностью диагностики и лечения.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование и диагностика, выявлены особенности клинического течения и оказания медицинской помощи в ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» (ГКБ № 7) г. Казани беременной 29 лет с разрывом аневризмы почечной артерии.

В приемное отделение пациентка доставлена с предварительным диагнозом: «межреберная невралгия слева». Гемодинамика — артериальное давление (АД) — 100/60 мм рт.ст.; осмотрена неврологом, гинекологом, сделано ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости. По данным УЗИ почки: размеры не увеличены, контуры ровные, четкие, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) справа не расширена, слева лоханка 10 мм, чашечки 10—11 мм. УЗИ гепатобилиарной системы — признаки желчнокаменной болезни. В полости матки живой плод соответствует 32 нед беременности. Анализ крови: гемоглобин — 106 г/л, эритроциты — $3,63 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $23,0 \times 10^9/л$. Анализ мочи: рН — 7,0, относительная плотность — 1 020, белок — 600 mg/dl, эритроциты — 0,03 mg/dl, лейкоциты — 75 Leu/ul. Ввиду протеинурии, лейкоцитурии пациентка с диагнозом «острый пиелонефрит беременной» госпитализирована в терапевтическое отделение.

Клиническим проявлением АПА в 74% случаев является синдром вторичной артериальной гипертензии [1]. В нашем наблюдении у пациентки в период беременности высокое артериальное давление и гематурия не наблюдались.

Результаты и их обсуждение. Через 5 ч после госпитализации наблюдается ухудшение состояния больной: усилились боли в животе, АД снизилось до 90/60 мм рт.ст., появился холодный пот, слабость, одышка. В связи с ухудшением состояния больная переведена в отделение реанимации. После повторного проведения УЗИ брюшной полости, консилиума (гинеколог, хирург, реаниматолог) был выставлен диагноз «субтотальная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода». Определено показание к экстренному оперативному родоразрешению путем кесарева сечения. Пациентка взята на операцию в крайне тяжелом состоянии: АД — 50/20 мм рт.ст. Гемодинамика поддерживалась введением норадреналина шприцевым внутривенным дозатором в дозе 0,3 мкг/кг/мин на уровне 80—90/50—55 мм рт.ст. После лапаротомии и извлечения из матки мертвого плода и сокращения матки выявлена обширная забрюшинная гематома. Для выяснения причины забрюшинной гематомы операция была продолжена бригадой хирургов и сосудистым хирургом. При ревизии забрюшинной гематомы открылось массивное кровотечение, был произведен сбор крови и реинфузия аппаратом *Cell Saver*. За период операции только массивная инфузионная терапия позволила поддержать гемодинамику и сохранить жизнь пациентки. Была проведена инфузионная

терапия в объеме 8879 мл, из них эритроцитарная масса 2489 мл, при этом 531 мл аппаратом *Cell Saver*, свежезамороженная плазма 1890 мл. Проведена ревизия сосудов забрюшинного пространства и аорты, при дальнейшей ревизии выявлено интенсивное артериальное кровотечение в области ворот почки. Наложено зажим на сосудистую ножку почки, кровотечение остановлено. Причиной кровотечения явилось повреждение почечной артерии у ворот почки. Ввиду крайне тяжелого состояния пациентки и невозможности восстановления почечной артерии, по жизненным показаниям была проведена нефрэктомия. При осмотре правая почка без особенностей. При гистологическом исследовании удаленной почки выявлен разрыв аневризмы почечной артерии (рис. 1—2).

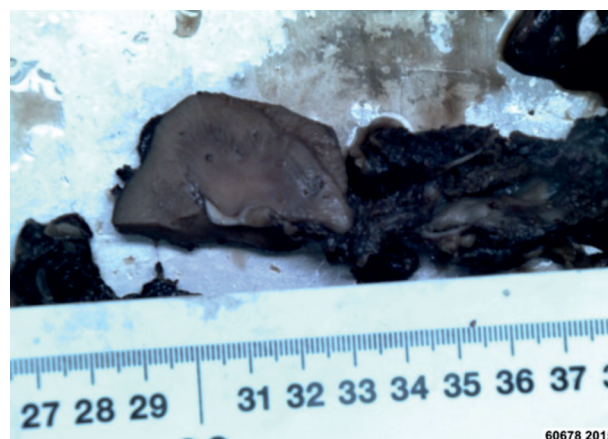


Рис. 1. В лоханке и в чашечках сгустки крови. Клетчатка пропитана кровью, в просвете красный тромб. Разрыв 1,5×1,5 см

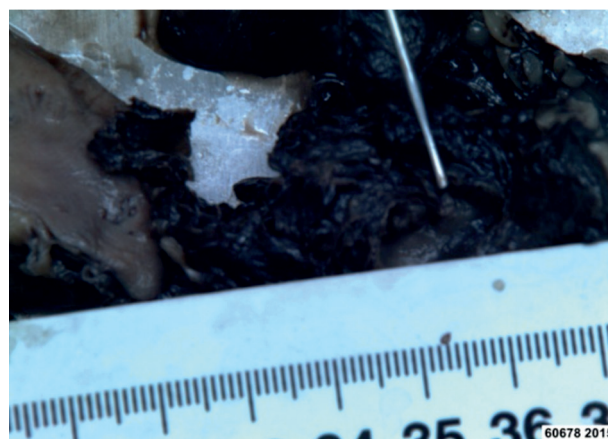


Рис. 2. В 2,5 см от ворот в почечной артерии аневризма длиной 4,5×2 см

В послеоперационном периоде в первые сутки развилась острая почечная, печеночная недостаточность. На вторые сутки биохимические показатели периферической крови: ALT — 1936 Ед/л, AST — 421 Ед/л, мочевины — 23,9 ммоль/л, креатинин — 426 мкмоль/л. На третьи сутки: ALT — 2279 Ед/л, AST — 368 Ед/л, мочевины — 23,0 ммоль/л, креатинин — 426 мкмоль/л. Комплексная интенсивная консервативная терапия в отделении реанимации включала коррекцию гомеостаза, глюкокортикоидную терапию дексаметазоном, гепатропную

терапию гептралом, профилактику эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта ульказолом, поддержку коллоидно-осмотического (онкотического) давления крови альбумином, коррекцию метаболических нарушений реамберином, цитофлавином, нутритивную терапию нутрифлексом, антибактериальную терапию меронемом, метронидазолом, профилактику тромбоэмболических осложнений фраксипарином, форсированный диурез с применением диуретика лазикс. В результате комплексной интенсивной терапии восстановилась функция единственной почки. Диурез в первые сутки составил 5000 мл, с постепенным снижением до 2500 мл. На 10-е сут произошла нормализация показателей биохимического анализа крови: ALT — 168 Ед/л, AST — 15 Ед/л, мочевина — 7 ммоль/л, креатинин — 147 мкмоль/л.

В послеоперационном периоде произведено дренирование лизированной гематомы забрюшинной клетчатки под контролем УЗИ. Пациентка выписана на 21-е сут в удовлетворительном состоянии. На вторые сутки после выписки у больной развилась клиника острого калькулезного холецистита. Ввиду недостаточного реабилитационного периода под контролем УЗИ произведена холецистостомия, проводилась консервативная терапия, пациентка выписана с холецистостомой. На 14-е сут после выписки у больной развилась острая странгуляционная спаечная кишечная непроходимость с некрозом подвздошной кишки и гангреной участка желчного пузыря. Произведена операция лапаротомия, висцеролиз, резекция подвздошной кишки с тонко-тонкокишечным анастомозом бок в бок, холецистэктомия. Выписана больная на 10-е сут в удовлетворительном состоянии с умеренным астеническим синдромом. В отдаленные сроки состояние больной удовлетворительное.

Выводы. Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует, что аневризма почечной артерии у женщин — жизнеугрожающая патология. Специфические клинические симптомы аневризмы отсутствуют, поэтому для своевременного выявления существующих патологий в период беременности необходимо особенно тщательное обследование женщин. Разрыв аневризмы почечной артерии у беременных приводит к тяжелому кровотечению с антенатальной гибелью плода, развитием непредвиденных осложнений и срывов компенсаторной возможности организма.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов, Ю.В. Хирургическое лечение больных вазоренальной гипертензией, обусловленной аневризматическими изменениями почечных артерий / Ю.В. Белов,

А.Н. Косенков, А.Б. Степаненко // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2003. — Т. 9. — С.91—101.

2. Современные аспекты экстренной окклюзии врожденной и ятрогенной почечных артериовенозных фистул / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, С.В. Кондрашкин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. — 2013. — № 2. — С.276—285.
3. Клиника, ангиографическая картина и морфологическая характеристика аневризм почечных артерий / М.Д. Князев, А.Г. Евдокимов, В.Г. Кормишаев [и др.] // Клиническая медицина. — 1984. — № 10. — С.106—110.
4. Продеус, П.П. Гипоспадия / П.П. Продеус, О.В. Староверов. — М.: Медицина, 2003. — 338 с.
5. Покровский, А.В. Клиническая ангиология / А.В. Покровский. — М.: Медицина, 2004. — Т. 2. — С.262—284.
6. Опыт хирургического лечения аневризм почечных и селезеночных артерий / А.П. Семенов, А.К. Федосеева, А.П. Слепцов [и др.] // Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия): материалы II Респ. науч.-практ. конф.; Якутск, 28 марта 2014 г. — Якутск, 2014. — С.224—229.
7. Яицкий, Н.А. Диагностика и лечение аневризм почечных артерий / Н.А. Яицкий, Д.В. Семенов // Вестник хирургии. — 2010. — Т. 169, № 1. — С.135—137.
8. Dean, R.H. Ex vivo renal artery reconstructions: Indications and techniques / R.H. Dean, P.W. Meachum, F.A. Weaver // J. Vasc. Surg. — 1986. — № 4. — P.546.
9. Aneurysms of the renal artery / de M.E. Bakey, E.A. Lefrak, R. Garcia-Rinaldi [et al.] // Arch. Surg. — 1973. — Vol. 106. — P.438—443.
10. Extracorporeal replacement of the renal artery: Techniques, indications and long-term results / J.M. Dubemard, X. Martin, D. Mongin [et al.] // J. Urol. — 1985. — Vol. 33. — P.13.
11. Renal artery aneurysms. A 35-year clinical experience with aneurysms in 168 patients / P.K. Henke, J.D. Cardneau, T.H. Welling [et al.] // Ann. Surg. — 2001. — Vol. 234. — P.454—462.
12. Ruptured renal artery aneurysm during pregnancy: successful ex situ repair and autotransplantation / H. Lacroix, P. Bernaerts, A. Nevelsteen [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2001. — Vol. 33. — P.188—190.
13. Love, W.K. Renal artery aneurysm rupture in pregnancy / W.K. Love, M.A. Robinette, C.P. Vernon // J. Urology. — 1981. — Vol. 126. — P.809—811.
14. Lumsden, A.B. Renal artery aneurysm: areport of 28 cases / A.B. Lumsden, T.A. Salam, K.G. Walton // Cardiovasc. Surg. — 1996. — Vol. 4. — P.185—189.
15. Idiopathic renal artery and infrarenal aortic aneurysms in a 6-year-old child: case report and literature review / C. Callicutt, B. Rush, T. Eubanks [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2005. — Vol. 41. — P.893—896.
16. A giant renal artery aneurysm diagnosed post partum / M.J. Pliskin, M.L. Dresner, L.H. Hassell [et al.] // J. Urology. — 1990. — Vol. 144. — P.1459—1461.
17. Experience with revascularising renal artery aneurysms: is it feasible, safe and worth attempting? / T. Seki, T. Koyanagi, M. Togashi [et al.] // J. Urology. — 1997. — Vol. 158. — P.357—362.

REFERENCES

1. Belov YuV, Kosenkov AN, Stepanenko AB. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh vazorenal'noj gipertenziej, obuslovlennoj anevrizmaticheskimi izmenenijami pochechnyh arterij [Surgical treatment of patients with the vazorenalny hypertension caused by anevrizmaticheskyy changes of renal

- arteries]. *Angiologija i sosudistaja hirurgija* [Angiology and a vessel surg]. 2003; 9: 91–101.
2. Glybochko PV, Alyaev YuG, Kondrashkin SV, Grigoriev NA, Shpot EV, Chinenov DV, Sorokin NI, Martirosyan GA. *Sovremennye aspekty jekstrennoj okkluzii vrozhdjonnoj i jatrogennoj pochechnyh arteriovenoznyh fistul* [Modern aspects of the emergency occlusion congenital and yatrogeny kidney arteriovenoznykh of fistulas]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* [Medical bulletin of Bashkortostan]. 2013; 2: 276–285.
 3. Knyazev MD, Evdokimov AG, Kormishayev VG et al. *Klinika, angiograficheskaja kartina i morfologicheskaja harakteristika anevrizm pochechnyh arterij* [Clinic, angiographic picture and morphological characteristic of aneurysms of renal arteries]. *Klinicheskaja Medicina* [Klin Medical]. 1984; 10: 106–110.
 4. Prodeus VV. *Gipospadija* [Gipospadiya's]. Moskva: *Medicina* [Moscow: Medicine]. 2003; 338 p.
 5. Pokrovsky AV. *Klinicheskaja angiologija* [Clinical angiology]. Moskva: *Medicina* [Moscow: Medicine]. 2004; 2: 262–284.
 6. Semyonov AI, Fedoseyeva AK, Sleptsov AP, Kopylov AN, Neustroyev PA, Semyonov DN. *Opyt hirurgicheskogo lechenija anevrizm pochechnyh i selezjonochnyh arterij* [Experience of surgical treatment of aneurysms of renal and splenic arteries]. *Materialy II respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Sovershenstvovanie okazanija medicinskoj pomoshhi bol'nym s sosudistymi zabolevanijami v Respublike Saha (Jakutija)»* [Materials of the II republican scientific and practical conference "Improvement of Delivery of Health Care by the Patient with Vascular Diseases in the Sakha (Yakutia) Republic"]. 2014; 224–229.
 7. Yaitsky NA, Semyonov DV. *Diagnostika i lechenie anevrizm pochechnyh arterij* [Diagnostics and treatment of aneurysms of renal arteries]. *Vestnik hirurgii* [Messenger of surgery]. 2010; 169 (1): 135–137.
 8. Dean RH, Meachum PW, Weaver FA. *Ex vivo renal artery reconstructions: Indications and techniques*. *J Vasc Surg*. 1986; 4: 546.
 9. De Bakey ME, Lefrak EA, Garcia-Rinaldi R et al. *Aneurysms of the renal artery*. *Arch Surg*. 1973; 106: 438–443.
 10. Dubemard JM, Martin X, Mongin D et al. *Extracorporeal replacement of the renal artery: Techniques, indications and long-term results*. *J Urol*. 1985; 33: 13.
 11. Henke PK, Cardneau JD, Welling TH et al. *Renal artery aneurysms: A 35-year clinical experience with aneurysms in 168 patients*. *Ann Surg*. 2001; 234: 454–462.
 12. Lacroix H, Bernaerts P, Nevelsteen A et al. *Ruptured renal artery aneurysm during pregnancy: successful ex situ repair and autotransplantation*. *J Vasc Surg*. 2001; 33: 188–190.
 13. Love WK, Robinette MA, Vernon CP. *Renal artery aneurysm rupture in pregnancy*. *J Urology*. 1981; 126: 809–811.
 14. Lumsden AB, Salam TA, Walton KG. *Renal artery aneurysm: areport of 28 cases*. *Cardio Vasc Surg*. 1996; 4: 185–189.
 15. Callicutt C, Rush B, Eubancks T et al. *Idiopathic renal artery and infrarenal aortic aneurysms in a 6-year-old child: case report and literature review*. *J Vasc Surg*. 2005; 41: 893–896.
 16. Pliskin MJ, Dresner ML, Hassell LH et al. *A giant renal artery aneurysm diagnosed post partum*. *J Urology*. 1990; 144: 1459–1461.
 17. Seki T, Koyanagi T, Togashi M et al. *Experience with revascularising renal artery aneurysms: is it feasible, safe and worth attempting?* *J Urology*. 1997; 158: 357–362.

ПРЕДИСЛОВИЕ

к статье «Достижения и перспективы применения β_2 -агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких» (авторы Э. Пукседду, Ж. Ора, Л. Калзетта, М. Каззола)

В этом номере мы представляем вам перевод статьи итальянских авторов, среди которых профессор М. Каззола. Марио Каззола — известный во всем мире пульмонолог, эксперт в области диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), специалист с высочайшими показателями цитирования в системе Scopus. Не удивительно, что статья, опубликованная на английском языке в журнале «Вестник современной клинической медицины» (2017. Т. 10, вып. 1), вызвала отклик читателей, особенно у практических врачей, обратившихся с просьбой о полном переводе этой рукописи. В этом номере эту просьбу мы выполняем.

Публикация актуальна по ряду причин. За последние 17 лет XXI в. классификация и алгоритмы лечения ХОБЛ меняются в мире уже в третий раз. Пристальный интерес к этому заболеванию определяется тем, что ХОБЛ, по данным ВОЗ, заняла в мире 3-е место по причинам смерти на нашей планете, опередив опухолевые заболевания. Печальнее всего, что эта болезнь вполне предотвратима, управляема, но человечество упорно совершенствует причинные факторы этой хронической и неизлечимой болезни. Основной причиной развития ХОБЛ является курение. Доказано, что стаж курения 10 пачкалет и более является критичным для формирования необратимых изменений. Совершенствование форм курения, переход от натурального табака к высокотехнологичным физическим и химическим средствам доставки никотина и сопутствующих ингредиентов способствуют росту распространенности никотиновой зависимости. Еще одним путем является так называемый возврат к национальным традициям — курение кальяна. Каждый из этих путей вдыхания паров и дымов имеет свои особенности и с разной скоростью поражает дыхательные пути, но итог один — тяжелый бронхообструктивный синдром, прогрессирующий в течение дальнейшей жизни.

Этапы лечения ХОБЛ весьма конкретны. Ведущим методом лечения является улучшение проходимости дыхательных путей. Отхаркивающие и мукорегуляторные средства были и остаются актуальными только для больных с густой трудноотделяемой мокротой, тогда как у остальных пациентов эффект этой группы препаратов ограничен. Идея влияния на бронхиальную проходимость стара, как мир. Это воздействие на адренорецепторы, история которого начинается с применения растения эфедры хвощевой (растительного источника эфед-

рина), непрямого, неселективного адреномиметика, а также воздействие на холинорецепторы — с применения растения белладонны, или красавки, содержащей алкалоиды группы атропина. Прошло не одно тысячелетие, и стремление стимулировать адренорецепторы и блокировать холинорецепторы приобрело более совершенные формы. Цель современных ингаляционных бронхолитиков — избирательная стимуляция β_2 -адренорецепторов и блокада M_3 -холинорецепторов. Во второй половине XX в. были созданы селективные аэрозоли и их фиксированные комбинации, однако их действие не превышало 4—6 ч, а затем — 12 ч. XXI в. ознаменовался появлением бронхолитиков с 24-часовым эффектом — сначала адреномиметиков, а затем и холиноблокаторов. В настоящее время в практическом здравоохранении происходит переход от препаратов короткого действия (которые рекомендованы только при обострении) к препаратам длительного действия, которые становятся основой терапии.

Одновременно со стремлением совершенствовать бронхолитическую терапию шли исследования патогенеза ХОБЛ, в котором значительная роль была отведена так называемому «абнормальному» воспалению, вызванному внешними экологическими факторами и, прежде всего, курению. По аналогии с бронхиальной астмой при ХОБЛ начали применять ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) самостоятельно или с β_2 -адреномиметиками 12-часового действия, на что возлагали большие надежды. Интригой начала XXI в. стало возобновление дискуссии о месте ИГКС в лечении ХОБЛ. Если в терапии бронхиальной астмы их позиция укреплялась последние десятилетия, совершенствовались молекулы и формы доставки, то при ХОБЛ результаты длительных клинических исследований и их последующий метаанализ не дал столь оптимистичных результатов, ограничивая их применение бронхитическим фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями, с наличием эозинофилии или при сочетании с бронхиальной астмой. Последние отечественные и международные клинические рекомендации стали четко разграничивать место применения ИГКС в сочетании с бронхолитиками и место применения двойной бронходилатации длительного действия. Но в это же время возникла новая позиция — тройная терапия ХОБЛ, в которой сочетаются бронхолитики длительного действия двух типов и ИГКС.

Статья итальянских авторов дает полное представление о развитии адrenomиметиков ультрадлительного действия при ХОБЛ. Ценность статьи — во всесторонней оценке проблемы, отсутствии

ангажированности и тенденциозности в изложении проблемы. Мы надеемся, что знакомство с русской версией статьи обогатит наших читателей новыми знаниями и расширит их мировоззрение.

*Зам. главного редактора журнала,
доктор мед. наук, профессор А.А. Визель*

© Э. Пукседду, Ж. Ора, Л. Калзетта, М. Каззола, 2018

УДК 616.24-036.12-085.217.22(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11 (1).70-78

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ β_2 -АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ПУКСЕДДУ ЭРМАННО, пульмонолог, ассистент кафедры респираторной медицины, кафедры системной медицины Университета Рима Тор Вергата, Рим, Италия, Университетская больница Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, Италия, 00133, Рим, e-mail: ERMANNOPUX@libero.it

ОРА ЖОЗУЭЛ, пульмонолог Университетской больницы Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, Италия, 00133, Рим, e-mail: josuel78@gmail.com

КАЛЗЕТТА ЛУИДЖИНО, докт. мед. наук, научный сотрудник лаборатории респираторной клинической фармакологии кафедры системной медицины Университета Рима Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, Италия, 00133, Рим, e-mail: luigino.calzetta@uniroma2.it

КАЗЗОЛА МАРИО, почетный профессор в области респираторной медицины, кафедра системной медицины Университета Рима Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, Италия, 00133, Рим, e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it

Реферат. Лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как правило, предполагает назначение комбинации лекарственных препаратов, одним из которых зачастую является агонист β_2 -адренорецепторов.

Цель данной статьи — представить информацию об агонистах β_2 -адренорецепторов длительного действия (ультра-ДДВА) — современную форму препаратов, обеспечивающую высокую приверженность пациентов к лечению, благодаря упрощенной схеме приема 1 раз в сут. **Материал и методы.** Проанализированы современные литературные данные об агонистах β_2 -адренорецепторов. В частности, новейшие данные о применении ультра-ДДВА в лечении ХОБЛ, а также вопросы безопасности препарата для сердечно-сосудистой системы.

Результаты и их обсуждение. Рассматривается инновационный метод назначения фиксированных доз ДДВА в комбинации с антихолинергическими препаратами длительного действия (ДДАХ) и/или с ингаляционными кортикостероидами, а также новейших препаратов ультра-ДДВА, находящихся на этапах клинического исследования и доклинической разработки. **Выводы.** Огромный интерес к разработке новых агонистов β_2 -адренорецепторов длительного действия значительно снизился за последние годы. Тем не менее ультра-ДДВА считаются одним из основных компонентов лечения ХОБЛ в комбинации с другими классами препаратов (ДДАХ и ингаляционные кортикостероиды), которые в настоящее время находятся на этапе внедрения для регулярного использования. **Ключевые слова:** безопасность сердечно-сосудистой системы, комбинированная терапия, ХОБЛ, монотерапия, ультра-ДДВА.

Для ссылки: Достижения и перспективы применения β_2 -агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких / Э. Пукседду, Ж. Ора, Л. Калзетта, М. Каззола // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.70—78. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11 (1).70—78.

PROGRESS AND PROSPECTS FOR LONG-ACTING β_2 -AGONISTS IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

PUXEDDU ERMANNIO, pneumologist, assistant of professor of the Department of respiratory medicine, of the Department of systems medicine of University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, University Hospital Tor Vergata, Via Montpellier, 1, Italy, 00133, Rome, e-mail: ERMANNOPUX@libero.it

ORA JOSUEL, pneumologist of University Hospital Tor Vergata, Via Montpellier, 1, Italy, 00133, Rome, e-mail: josuel78@gmail.com

CALZETTA LUIGINO, D. Med. Sci., research worker of the laboratory of respiratory clinical pharmacology of the Department of systems medicine of University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier, 1, Italy, 00133, Rome, e-mail: luigino.calzetta@uniroma2.it

CAZZOLA MARIO, honorary professor of respiratory medicine, the Department of systems medicine of University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier, 1, Italy, 00133, Rome, e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it

Abstract. Aim. The treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is generally based on the assumption of drug combinations in which β_2 -agonists are commonly included. Ultra-LABAs were developed to induce a greater adherence to the treatment as a result of the simplification of treatment with the reduction of the daily dose to be taken.

Material and methods. We analyzed the current literature data on β_2 -adrenergic agonists. The potential positioning of ultra-LABAs in the treatment of COPD and their cardiovascular safety is discussed according to the new information on the topics. **Results and discussion.** The novel fixed-dose combinations of ultra-LABAs with LAMAs and/or ICSs are examined, as well as the novel ultra-LABAs under clinical development and the ultra-LABAs in preclinical development.

Conclusion. The huge interest in developing new ultra-LABAs has apparently declined progressively in recent times. Nevertheless, ultra-LABAs are considered a fundamental component of the combinations with other classes of drugs (LAMAs and ICSs) that are central for treating COPD and now are administered on oncedaily basis.

Key words: cardiovascular safety, combination therapy, COPD, monotherapy, ultra-LABAs.

For reference: Puxeddu E, Ora J, Calzetta L, Cazzola M. Progress and prospects for long-acting β_2 -agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 70-78. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).70-78.

Введение. В 2005 г. мы начали использовать термин «ультрадлительно действующие β_2 -агонисты (ультра-ДДБА)» для идентификации новых β_2 -агонистов, которые, как минимум, с точки зрения фармакологии способны вызывать бронходилатацию в течение 24 ч или более [1]. Мы подчеркивали, что «применение ДДБА один раз в день должно быть удобнее и, вероятно, обладает преимуществом в улучшении комплаентности, что ведет в целом к улучшению клинических исходов у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ». Очевидно, что в одно и то же время несколько ультра-ДДБА находились в состоянии разработки [арформотерол, кармотерол, индакатерол, GSK-159797 (милветерол), GSK-597901, GSK-159802, GSK-642444 (вилантерол) и GSK-678007].

В 2007 г. мы подчеркивали, что арформотерол не является в полной мере ДДБА для однократного применения в сутки, а также, что «любая компания, планирующая разрабатывать ультра-ДДБА, должна очень тщательно оценить фармакологические характеристики компонентов агониста β_2 -адренорецепторов для того, чтобы понять, как они будут включены в существующие стратегии лечения или можно ли их использовать только в сочетании с другими препаратами» [2].

В 2009 г. мы включили в список новых β_2 -агонистов, находившихся в состоянии разработки, BI-1744-CL (олодатерол) и LAS100977 (абедитерол) [3]. Более того, мы проиллюстрировали возможность разработки салигенинсодержащих или индолсодержащих и адамантилпроизводных β_2 -агонистов и подчеркивали, что несмотря на привлекательный профиль милветерола, он останется в резерве из-за более сильного терапевтического индекса вилантерола, а также вследствие значительной задержки в развитии кармотерола, хотя он был наиболее старым ультра-ДДБА, находившимся в фазе изучения.

В 2011 г., учитывая большой интерес фармацевтической промышленности к созданию эффективных ультра-ДДБА, мы предложили обязательные фармакологические характеристики для любого нового ДДБА [4]. Они включали в себя более длительное 24-часовым бронхорасширяющее действие (по сравнению с существующими ДДБА), с одноразовой дозой в течение суток, с быстрым началом действия, с более высокой эффективностью по сравнению с существующими ДДБА и благоприятным профилем безопасности и переносимости. В то же время индакатерол уже получил одобрение для применения в Европе, а в ряде стран шел процесс одобрения, тогда как олодатерол, вилантерол, кармотерол, LAS100977 (абедитерол) и PF-610355 находились в стадии разработки.

В 2012 г. в обзорной публикации, сфокусированной прежде всего на бронхолитиках, находившихся в I и II фазах клинических исследований, мы описали AZD3199, абедитерол и PF-610355 и отметили, что дальнейшее развитие этих ультра-ДДБА было остановлено [5].

В 2013 г. при дальнейшем пересмотре литературы, посвященной лечению легочных заболеваний β_2 -агонистами [6], мы подчеркивали, что разработка AZD3199 вполне вероятно была прекращена по стратегическим и нормативным причинам.

За последние 3 года, помимо наших оригинальных публикаций, сфокусированных, прежде всего, на значении двойной бронходилатации [7—12], в которой, безусловно, β_2 -агонисты играют фундаментальную роль, мы изучили и описали развитие одного ультра-ДДБА, применяемого теперь в повседневной практике в качестве монотерапии или в сочетании с мускариновым антагонистом длительного действия (ДДАХ), или с ингаляционным кортикостероидом (ИГКС) [13—21].

Цель данной статьи — описание нововведений в использовании β_2 -агонистов для лечения ХОБЛ, которые появились в последние годы и иллюстрируют возможности дальнейшего развития этого класса бронходилататоров.

Место ультра-ДДБА в лечении ХОБЛ

Почти вся новая информация по этой теме была получена при применении индакатерола, который является прототипом этой новой группы β_2 -агонистов и первым ДДБА ультрадлительного действия для лечения ХОБЛ.

С тех пор как глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) не указала на различие в применении разных классов бронхолитиков и какой из них должен быть назначен первым (ДДБА или ДДАХ), была дана рекомендация применять бронхолитики длительного действия [22]. Н.А. Kerstjens et al. [23] исследовали эффективность индакатерола и других бронхолитиков в сравнении с плацебо в течение 6 мес у больных с ХОБЛ в соответствии с категориями от А до D (GOLD, 2011); в этих подгруппах был проведен ретроспективный анализ результатов рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований в параллельных группах, включавших 3862 пациента. Результаты анализа показали, что индакатерол был эффективен в отношении улучшения функции легких, уменьшения одышки и применения бронхолитиков короткого действия во всех четырех категориях больных ХОБЛ. Более того, объединенный анализ двух рандомизированных исследований в параллельных группах показал, что у больных из категорий А и В индакатерол улучшал функцию легких, обеспечивал уменьшение одышки и улучшение состояния здоровья в

сравнении с плацебо [24]. Однако ретроспективный объединенный анализ четырех исследований показал, что сопутствующая терапия ХОБЛ и тяжесть ХОБЛ влияют на силу бронхолитического эффекта другого ультра-ДДБА — олодате́рола в подгруппах со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (GOLD 2-3) [25]. В частности, больные, которые не получали сопутствующую терапию, имевшие стадию GOLD 2, имели AUC_{0-3} ОФВ₁ и конечную ОФВ₁ в 1,2 и 1,9 раза лучше, чем больные со стадией GOLD 3.

Другой ретроспективный объединенный анализ клинических исследований, сравнивавших эффективность применения один раз в сутки бронхолитиков индакатерола (150 и 300 мкг) и тиотропия (18 мкг) в соответствии с исходной тяжестью одышки у больных ХОБЛ, показал, что все варианты лечения были одинаково эффективными у больных с небольшой одышкой, а индакатерол в дозе 300 мкг имел преимущество у больных с ХОБЛ, страдавших от более тяжелой одышки [26].

Важно переключение больных со среднетяжелой ХОБЛ без обострений с сальметерола/флутиказона на индакатерол в исследовании INSTEAD, в которое были включены больные с ХОБЛ с умеренным ограничением дыхательного потока и без обострений в течение последнего года, но находившиеся на комбинированной терапии ИГКС/ДДБА не менее чем в течение 3 мес, что показало возможность перехода с ИГКС/ДДБА на индакатерол в дозе 150 мкг без потери эффективности [27].

Интересно, что аудит когорты больных с ХОБЛ из одного центра первичной медицинской помощи, включавшей всех пациентов, получавших индакатерол как минимум 12 мес, показал, что индакатерол был эффективным ДДБА как для эскалационной, так и для переключающей терапии с комбинацией ИГКС/ДДБА в отношении уменьшения числа обострений у больных со среднетяжелой ХОБЛ [28].

Этот вывод был интригующим, но надо признать, что довольно трудно определить, является ли применение ультра-ДДБА достаточным для предотвращения обострений или по крайней мере позволяющим отсрочить очередное обострение ХОБЛ. В обобщенном анализе данных трех рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований обе дозы индакатерола 150 мкг и 300 мкг приводили к достоверному снижению обострений в сравнении с плацебо [29].

Однако есть и другие данные по индакатеролу. Так, в исследовании INVIGORATE было показано, что тиотропий обеспечивал большую защиту от обострений, чем индакатерол [30]. Но в этом исследовании абсолютное количество событий было небольшим, и клиническую значимость различия между двумя видами лечения трудно оценить.

Ретроспективный анализ показал, что количество эозинофилов в периферической крови в 2% и более считается перспективным биомаркером ответа на ИГКС у больных с ХОБЛ [31] и не предсказывает бронхорасширяющего действия β_2 -агонистов у получающих и не получающих ИГКС больных [32].

Необходимо отметить, что проведенный в Великобритании анализ рентабельности применения

индакатерола показал, что индакатерол обеспечивал лучшие результаты при меньшей стоимости по сравнению с тиотропием и сальметеролом и, скорее всего, остается экономически эффективным по ряду положений [33]. В частности, доля больных с каждой из стадий ХОБЛ и уровень смертности, связанной с крайне тяжелой ХОБЛ, являются наиболее значимыми параметрами, влияющими на результат лечения.

Безопасность ультра-ДДБА для сердечно-сосудистой системы

Все ингаляционные β_2 -агонисты обладают потенциальной способностью увеличивать частоту сердечных сокращений и вероятность развития желудочковых аритмий у больных с ХОБЛ [6], поскольку некоторые β_2 -адренорецепторы располагаются в предсердиях и желудочках сердца, и, таким образом, даже селективные β_2 -агонисты способны оказывать прямое стимулирующее действие на сердце [34, 35]. Более того, они также могут вызывать вазодилатацию и рефлекторную тахикардию вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов [34, 35].

Метаанализ рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований применения ультра-ДДБА (наряду с формотеролом и сальметеролом) в параллельных группах больных ХОБЛ с продолжительностью не менее 3 мес показал, что ингаляционные ДДБА снижали риск фатальных сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо и были способны достоверно снижать частоту фатальных сердечно-сосудистых событий при длительном наблюдении, но не при краткосрочных исследованиях и не в наблюдениях, где значения ОФВ₁ у больных были менее 50% [36].

Неудивительно, что у больных ХОБЛ с сердечной патологией в анамнезе частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была выше по сравнению с больными без этой патологии в анамнезе, но, к счастью, не увеличивала риск в конечных точках, который оценивали на основании фатальных или серьезных негативных сердечных событий (MACE), которые наблюдались в этих подгруппах, включая тех, кто принимал β -адреноблокаторы [37].

В недавно проведенном исследовании, в котором была изучена способность хронической терапии индакатеролом приводить к обратному ремоделированию сердца и его влиянию на инфаркт миокарда на модели сердечной недостаточности у крыс, было показано, что этот ультра-ДДБА достоверно уменьшал размер инфаркта у крыс с сердечной недостаточностью и уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) [38].

Интригующими были результаты исследования, показавшие дополнительное взаимодействие между индакатеролом и метопрололом, селективным антагонистом β_1 -адренорецепторов, проводящим к нормализации и обратному развитию ремоделирования сердца в этой экспериментальной модели сердечной недостаточности.

Эта информация указывает на необходимость более обширных исследований комбинации ультра-ДДБА и селективных антагонистов β_1 -адренорецепторов у больных, страдающих одновременно сердечной недостаточностью и ХОБЛ, так

как данная фармакологическая модуляция функции β_1 -адренорецепторов является одним из важнейших вопросов в лечении этих больных [39]. Имеются доказательства того, что ультра-ДДБА способны вызывать быстрое снижение уровня МНП у поступающих в отделение неотложной помощи больных с обострением ХОБЛ [40]. Непросто объяснить, как ультра-ДДБА снижают уровень МНП. Наиболее правдоподобная гипотеза состоит в возможности их прямого влияния на легочную гемодинамику. Альтернативным объяснением может быть способность ультра-ДДБА вызывать уменьшение воздушной ловушки, что приводит к снижению внутригрудного давления, включая давление на сердце в целом, и, следовательно, уменьшению перегрузки сердца и диастолической дисфункции левого желудочка.

По сути, было показано, что индакатерол при острых состояниях достоверно уменьшал легочную гиперинфляцию [41]. Это уменьшение сопровождалось достоверным улучшением показателей податливости правого желудочка и улучшением преднагрузки на левый желудочек, что привело к снижению частоты сердечных сокращений.

Ультра-ДДБА и комбинированная терапия

Разработано три фиксированных комбинации, содержащих ультра-ДДБА и ДДАХ; индакатерол/гликопирроний [15], вилантерол/умеклидиний [20] и олодатерол/тиотропий [18]. Добавление ультра-ДДБА к ДДАХ может не только приводить к большей бронходилатации, чем при монотерапии ДДАХ, но также достоверно улучшать многие исходы, отмеченные пациентами.

Систематический обзор с метаанализом, в который были включены данные клинических исследований длительностью не менее 3 мес [12], показал, что эти три комбинации ультра-ДДБА и ДДАХ во всех случаях были более эффективны, чем ДДАХ или ультра-ДДБА по отдельности, и приводили к улучшению не только $ОФВ_1$ в конечной точке действия («trough»), но также и транзитного индекса одышки и шкалы респираторного вопросника Госпиталю Святого Георгия.

Эти выводы не удивительны, поскольку в недавних предклинических исследованиях было показано, что сочетание ультра-ДББА и ДДАХ в меньших концентрациях, чем они используются для терапии, обеспечивало преимущества фармакологического синергизма в отношении релаксации гладкой мускулатуры дыхательных путей [8], что имело большое значение для применения фиксированных комбинаций ультра-ДДБА и ДДАХ при лечении ХОБЛ [11].

К сожалению, синергетический эффект трудно предсказать у больных, страдающих ХОБЛ, хотя его можно наблюдать после применения двух бронхолитиков [9], прежде всего потому, что выбор доз для клинической разработки фиксированных комбинаций ультра-ДДБА и ДДАХ всегда проводился без предшествующих исследований, направленных на определение оптимальных концентраций, способных обеспечить синергизм в изолированных дыхательных путях человека, и мы уверены в том, что это ошибка, поскольку, как мы уже ранее отмечали, «дозы, экстраполированные на основании исследо-

ваний *ex vivo*, могут предусматривать трансляционный подход к дизайну клинических исследований, которые непосредственно обеспечат информацией по оптимальным дозам в комбинации ультра-ДДБА и ДДАХ приводящим к синергизму в бронходилатации у больных ХОБЛ» [12].

В любом случае результаты уже упоминавшегося метаанализа [12] показали, что применение два раза в сутки фиксированной комбинации индакатерола/гликопиррония 27,5/15,6 мкг (15,6 мкг гикопирролата, за исключением его бромистой соли, эквивалентны 12,5 мкг гликопиррония), разработанной в США, столь же эффективна, как и применение один раз в сутки фиксированной комбинации индакатерола/гликопиррония в дозе 110/50 мкг, что полностью подтверждает наше мнение.

Новая информация, полученная на основании применения фиксированных комбинаций ультра-ДДБА и ДДАХ, показала, что как минимум применение индакатерола/гликопиррония более эффективно, чем фиксированная комбинация сальметерол/флутиказон в отношении предупреждения обострений ХОБЛ у больных с наличием обострений в течение последнего года наблюдения [42].

Хорошо известно, что вненейрональный ацетилхолин (АЦХ) обладает воспалительными свойствами, и многие клетки дыхательных путей, включая клетки бронхиального эпителия, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и фибробласты, участвующие в обострении ХОБЛ, имеют мускариновые рецепторы [43]. Есть доказательства, что совместное применение индакатерола и гликопиррония снижает высвобождение вненейронального АЦХ, который высвобождается из эпителия, а не из бронхов [8].

Комбинированная терапия ИГКС и ДДБА в лечении больных с тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями [22] свидетельствует о больших маркетинговых шансах у таких препаратов. Следовательно, фармацевтическая промышленность имеет реальный интерес к разработке фиксированных комбинаций ультра-ДДБА и ИГКС для применения один раз в сутки, в попытке упростить лечение и, следовательно, увеличить соблюдение предписанного лечения, и, вероятно, также для преодоления потери патентной защиты [4].

В настоящее время сочетание вилантерол/флутиказона фуруат является единственной фиксированной комбинацией ультра-ДДБА и ИГКС, одобренной для длительного поддерживающего применения один раз в сутки для лечения бронхиальной обструкции у больных с ХОБЛ, имеющих хронический бронхит и/или эмфизему, и для уменьшения обострений ХОБЛ у больных с обострениями в анамнезе [19].

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что тройная терапия ДДБА, ДДАХ и ИГКС эффективна, что делает ее привлекательным сочетанием для лечения ХОБЛ. Поэтому в настоящее время разрабатываются различные тройные комбинации [44]. Однако только вилантерол/умеклидиний/флутиказона фуруат является единственной разрабатываемой тройной комбинацией, которая включает в себя ультра-ДДБА.

В двух недавно проведенных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) оценивали эффективность и безопасность добавления умеклидиния к вилантеролу/флутиказону фууроату у больных со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Результаты этих исследований показали, что добавление умеклидиния к вилантеролу/флутиказону фууроату достоверно улучшало функцию легких по сравнению с вилантеролом/флутиказоном фууроатом при сходном профиле безопасности, хотя по влиянию на качество жизни убедительных преимуществ не было [45].

В РКИ IMPACT оценивается эффективность и безопасность этой тройной комбинации по сравнению с вилантеролом/флутиказоном фууроатом или с вилантеролом/умеклидинием в течение 52-недельного периода лечения [46]. В исследование включено 10 000 больных с ХОБЛ с выраженными симптомами (категория D по GOLD), с обострениями в течение последнего года. Исследование было завершено в июле 2017 г. Вероятно, фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний/мометазон также будет разработана для применения один раз в сутки. Но пока еще нет доступной информации, и, по-видимому, эта комбинация разрабатывается только для больных бронхиальной астмой.

Новые ультра-ДДБА, находящиеся в состоянии разработки

Абедитерол (AZD0548) является новым ультра-ДДБА, который в предклинических исследованиях показал высокий бронхолитический потенциал и сходную (или превышающую) селективность в отношении β_2 -адренорецепторов по сравнению с β_1 -адренорецепторами, при меньшем влиянии на частоту сердечных сокращений по сравнению с формотеролом, индакатеролом, сальметеролом, вилантеролом и олодатеролом [47, 48]. Более того, этот новый ультра-ДДБА продемонстрировал длительное время пребывания на человеческих β_2 -адренорецепторах, при значительно более медленной полужизни диссоциации по сравнению с индакатеролом, олодатеролом и вилантеролом [49].

Вторая фаза РКИ показала, что абедитерол в дозах 0,625—2,5 мкг обеспечивал зависимость от дозы, клинически и статистически значимую бронходилатацию в сравнении с плацебо у 62 больных со среднетяжелой бронхиальной астмой, которые также получали ИГКС с максимальным эффектом, сходным с сальбутамолом, и длительностью, сопоставимой для дозирования один раз в сутки [50]. Все дозы абедитерола хорошо переносились. Также у 70 больных с ХОБЛ со стадиями GOLD 2-3 все дозы абедитерола (0,625—10 мкг) обеспечивали клинически и статистически значимую, зависимость от дозы бронходилатацию в сравнении с плацебо и хорошо переносились [51]. Интересно, что абедитерол в дозах 2,5, 5 и 10 мкг приводил к достоверному улучшению по сравнению с индакатеролом.

PF-610355 — представитель серии сильных и селективных сульфонамидных производных агонистов β_2 -адренорецепторов [52]. У здоровых людей продолжительность действия 450 мкг PF-610355 на дыхательные пути, которое оценивали посред-

ством плетизмографии, было больше, чем 50 мкг сальметерола к 9,44 ч, что указывало на потенциал устойчивого фармакологического влияния на легкие [53]. Предварительные исследования показали, что PF-610355 вызывал очевидный 24-часовой бронхолитический эффект у больных бронхиальной астмой [54].

У больных с ХОБЛ было установлено, что однократная мелкодисперсная доза 28,1 мкг в сравнении с плацебо с умеренной вероятностью обеспечивала среднее улучшение выше 100 мл в конечной точке действия препарата («trough») [55]. С другой стороны, мелкодисперсная доза 50 мкг имела значение вероятности более чем 0,78 в достижении улучшения на 120 мл в конечной точке действия препарата («trough») в сравнении с плацебо.

Фармакокинетический/фармакодинамический анализ позволил предположить, что суточная однократная доза в 280 мкг PF-610355 не обладает значимым влиянием на частоту сердечных сокращений у больных с ХОБЛ [56]. Хотя профиль препарата был интересен, в 2011 г. разработка этого вещества для лечения БА и ХОБЛ была прекращена, вероятно, по стратегическим и регуляторным соображениям. Мы уверены, что интересные фармакологические и клинические свойства PF-610355 будут стимулировать дальнейшую разработку этого ультра-ДДБА.

AZD3199 является другим новым ингаляционным, селективным ультра-ДДБА. Он был отобран из новой серии двухосновных С-1-дезгидрокси-7-гидрокси бензтиазолона агонистов β_2 -адренорецепторов и обладает высокой селективностью (более чем в 1500 раз) в отношении человеческих β_2 -адренорецепторов [rEC₅₀ 7,9 ± 0,12 (n = 8)] по сравнению с человеческими β_1 - и β_3 -адренорецепторами [57]. У здоровых добровольцев концентрация AZD3199 в плазме имела линейную фармакокинетику и длительный период полувыведения [58]. Системная биодоступность у здоровых и больных БА была сходной и более низкой — у больных с ХОБЛ. У больных БА AZD3199 в дозах 480 мкг и 1920 мкг вызывал 24-часовую бронходилатацию [59]. При сопоставимых пиках бронхолитического эффекта AZD3199 приводил к меньшему уровню системных побочных эффектов, чем формотерол. При ХОБЛ три различные дозы AZD3199 (200, 400 или 800 мкг один раз в сутки) вызывали эффективную бронходилатацию в течение 24 ч, которая была сопоставимой или более сильной, чем у формотерола, применявшегося 2 раза в сут [60]. Однако ни на пике действия, ни в конечной точке «trough» очевидного зависящего от дозы бронхолитического эффекта у AZD3199 обнаружено не было. Сетевой метаанализ, в который вошло более 200 РКИ, показал, что AZD3199 был наиболее эффективным агентом по снижению риска смертности больных с ХОБЛ (ОШ — 0,45; 95% ДИ 0,02—10,32) [61].

Милветерол был разработан как ультра-ДДБА для лечения больных БА и ХОБЛ. Доклинические исследования показали высокий потенциал *in vitro* и большую продолжительность действия на модели бронхопротекции у морских свинок [62]. В настоящее время информация о клинической эффективности

этого вещества недостаточна, она до сих пор не представлена и не опубликована.

Ультра-ДДБА на этапе доклинических исследований

Оптимизация двух серий 4-гидроксibenзотиазолоновых производных β_2 -агонистов при замещении α -циклопентил и β -фенетил аминогрупп привела к идентификации двух α -замещенных циклопентило-вых аналогов как оптимального вещества [63]. Оно сочетает в себе быстрое начало действия с сопоставимой с индакатеролом длительностью эффекта и имеет благоприятный профиль безопасности в отношении нежелательных явлений, связанных с системными β_2 -адренорецепторами, сопровождающих целевой уровень бронходилатации.

Сульфон 10b был выделен из серии новых сильных и селективных человеческих β_2 -агонистов, включавших в себя группу сульфона в конечной правосторонней цепи фенилового кольца (R)-сальметерола [64]. Хотя соединение показало сопоставимую с сальметеролом силу действия и профиль безопасности, оно обладало большей длительностью действия в модели на морских свинках, пригодной для препаратов с однократным применением в сутки. Более того, препарат показал меньшее, чем сальметерол, всасывание из полости рта у крыс, меньшую биодоступность у крыс и собак и более высокий метаболизм в гепатоцитах человека с образованием метаболитов, которые, как ожидается, имеют ограниченное влияние или вообще не обладают влиянием на β_2 -адренорецепторы. Будучи свободным от какой-либо генетической токсичности, это соединение рассматривается как резервное в отношении вилантерола.

TD-5471 — сильный и селективный полный агонист человеческих β_2 -адренорецепторов, был идентифицирован как наиболее перспективный агент в серии потенциальных β_2 -агонистов, содержащих вторично связанную группу биариламина [65].

Амины известны своей высокой аффинностью к легочной ткани (возможно, через лизосомальное секционирование), и их добавление к нейтральным вторично связанным группам в серии существующих β_2 -агонистов приводило к улучшению эффективности *in vivo*, но одновременно сопровождалось образованием биологически активных альдегидных метаболитов [66]. Включение основных вторично связанных групп к сальметеролу приводило к блокированию метаболизма, предотвращая образование альдегидов, образуемых при применении TD-4306 — β_2 -агониста с более высокой продолжительностью действия по сравнению с сальметеролом. В модели бронхопротекции *in vivo* на морских свинках бронхопротекция к 72-му часу была зависимой от дозы и была достоверно сильнее, чем сальметерол при концентрации в небулайзере ≥ 30 мкг/мл.

Комментарии экспертов

Огромный интерес к разработке новых ультра-ДДБА в течение последних 10 лет постепенно снижался, особенно в последнее время. Хотя, как уже упоминалось, индакатерол рентабельнее по сравнению с тиотропием и сальметеролом [33], и несмотря на то что мы ранее иллюстрировали сильные

позиции ультра-ДДБА в лечении ХОБЛ, ни одно из руководств не предлагает ультра-ДДБА в качестве препаратов первого выбора по сравнению с ДДАХ. По существу, нет опубликованных доказательств, что ультра-ДДБА определено более эффективны, чем ДДАХ при монотерапии. В частности, в РКИ INVIGORATE тиотропий вызывал небольшое абсолютное различие в 11 мл, и вероятно, не имеющее клинической значимости, однако статистически достоверное большее увеличение конечного значения («trough») ОФВ₁, чем индакатерол. Даже несмотря на то что индакатерол снижал применение препаратов по потребности, в численном выражении меньше обострений было у больных, получавших тиотропий [67].

С другой стороны, в целом практика выписывания лекарств специалистами свидетельствует не в пользу применения ДДБА в виде монотерапии при лечении ХОБЛ. Программа Adelphi, ориентированная на респираторные заболевания, представлявшая собой перекрестное исследование консультирования пациентов в странах Европы и в США, показала конфликт между текущей реальной практикой и рекомендациями глобальной инициативы GOLD в редакции 2011 г., документируя тот факт, что значительная часть больных с низким риском продолжают получать ИГКС/ДДБА как отдельно, так и в сочетании с ДДАХ [68]. Более того, ДДБА как монотерапию получал небольшой процент больных с ХОБЛ из групп А и В. Было показано, что в реальной жизни переключение с ДДАХ на ДДБА, а также шаг вниз от ИГКС/ДДБА к ДДБА или ДДАХ встречались нечасто [69], в этой связи интересно понять прогрессивное снижение интереса к разработке новых ультра-ДДБА в качестве монотерапии.

В любом случае предупреждение американского FDA от 2010 г. по безопасности применения ингаляционных ДДБА [70] ограничило интерес к этому классу бронхолитиков, и действительно, вилантерол не был выведен на рынок как самостоятельный препарат. С другой стороны, отмеченное ранее противопоказание к применению ДДБА в виде монотерапии без контролирующих препаратов при БА [70] и документирование лучшего фармакологического действия, которое достигается при сочетании ДДБА с ДДАХ [11] при большей бронходилатации и с более высокой оценкой улучшения, с точки зрения больных с ХОБЛ [12], являются сильным аргументом против применения ультра-ДДБА в виде монотерапии. Это свидетельствует о том, что в США внедрение новых ДДБА с течением времени значительно сократится среди больных с диагнозом БА, но не изменится среди тех, кто БА не страдал [71].

Тем не менее ультра-ДДБА остаются крайне полезными лекарствами, поскольку они гарантируют более высокую приверженность к лечению вследствие упрощения терапии за счет снижения количества принимаемых доз в течение суток [72]. Отсутствие приверженности назначенному лечению — одна из главных преград к успешному лечению ХОБЛ [73], но приверженность больных с ХОБЛ к назначенной терапии в целом остается непростительно низкой [74]. Кроме того, ультра-ДДБА

допускают сочетание с другими классами препаратов, такими как ДДАХ и ИГКС, которые являются основой лечения ХОБЛ и в настоящее время применяются один раз в сутки [4]. И в самом деле, как уже упоминалось, лечение ХОБЛ обычно основывается на применении лекарственных комбинаций (ДДБА/ДДАХ и ИГКС/ДДБА), в которых часто включаются β_2 -агонисты.

Обзор за пять лет

Вполне вероятно, что в ближайшие 5 лет будет все меньше интереса к использованию ультра-ДДБА в виде монотерапии ХОБЛ. Явно отсутствие коммерческого успеха у индакатерола, олодатерола имеет только одну дозу независимо от степени тяжести ХОБЛ, вилантерол не будет использоваться в виде монотерапии, поэтому врачи будут отдавать предпочтение ДДАХ в тех случаях, когда они назначают монотерапию препаратом длительного действия. Кроме того, можно предположить возможность стартовой терапии больных с ХОБЛ комбинацией низких доз ДДБА и ДДАХ для оптимальной бронходилатации [75]. Этот альтернативный подход обеспечит ориентацию пациента на лечение с последующими преимуществами за счет снижения потенциальных нежелательных явлений, характерных как для ДДБА, так и для ДДАХ, особенно при ингаляции максимальных доз, одобренных для лечения ХОБЛ [11]. Это будет означать, что мы должны иметь доступные фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХ в различных дозировках, учитывая тот далеко не иррациональный факт, как мы уже упоминали, что индакатерол/гликопирролат в дозах 27,5/15,6 мкг 2 раза в день столь же эффективен, как и фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний в дозах 110/50 мкг один раз в сутки [12].

Прозрачность. Исследование не имеет спонсоров. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии статьи.

Декларация финансовых и других связей. Все авторы участвовали в создании концепции, дизайне и написании статьи. Окончательная версия статьи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

REFERENCES

1. Cazzola M, Matera MG, Lötvall J. Ultra long-acting β_2 -agonists in development for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14: 775-783.
2. Matera MG, Cazzola M. Ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonists: an emerging therapeutic option for asthma and COPD? *Drugs*. 2007; 67: 503-515.
3. Cazzola M, Matera MG. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur Respir J*. 2009; 34: 757-769.
4. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. β_2 -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol*. 2011; 163: 4-17.
5. Cazzola M, Rogliani P, Segreti A et al. An update on bronchodilators in Phase I and II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21: 1489-1501.
6. Cazzola M, Page CP, Rogliani P et al. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:690-696.

7. Cazzola M, Calzetta L, Page CP et al. Pharmacological characterization of the interaction between acclidinium bromide and formoterol fumarate on human isolated bronchi. *Eur J Pharmacol*. 2014; 745: 135-143.
8. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2016; 17: 70.
9. Cazzola M, Calzetta L, Segreti A et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD*. 2015; 12: 175-181.
10. Cazzola M, Calzetta L, Ora J et al. Searching for the synergistic effect between acclidinium and formoterol: From bench to bedside. *Respir Med*. 2015; 109: 1305-1311.
11. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol*. 2015; 761: 168-173.
12. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016; 149: 1181-1196.
13. Cazzola M, Calzetta L, Page CP et al. Use of indacaterol for the treatment of COPD: a pharmacokinetic evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014; 10: 129-137.
14. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 107-115.
15. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 1079-1090.
16. Matera MG, Ora J, Cazzola M. Differential pharmacology and clinical utility of long-acting bronchodilators in COPD — focus on olodaterol. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1805-1811.
17. Cazzola M, Rogliani P, Ora J et al. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8: 529-539.
18. Calzetta L, Ciapriani C, Puxeddu E et al. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10: 379-386.
19. Matera MG, Capuano A, Cazzola M. Fluticasone furoate and vilanterol inhalation powder for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2015; 9: 5-12.
20. Matera MG, Rogliani P, Rinaldi B et al. Umeclidinium bromide + vilanterol (ANORO) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8: 35-41.
21. Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of fluticasone furoate + vilanterol for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12: 813-822.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2016). Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report%202016.pdf.
23. Kerstjens HA, Deslée G, Dahl R et al. The impact of treatment with indacaterol in patients with COPD: A post-hoc analysis according to GOLD 2011 categories A to D. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 32: 101-108.
24. Mahler DA, Kerstjens HA, Donohue JF et al. Indacaterol vs tiotropium in COPD patients classified as GOLD A and B. *Respir Med*. 2015; 109: 1031-1309.
25. Ferguson G, Sachs P, Hamilton A et al. Efficacy of olodaterol once daily (QD) via Respimat in GOLD 2/3 COPD patients not receiving background therapy: pooled data from 48-week studies [abstract]. *Chest*. 2013; 144 (4_meetingabstracts): 727A.

26. Mahler DA, Buhl R, Lawrence D et al. Efficacy and safety of indacaterol and tiotropium in COPD patients according to dyspnoea severity. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 348-355.
27. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J.* 2014; 44: 1548-1556.
28. Singh MP. Indacaterol therapy in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: findings from a single-center primary care cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 613-619.
29. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D et al. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: Post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med.* 2015; 109: 105-111.
30. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 524-533.
31. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 435-442.
32. Iqbal A, Barnes NC, Brooks J. Is blood eosinophil count a predictor of response to bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease? Results from post hoc subgroup analyses. *Clin Drug Investig.* 2015; 35: 685-688.
33. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J et al. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013; 11: 259-274.
34. Cazzola M, Page CP, Calzetta L et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012; 64: 450-504.
35. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled β_2 -adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs.* 2005; 65: 1595-1610.
36. Xia N, Wang H, Nie X. Inhaled long-acting β_2 -agonists do not increase fatal cardiovascular adverse events in COPD: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0137904.
37. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S et al. One-year safety of olodaterol once daily via Respimat® in patients with GOLD 2-4 chronic obstructive pulmonary disease: results of a pre-specified pooled analysis. *COPD.* 2015; 12: 484-493.
38. Rinaldi B, Donniacuo M, Sodano L et al. Effects of chronic treatment with the new ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist indacaterol alone or in combination with the β_1 -adrenoceptor blocker metoprolol on cardiac remodelling. *Br J Pharmacol.* 2015; 172: 3627-3637.
39. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. β -Adrenoceptor modulation in chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives. *Drugs.* 2013; 73: 1653-1663.
40. Segreti A, Fiori E, Calzetta L et al. The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 630-634.
41. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1917-1923.
42. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2222-2234.
43. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol.* 2008; 154: 1558-1571.
44. Cazzola M, Matera MG. Triple combinations in chronic obstructive pulmonary disease — is three better than two? *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15: 2475-2478.
45. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med.* 2015; 109: 1155-1163.
46. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J.* 2016; 48: 320-330.
47. Aparici M, Gómez-Angelats M, Vilella D et al. Pharmacological characterization of abediterol, a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with long duration of action and a favorable safety profile in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 342: 497-509.
48. Aparici M, Gavaldà A, Ramos I et al. In vitro and in vivo preclinical profile of abediterol (LAS100977), an inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, compared with indacaterol, olodaterol and vilanterol. *Eur J Pharmacol.* 2016; 770: 61-69.
49. Miralpeix M, Letosa M, Aparici M et al. Abediterol, a novel long-acting β_2 agonist, has a fast association rate and long residence time at human β_2 receptors [abstract]. *Eur Respir J.* 2014; 44: P3328.
50. Singh D, Pujol H, Ribera A et al. A dose-ranging study of the bronchodilator effects of abediterol (LAS100977), a long-acting β_2 -adrenergic agonist, in asthma; a Phase II, randomized study. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 176.
51. Beier J, Pujol H, Seoane B et al. Abediterol, a novel long-acting β_2 -agonist: bronchodilation, safety, tolerability and pharmacokinetic results from a single-dose, dose-ranging, active-comparator study in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 102.
52. Glossop PA, Lane CAL, Price DA et al. Inhalation by design: novel ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonists for inhaled once-daily treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease that utilize a sulfonamide agonist headgroup. *J Med Chem.* 2010; 53: 6640-6652.
53. Li GL, MacInyre F, Surujbally B et al. Pharmacokinetics of PF-00610355, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist [abstract]. *Eur Respir J.* 2009; 34: 777s-778s.
54. Ward J, MacIntyre F, Jones I et al. Randomised double-blind, study to determine the efficacy and safety of a once-daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, PF-00610355 in asthmatic patients [abstract]. *Eur Respir J.* 2009; 34: 778s-780s.
55. Nielsen JC, Hutmacher MM, Cleton A et al. Longitudinal FEV₁ dose-response model for inhaled PF-00610355 and salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2012; 39: 619-634.
56. Diderichsen PM, Cox E, Martin SW et al. Predicted heart rate effect of inhaled PF-00610355, a long acting β -adrenoceptor agonist, in volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76: 752-762.
57. Stocks MJ, Alcaraz L, Bailey A et al. Discovery of AZD3199, An inhaled ultralong acting β_2 receptor agonist with rapid onset of action. *ACS Med Chem Lett.* 2014; 5: 416-21.
58. Bjermer L, Kuna P, Jorup C et al. Clinical pharmacokinetics of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist (uLABA). *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 753-762.
59. Bjermer L, Rosenborg J, Bengtsson T et al. Comparison of the bronchodilator and systemic effects of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, with

- formoterol in patients with asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2013; 7: 264-271.
60. Kuna P, Ivanov Y, Trofimov VI et al. Efficacy and safety of AZD3199 vs formoterol in COPD: a randomized, double-blind study. *Respir Res*. 2013; 14: 64.
61. Tricco AC, Strifler L, Veroniki AA et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5: e009183.
62. Jacobsen JR, Choi SK, Combs J et al. A multivalent approach to the discovery of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists for the treatment of asthma and COPD. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012; 22: 1213-1218.
63. Arnold N, Beattie D, Bradley M et al. The identification of 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benzyloxycyclopentylamino)-1-hydroxyethyl]-4-hydroxybenzothiazolone as an inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 4341-4347.
64. Procopiou PA, Barrett VJ, Biggadike K et al. Discovery of a rapidly metabolized, long-acting β_2 adrenergic receptor agonist with a short onset time incorporating a sulfone group suitable for once-daily dosing. *J Med Chem*. 2014; 57: 159-170.
65. Jacobsen JR, Aggen JB, Church TJ et al. Multivalent design of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists incorporating biaryl amines. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 2625-2630.
66. McKinnell RM, Klein U, Linsell MS et al. Discovery of TD-4306, a long-acting β_2 -agonist for the treatment of asthma and COPD. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 2871-2876.
67. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 524-533.
68. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M et al. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med*. 2014; 108: 729-736.
69. Wurst KE, Puneekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One*. 2014; 9: e105296.
70. Chowdhury BA, Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1169-1171.
71. Hartung DM, Middleton L, Markwardt S et al. Changes in long-acting β -agonist utilization after the FDA's 2010 drug safety communication. *Clin Ther*. 2015; 37: 114-123.
72. Toy EL, Baulieu NU, McHale JL et al. Treatment of COPD: relationship between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011; 105 (3): 435-441.
73. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64: 939-943.
74. Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; 82: 328-334.
75. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and de-escalation of therapy in COPD: myths, realities and perspectives. *Drugs*. 2015; 75: 1575-1585.

Перевод статьи профессора А.А. Визеля

СТРАТЕГИЯ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ ДЕТСКОЙ РЕГИОНАЛЬНОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКИ

ВАФИН АДЕЛЬ ЮНУСОВИЧ, канд. мед. наук, зав. кафедрой менеджмента в здравоохранении ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: Adel.Vafin@tatar.ru

ФАХРУТДИНОВА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА, докт. экон. наук, зав. кафедрой управления человеческими ресурсами ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: efahr@mail.ru

ШАВАЛИЕВ РАФАЭЛЬ ФИРНЯЛОВИЧ, канд. мед. наук, главный врач ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Россия, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140, e-mail: Rafael.Shavaliiev@tatar.ru

КУЛИКОВ ОЛЕГ ВИЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, зам. главного врача по организационно-методической работе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Россия, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140, e-mail: Oleg.Kulikov@tatar.ru

Реферат. Цель исследования — вопросы формирования стратегии управления персоналом Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ) на основе внедрения принципов процессного управления с использованием инструментов стратегического менеджмента. Актуальность исследования обусловлена переходом на новый этап развития учреждения в связи с завершением реализации региональной программы модернизации, структурными изменениями организации, а также кардинальными изменениями факторов ближнего и дальнего окружения. **Материал и методы.** Наглядно продемонстрированы ключевая роль и значимое место стратегии управления персоналом в иерархии стратегий крупной медицинской компании. Большое внимание уделено возможности использования инструментов стратегического менеджмента для формирования стратегии управления человеческими ресурсами. Также проведен анализ стратегии управления персоналом ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: миссия и ценности организации; анализ цепочки добавленной стоимости; анализ кадровых ресурсов; анализ окружающей среды; анализ стейкхолдеров организации; матрица SWOT-анализа. **Результаты и их обсуждение.** Показаны результаты стратегического процесса в области управления персоналом, характерные для крупной государственной клиники. Необходимо создать целостную, ориентированную на процессы модель вознаграждения персонала путем применения следующих инструментов: системы сбалансированных показателей, эффективной стратегии участия (кайден), бережливого производства, наставничества, «эффективного контракта», мотивационных тренингов и других инструментов материального и нематериального вознаграждения. **Выводы.** Немаловажным условием развития управления на уровне рабочих мест является четкая регламентация процессов управления персоналом на каждом этапе: планирование деятельности — рекрутинг — заключение трудового договора — введение в должность — непрерывное обучение — оценка результатов работы — развитие персонала.

Ключевые слова: управление персоналом, стратегический менеджмент, государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ), цепочка добавленной стоимости.

Для ссылки: Стратегия управления персоналом детской региональной многопрофильной клиники / А.Ю. Вафин, Е.В. Фахрутдинова, Р.Ф. Шавалиев, О.В. Куликов // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С. 79—85. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).79—85.

HUMAN RESOURCE MANAGEMENT STRATEGY IN REGIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

VAFIN ADEL YU., C. Med. Sci., Head of the Department of health management of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: Adel.Vafin@tatar.ru

FAKHRUTDINOVA ELENA V., D. Econ. Sci., Head of the Department of human resource management of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: efahr@mail.ru

SHAVALIEV RAFAEL F., C. Med. Sci., Head physician of Children's Republican Clinical Hospital, Russia, 420138, Kazan, Orenburgskiy trakt, 140, e-mail: Rafael.Shavaliiev@tatar.ru

KULIKOV OLEG V., C. Med. Sci., deputy Head physician of organizational and methodical work of Children's Republican Clinical Hospital, Russia, 420138, Kazan, Orenburgskiy trakt, 140, e-mail: Oleg.Kulikov@tatar.ru

Abstract. Aim. This work is dedicated to development of human resource management strategy in Children's Republican Clinical Hospital of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan based on the implementation of the principles of process management using strategic management tools. The relevance of the study is the transition to a new stage

of the institution development resulting from completed implementation of modernization regional program, structural changes in the organization, as well as from the radical factor changes in near and far surroundings. **Material and methods.** The key role and significant part of human resource management strategy in the hierarchy of big medical company policies are clearly demonstrated. Major attention is paid to the possibility of using strategic management tools for human resource management strategy development. Moreover, analysis of human resource strategy in Children's Republican Clinical Hospital has been performed. It included mission and values of the organization, value chain analysis, human resource analysis, environmental analysis of Children's Republican Clinical Hospital, organization stakeholders' analysis matrix of the SWOT-analysis. **Results and discussion.** The results of the strategic process in the field of personnel management are typical for big public clinic. It is necessary to create a holistic process-oriented model of staff remuneration using the following tools: balanced scorecard, an effective strategy of participation (kaizen), lean manufacturing, mentoring, «effective contract» motivational trainings and other financial and non-financial rewards. **Conclusion.** An important condition for management development at the workplace level is a clear regulation of the personnel management processes at each stage: activity planning — recruiting — employment contract signing — introduction to the position — continuous training — evaluation of the results of work — personnel development. **Key words:** human resource management, strategic management, Children's Republican Clinical Hospital of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, value chain. **For reference:** Vafin AU, Fakhrutdinova EV, Shavaliyev RF, Kulikov OV. Human resource management strategy in regional children's hospital. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11(1): 79-85. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).79-85.

Введение. Ключевым фактором любой организации являются ее человеческие ресурсы. Поэтому одним из главных средств, определяющих результаты и эффективность компании, является разработка и внедрение успешной кадровой стратегии [1, 2]. При этом следует учитывать, что человек является наиболее сложным в управлении субъектом, потому что его поведение строится на индивидуальных принципах, внутренних убеждениях, уровне воспитания и характерологических особенностях [3, 4]. Следовательно, регулирующим фактором стратегического управления человеческими ресурсами должна стать политика компании в отношении с персоналом. Успешная реализация стратегии компании напрямую зависит от сопричастности ее работников к данной стратегии.

Условием успеха реализации любой стратегии является охват трех основных сфер. Это ориентация на клиента; ориентация на сотрудников; ориентация на процессы. Ориентация на клиента предполагает поддержку преобразований, направленных на лучшее удовлетворение потребностей клиента и повышение его лояльности по отношению к предприятию. Цель ориентации на сотрудников — побудить их реально ориентироваться на клиента, а ориентация на процессы — обеспечить им такую возможность на основе оптимизированных процессов, в которых они самостоятельно осуществляют управление и контроллинг [5]. Безусловно, что данное мнение должно стать основополагающим принципом формирования и реализации стратегии управления персоналом любой компании, особенно медицинской.

Управление человеческими ресурсами (УЧР) — это динамичное и эффективное управление, позволяющее преобразовать потенциальные возможности человеческого капитала в активы организации с целью создания конкурентных преимуществ компании [6]. В данном случае УЧР определяется как длительный процесс формирования добавленной стоимости и, следовательно, может быть рассмотрен с позиций одного из ведущих специалистов стратегического менеджмента Майкла Портера. Как известно, М. Портер предложил концепцию цепочки ценностей, где виды деятельности организации

разделяются на основные и вспомогательные [7, 8]. Управление персоналом автор справедливо отнес к поддерживающим видам деятельности, однако мы считаем, что мероприятия по управлению человеческими ресурсами являются основополагающими при формировании всех видов цепочек ценностей. Таким образом, основополагающие принципы формирования стратегии управления персоналом обязательно должны быть учтены при разработке всех функциональных стратегий.

Материал и методы. *Характеристика компании.* Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиника больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, ДРКБ) является многопрофильной клиникой и оказывает все виды медицинской помощи детскому населению Республики Татарстан в рамках Территориальной программы государственных гарантий. Основными потребителями услуг, предоставляемых больницей, являются дети в возрасте от 0 до 18 лет, постоянно или временно проживающие на территории Татарстана, а также их законные представители (родители, опекуны, усыновители, государственные социальные учреждения).

ДРКБ обеспечивает население первичной, медико-санитарной и специализированной медицинской помощью в амбулаторных условиях, а также экстренной, специализированной и высокотехнологичной помощью в условиях стационара в соответствии с порядками оказания и стандартами медицинской помощи. Важной составляющей деятельности больницы является организация обеспечения доступной и качественной медицинской помощи детям Республики Татарстан в рамках трехуровневой системы здравоохранения путем организации оптимальной маршрутизации пациентов с целью обеспечения необходимого объема профилактической, лечебно-диагностической и реабилитационной помощи.

Также подразделения ДРКБ предлагают широкий спектр платных медицинских услуг, не вошедших в гарантированный перечень, установленный Территориальной программой государственных гарантий. Потребителями данных услуг могут быть граждане,

которые предпочли получить платную медицинскую помощь из соображения доступности, качества, надежности и относительно невысокой стоимости.

Условия деятельности нашей клиники определяются ее происхождением.

Этапы становления больницы:

1977—1979 гг. — открытие 1-го корпуса на 510 коек и поликлиники на 500 посещений в смену, формирование и становление коллектива больницы.

1978—1994 гг. — формирование специализированных педиатрических служб; создание первых республиканских центров; формирование реанимационной службы.

В 1994 г. введен в строй второй корпус больницы на 300 коек, оснащенный уникальным современным оборудованием того времени, что позволило оказывать высокотехнологичную помощь детям.

В 2011—2012 гг. в рамках Программы модернизации здравоохранения Республики Татарстан в Детской республиканской клинической больнице был проведен капитальный ремонт всех лечебных площадей, оснащение современным медицинским оборудованием в соответствии со стандартами. На эти цели из федерального бюджета выделено 609,6 млн руб., из республиканского бюджета — 377,6 млн руб. Общая площадь капитального ремонта составила 40 315,8 м². На приобретение 1 645 единиц медицинского оборудования было израсходовано 953,1 млн руб.

В январе 2013 г. к ДРКБ была присоединена одна из детских городских больниц г. Казани в качестве «больницы-спутника». Проведенная реорганизация позволила внедрить новый этап долечивания детей после оказания высокотехнологичной медицинской помощи, тем самым были созданы условия рационального использования более дорогих коек. В сентябре того же года состоялось открытие одной из крупнейших в Российской Федерации детской поликлиники «Азино», которая стала подразделением ДРКБ по оказанию первичной и специализированной педиатрической помощи на первом и втором амбулаторных этапах.

В результате проведенной реорганизации к концу 2013 г. была создана уникальная модель детской региональной больницы, обеспечивающая полный замкнутый цикл оказания медицинской помощи детскому населению, где функционируют шесть обособленных подразделений: лечебный корпус № 1, лечебный корпус № 2, лечебный корпус № 3, поликлиника № 1, поликлиника № 2, поликлиника № 3.

Следует отметить, что с позиции стратегического менеджмента все подразделения ДРКБ являются полноценными *стратегическими бизнес-единицами* (СБЕ), так как обладают необходимыми для СБЕ атрибутами:

1) наличие руководителя подразделения в ранге заместителя главного врача или заведующего поликлиникой, являющегося уполномоченным по качеству и ответственным за результаты деятельности СБЕ;

2) наличие групп потребителей, отличных от потребителей других подразделений больницы;

3) наличие специфических конкурентов в отраслевой среде;

4) возможность самостоятельного тактического и оперативного планирования деятельности СБЕ в рамках корпоративной стратегии.

В настоящее время в ДРКБ внедрена современная дивизиональная система управления с включением функционального и матричного компонентов. На наш взгляд, такая система позволяет обеспечить наиболее эффективную деятельность организации путем интеграции линейного и функционального управления.

Дивизиональная (продуктивная) структура управления основана на обособленных СБЕ, предоставляющих оригинальные медицинские услуги.

Функциональный компонент управления обусловлен наличием обособленных служб по отдельным основным или вспомогательным видам деятельности (клинико-экспертная, организационно-методическая, экономическая, кадровая и другие службы).

Таким образом, в ДРКБ созданы структурные и управленческие возможности для реализации принципов процессного управления.

Формирование стратегии управления персоналом. Миссия и ценности организации. Процесс формирования стратегии управления персоналом традиционно был начат с формулировки миссии и ценностей организации. Смыслом существования нашей организации (миссией) является оказание комплексной высокоспециализированной медицинской помощи в условиях постоянного совершенствования и инновационного развития для обеспечения качества жизни пациентов.

Руководствуясь основополагающими принципами здравоохранения, дружественного к детям, нами была сформулирована внутренняя миссия для сотрудников нашей организации: «С заботой о каждом ребенке».

Ценностями нашей организации являются:

- служение во благо каждого пациента и его семьи;
- постоянное использование принципа «Не навреди!» в каждом случае оказания медицинской помощи;
- установление партнерских отношений с пациентами и их законными представителями в процессе лечения;
- помощь родителям в обеспечении здорового развития их ребенка;
- стремление развиваться с целью удовлетворения установленных и предполагаемых потребностей детского населения в сфере здравоохранения;
- обеспечение защиты прав пациента, установленных законодательством;
- социальная ответственность за организацию оказания качественной и доступной медицинской помощи детям всей республики;
- постоянное стремление к совершенному качеству медицинских услуг;
- реализация принципа командной работы при осуществлении всех видов деятельности;
- достижение высокой производительности труда за счет рационального и эффективного исполь-

зования ресурсов и непрерывного обучения всех категорий сотрудников;

- открытость для сотрудничества с любыми стейкхолдерами, позволяющего повысить эффективность деятельности ДРКБ и отрасли здравоохранения в целом.

Следование изложенным выше ценностям позволяет нам приблизиться к созданию оптимальной модели детского головного учреждения здравоохранения, обеспечивающего оказание высокоспециализированной медицинской помощи детям Республики Татарстан в соответствии с установленной и предполагаемой потребностью. Ключевой составляющей данной модели является высококачественная и доступная медицинская помощь, поэтому основой корпоративной стратегии клиники на долгосрочный период стала стратегия качества медицинской деятельности. В рамках реализации стратегии были сформулированы следующие задачи:

1. Оптимизировать структуру больницы.
2. Повсеместно внедрить инструменты менеджмента качества.
3. Сформировать команду единомышленников.
4. Продолжить инновационное развитие клиники.
5. Обеспечить рациональное использование ресурсов.
6. Создать эффективную систему информатизации.
7. Организовать продуктивное внешнее взаимодействие как внутри отрасли, так и за ее пределами.

Анализ цепочки добавленной стоимости стратегических бизнес-единиц. ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, как и любые другие организации, можно представить как совокупность различных видов деятельности, объединенных в цепочку добавленной стоимости Портера. Несомненно, что в таких крупных компаниях, состоящих из нескольких подразделений, не может быть одной цепочки. Поэтому в масштабе всей организации необходимо говорить о системе создания ценностей. Эта система состоит из цепочек основных видов деятельности, характерных для каждой СБЕ и поддерживающих видов, которые должны максимально формироваться на корпоративном уровне. Доказано, что чем больше поддерживающих видов деятельности корпоративный уровень возьмет на себя, тем успешнее будут функционировать его бизнес-единицы.

Модель цепочки создания стоимости, на наш взгляд, позволяет составить представление о деятельности компании в виде взаимосвязанных процессов. Определение конкретных видов деятельности, формирующих цепочку, является необходимым условием для формирования всех видов стратегий (корпоративной, конкурентной и функциональной) с последующим переходом на процессное управление компанией. В ходе стратегического процесса нами были идентифицированы основные и вспомогательные виды деятельности в каждой СБЕ, что стало основой для последующего внедрения процессного управления. При этом был сделан вывод, что в рамках одного отделения ведущую роль по обеспечению взаимодействия между участниками различных процессов принадлежит заведующему

отделением, имеющего статус уполномоченного по качеству. Он является собственником не только процессов непосредственного оказания медицинских услуг, но и вертикальных процессов обеспечения деятельности своего отделения.

В результате сделано заключение, что при планировании обучения персонала инструментам процессного управления в первую очередь необходимо обеспечить повышение компетенций уполномоченных по качеству.

Анализ кадровых ресурсов. В 2013 г. в связи с реорганизацией учреждения общее количество работников увеличилось более чем на 20%. На сегодняшний день в ДРКБ работает 2 246 сотрудников. Кадровый состав больницы отражен в *табл. 1*.

Таблица 1

Кадровый состав ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ

Категория	Абсолютный прирост	%
Врачи	468	20,8
Средний персонал	971	43,2
Младший персонал	407	18,1
Прочий персонал	400	17,9
<i>Итого</i>	2 246	100

В клинике трудятся 14 докторов медицинских наук и 51 кандидат медицинских наук. 47% врачей и 61% медицинских сестер имеют квалификационные категории. Недостаточно высокий удельный вес медицинских работников с квалификационными категориями объясняется большим количеством (до 25%) молодых специалистов в возрасте до 30 лет, которые являются потенциальным кадровым резервом для нашей клиники.

Уделяется повышенное внимание обеспечению непрерывного образования каждого работника с использованием ресурсов медицинского образовательного кластера Татарстана. Успешно реализуется программа наставничества, которая решает следующие задачи:

- обеспечение быстрой адаптации работников, вновь принятых в ДРКБ;
- привлечение в штат больницы новых молодых специалистов с их последующей адаптацией и развитием;
- создание группы наставников — специалистов высокой квалификации и профессиональной ответственности путем их отбора, обучения, повышения мотивации и дальнейшего развития.

Также были внедрены процессы непрерывного обучения персонала непосредственно в больнице. С 2013 г. в клинике работает библиотечно-информационный центр, где имеется возможность проведения мероприятий в режиме видеоконференций. Для сохранения и развития практических навыков создан симуляционный класс по направлениям анестезиологии и реанимации, неонатологии и сестринского дела. Для индивидуального образования сотрудникам предоставлен доступ к профессиональным информационным ресурсам в сети Интернет.

При существующей должностной системе оплаты труда у любого государственного учреждения

ограничены возможности использования в полной мере механизмов материальной мотивации. Поэтому большое внимание нами уделяется использованию механизмов нематериальной мотивации сотрудников.

Среди основных нематериальных мотиваторов следует выделить:

- непрерывное обучение;
- предоставление возможности участия в управлении организацией через советы и комитеты;
- признание заслуг;
- создание в клинике благоприятного психологического климата;
- возможность профессионального и карьерного роста;
- приверженность к инновациям;
- эффективные коммуникации.

С целью оценки внутренней среды компании нами использовался комплексный COPS-анализ, позволяющий выявить сильные и слабые стороны действующей системы управления персоналом.

В качестве экспертов были привлечены руководители СБЕ ДРКБ, а также функциональные руководители подразделений и служб. Анкетирование проводилось анонимно, всего было опрошено 22 работника клиники.

Эксперты организации достаточно высоко оценили внутреннюю среду компании в области управления человеческими ресурсами. Диапазон средних показателей оценки находился в промежутке от 3,53 до 4,73 балла при медиане 4,07.

Наивысшим средним баллом была оценена организационная культура больницы (4,23). Кадровые ресурсы компании оценены на 4,15 балла, организация деятельности персонала — на 4,0. Наименьшая оценка была поставлена службе управления персоналом (СУП) (3,93).

В результате проведенного COPS-анализа были определены критические проблемы в области управления персоналом, которые могут оказать влияние на успешную реализацию стратегии больницы.

Среди них основными проблемами являются:

- отсутствие четкой регламентации процессов;
- несовершенная система планирования в области управления человеческими ресурсами;
- недостаточная роль кадровой службы в области стратегического планирования;
- недостаточно эффективная система вознаграждения персонала материального и нематериального характера;
- проблема ресурсного обеспечения процесса управления персоналом, резервными кадрами и финансовыми средствами;
- несовершенная система непрерывного образования сотрудников.

На основании вышеизложенного можно заключить, что в настоящее время в ДРКБ преодолены кризисные явления кадрового дефицита, характерного для отрасли здравоохранения в целом. Наличие высококвалифицированных и мотивированных кадров позволит обеспечить успешный переход на процессные принципы управления.

Анализ окружающей среды ДРКБ. Одним из приоритетных направлений стратегии управления

человеческими ресурсами является объективная оценка внешней среды и своевременная и адекватная реакция на ее изменения. Так как макросреда медицинской организации чрезвычайно обширна, сложна и изменчива, мы попытались, используя методику сегментации PEST, выделить только наиболее значимые факторы, идентифицировать их возможное влияние и оценить силу воздействия на организацию в целом. Для формирования стратегии здесь же предлагаются возможные ответные меры организации.

После проведенного анализа с использованием матрицы влияния на ситуацию (табл. 2) среди политических и правовых факторов наиболее значимыми для ДРКБ были выявлены факторы, связанные с изменением правовой нормативной базы в области здравоохранения и внедрением эффективного контракта.

Таблица 2

Оценка последствий влияния макросреды с использованием матрицы влияния на ситуацию

Оценка влияния	Ожидаемое воздействие		
	Средний приоритет	Среднее (4—7б.)	Слабое (1—3б.)
Вероятность осуществления	Средний приоритет	Среднее (4—7б.)	Слабое (1—3б.)
Высокая (0,8—1,0)	Высокий приоритет	Высокий приоритет	Средний приоритет
Средняя (0,4—0,7)	Высокий приоритет	Средний приоритет	Слабый приоритет
Низкая (0,1—0,3)	Средний приоритет	Слабый приоритет	Слабый приоритет

Среди экономических факторов наибольшую угрозу представляют негативные тенденции в экономике страны, а в плане возможностей — реализация программ развития здравоохранения и медицинского туризма.

Немаловажными возможностями окружающей среды для нашего учреждения является развитие новых технологий в области медицины, информатизации и управления качеством медицинской деятельности.

В группе социальных факторов наиболее значимыми и вероятными отмечаются демографические особенности и возрастающая социальная активность населения.

Таким образом, в результате проведенного анализа макросреды сделан вывод о кардинальных изменениях определенных факторов, влияющих опосредованно через среду ближнего окружения на нашу организацию. Это требует своевременной корректировки стратегии и, в первую очередь, стратегии управления человеческими ресурсами.

Анализ стейкхолдеров организации. Стейкхолдеры организации — группы физических и юридических лиц, которые могут влиять на результаты деятельности организации. По возможности влияния стейкхолдеры разделяются на поддерживающие — влияющие благоприятно; неподдерживающие — влияющие пагубно, представляющие угрозу; смешанные — на определенном этапе или в определенных условиях могут быть поддерживающие или нет; второстепенные — имеющие незначительное

влияние. Данный инструмент использовался нами для идентификации поддерживающих стейкхолдеров для успешной реализации стратегии управления персоналом.

Наиболее поддерживающими стейкхолдерами являются: из внутренних стейкхолдеров — топ-менеджеры ДРКБ и работники службы управления персоналом; из числа внешних стейкхолдеров — Министерство здравоохранения РТ, Ассоциации медицинских работников РТ, Образовательный центр высоких медицинских технологий. В отношении с ними должна применяться стратегия максимального вовлечения и сотрудничества.

В группу внутренних смешанных стейкхолдеров входят: заведующие отделениями, старшие медицинские сестры, персонал организации. В отношении них необходимо использовать стратегию максимального сотрудничества, обучения и вовлечения в реализацию проектов управления качеством, а также мониторинг их деятельности.

По результатам проведенного анализа стейкхолдеров можно сделать вывод о необходимости внесения изменений в стратегию управления человеческими ресурсами с целью увеличения группы поддерживающих стейкхолдеров из числа работников организации. Основными инструментами повышения уровня приверженности бренду ДРКБ являются: развитие института уполномоченных по качеству, программа наставничества, внедрение справедливой системы оплаты труда, системы мер по повышению нематериальной мотивации на основе ценностей организации.

Матрица SWOT-анализа. При подготовке к разработке стратегии нами был осуществлен стратегический анализ, в результате которого была проведе-

на идентификация стейкхолдеров, оценены ресурсы организации, факторы макросреды с традиционным построением матрицы SWOT-анализа (табл. 3).

В результате проведенного SWOT-анализа сформулированы стратегии на разных уровнях управления: корпоративном, СБЕ и функциональном.

На корпоративном уровне стратегия ДРКБ звучит как продолжение инновационного развития клиники с целью обеспечения управляемого качества медицинской помощи детскому населению РТ в рамках региональной трехуровневой модели.

На уровне стратегической бизнес-единицы конкурентная стратегия — это дифференциация на основе технического превосходства, качества и широкого набора услуг, направленная на сохранение и укрепление лидерских позиций в отрасли.

На функциональном уровне — повышение производительности труда, основанное на внедрении принципов процессного управления.

Для успешной реализации стратегии при осуществлении перехода от функционального менеджмента к процессному на каждом уровне необходимо создать систему управления стратегическими изменениями, при этом установив рамочные условия для управления персоналом:

- партнерские отношения;
- культуру доверия;
- ориентацию на работников;
- ориентацию на процессы;
- ориентацию на клиентов;
- готовность коллектива принять изменения.

На наш взгляд, универсальным инструментом, позволяющим осуществить подобные изменения, является матрица 9 групп системных факторов эффективности (табл. 4).

Таблица 3

Матрица SWOT-анализа системы управления персоналом

Сильные стороны (S)	Слабые стороны (W)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Известный бренд ДРКБ, статус регионального государственного учреждения. 2. Наличие подразделений, позволяющих обеспечить полный цикл оказания педиатрической помощи (поликлиника—стационар—долечивание—реабилитация). 3. Наличие ремонта в лечебных корпусах, использование современного медицинского оборудования. 4. Наличие и полноценная работа службы управления качеством медицинской помощи. 5. Наличие собственного общежития. 6. Реализация программы наставничества. 7. Непрерывное обучение. 8. Ассоциация медицинских работников 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дефицит отдельных квалифицированных врачебных кадров. 2. Не внедрена в полной мере система мониторинга и информатизации производственных процессов. 3. Относительно невысокие доходы по платным услугам. 4. Имеется дефицит площадей для развития новых отделений и служб. 5. Риск эмоционального выгорания. 6. Недостаточная мотивация отдельных работников (немаксимальное использование методов нематериальной мотивации)
Возможности (O)	Угрозы (T)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Требование ФЗ № 323-ФЗ к оказанию медпомощи в соответствии с порядками и стандартами. 2. Поддержка государства системы управления качеством. 3. Внедрение в деятельность государственных учреждений «эффективного контракта». 4. Развитие новых медицинских технологий. 5. Грант Правительства РТ для привлечения врачей. 6. Развитие новых информационных технологий. 7. Наличие крепких связей с кафедрами КГМУ. 8. Развитие технологий управления качеством. 9. Развитие медицинского туризма 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Потеря квалифицированных кадров (увольнение, выход на пенсию и др.). 2. Проверки надзорных органов на соответствие порядков оказания медицинской помощи. 3. Ужесточение юридической ответственности медработников. 4. Повышение юридической грамотности населения. Развитие системы юридической защиты пациентов. 5. Отсутствие правовой основы для осуществления распределения выпускников вузов и колледжей. 6. Развитие в обществе негативного отношения к медицинским сотрудникам. 7. Дефицит консолидированного бюджета

9 групп системных факторов эффективности

Уровень	Цель	Структура	Метод
Организационный	Организации	Организационная	Управление организацией
Процессный	Процесса	Процесса	Управление процессом
Исполнителя/рабочего места	Исполнителя/рабочего места	Рабочего места	Управление исполнителем

Использование этого инструмента позволяет внедрить принципы процессного управления на каждом уровне организации: уровне СБЕ, уровне процессов и уровне рабочих мест.

Результаты и их обсуждение. Для успешной реализации стратегии управления персоналом на основе перехода от функционального менеджмента к процессному необходимо создать целостную, ориентированную на процессы модель вознаграждения персонала путем применения следующих инструментов: системы сбалансированных показателей, эффективной стратегии участия (кайдзен), бережливого производства, наставничества, «эффективного контракта», мотивационных тренингов и других инструментов материального и нематериального вознаграждения. Немаловажным условием развития управления на уровне рабочих мест является четкая регламентация процессов управления персоналом на каждом этапе: планирование деятельности — рекрутинг — заключение трудового договора — введение в должность — непрерывное обучение — оценка результатов работы — развитие персонала.

Выводы. Таким образом, мы считаем, что обеспечить реализацию стратегии управления персоналом возможно при решении совокупности взаимосвязанных задач:

1. Создание условий для развития и совершенствования как отдельных сотрудников, так и организации в целом.

2. Повышение ответственности линейных руководителей путем придания им статуса уполномоченных по качеству.

3. Обеспечение эффективного планирования и мониторинга деятельности на каждом уровне управления.

4. Повышение корпоративной культуры организации.

5. Привлечение сотрудников к процессу совместного управления клиникой.

6. Создание эффективной системы повышения мотивации работников.

Выполнение перечисленных задач позволит создать в больнице команду профессионалов, приверженных бренду ДРКБ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Биннер, Х. Управление организациями и производством: от функционального менеджмента к процессному / Х. Биннер. — М.: Альпина Паблишерз, 2010. — 34 с.
2. Кнорринг, В.И. Социальное управление. Государство, коллектив, личность / В.И. Кнорринг. — М.: Изд-во «Экзамен», 2008. — С.90—95.
3. Макарова, И.К. Управление человеческими ресурсами: уроки эффективного HR-менеджмента / И.К. Макарова. — М.: Издат. дом «Дело» РАНХиГС, 2013. — С.152—154.
4. Чанько, А.Д. Команды в современных организациях / А.Д. Чанько. — СПб.: Изд-во «Высшая школа менеджмента», 2011. — 317 с.
5. Яхонтова, Е.С. Стратегическое управление персоналом / Е.С. Яхонтова. — М.: Издат. дом «Дело» РАНХиГС, 2013. — С.280—286.
6. Formation and development of an administrative staff reserve in Tatarstan / O.V. Yrieva, G.N. Butov, O.Y. Yrieva, A.V. Fakhrutdinova // Procedia-Social and Behavioral Sciences. — 2015. — Vol. 191. — P.1135—1138.
7. Портер, М. Конкуренция / М. Портер. — М.: Изд-во «Вильямс», 2005. — 88 с.
8. Current trends of realization of the intellectual capital and problems of intellectual migration / J. Kolesnikova, R. Camille, A. Kamasheva, Y. Zhao // Procedia Economics and Finance. — 2014. — Vol. 14. — P.326—332.

REFERENCES

1. Binner H. Upravlenie organizacijami i proizvodstvom: ot funkcional'nogo menedzhmenta k processnomu [Organization and management: from a functional management to the process]. Moskva [Moscow]: Al'pina Pablisherz. 2010; 34 p.
2. Knorring VI. Social'noe upravlenie: Gosudarstvo, kolektiv, lichnost' [Social management: The state, collective, identity]. Moskva [Moscow]: Izdatel'stvo «Ekzamen» [Publishing house «Examen»]. 2008; 90-95.
3. Makarova IK. Upravlenie chelovecheskimi resursami: uroki jeffektivnogo HR- menedzhmenta [Management of Human Resource: Lessons of effective HR-management]. Moskva [Moscow]: Izdatel'skij dom «Delo» RANHiGS [Publishing house «Delo» RANHiGS]. 2013; 152-154.
4. Chan'ko AD. Komandy v sovremennyh organizacijah [Teams in modern organizations]. SPb. [St. Petersburg.]: Izd-vo «Vysshaja shkola menedzhmenta» [Publishing house: «Graduate School of Management»]. 2011; 317 p.
5. Jahontova ES. Strategicheskoe upravlenie personalom [Strategy management of Human Resource]. Moskva [Moscow]: Izdatel'skij dom «Delo» RANHiGS [Publishing house «Delo» RANHiGS]. 2013; 280-286.
6. Yrieva OV, Butov GN, Yrieva OY, Fakhrutdinova AV. Formation and development of an administrative staff reserve in Tatarstan. Procedia — Social and Behavioral Sciences. 2015; 191: 1135–1138.
7. Porter M. Konkurencija [Competition]. Moskva [Moscow]: Izd-vo «Vil'jams» [Publishing house «Williams»]. 2005; 88 p.
8. Kolesnikova J, Camille R, Kamasheva A, Zhao Y. Current trends of realization of the intellectual capital and problems of intellectual migration. Procedia Economics and Finance. 2014; 14: 326-332.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 11, выпуск 1, 2018

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Техническая редакция и верстка *Ю.Р. Валиахметовой*
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать 20.02.2018. Усл.печ.л. 10,23. Тираж 3000 экз. Заказ 18-5

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 11, issue 1, 2018

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer — *C.F. Safarova*. Technical editing — *Ju.R. Valiakhmetova*.
Page make-up — *Ju.R. Valiakhmetova*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication 20.02.2018. Conventional printer's sheet 10,23.
Circulation — 3000 copies. Order 18-5

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC,
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125

«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2018 ГОД

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»
(наименование получателя платежа)

Форма № ПД-4

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6
(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 1 4 6 2 0 0 0 0 2 1 6 4 0
(номер счета получателя платежа)

в _____
(наименование банка получателя платежа)

БИК: 0 4 9 2 1 0 5 6 0 3

Номер кор./сч. банка получателя платежа: 3 0 1 0 1 8 1 0 6 0 0 0 0 0 0 0 0 1 6 0 0 3

(номер лицевого счета (код плательщика))

подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2018 г.)

(наименование платежа)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 201 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** _____

Кассир

БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2017 г.

Сообщая все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО _____

2. Место работы, адрес, телефон _____

3. Должность _____

4. Специальность _____

5. Дата рождения _____

Адрес доставки:

1. Индекс _____

2. Район, регион, область _____

3. Город _____

4. Улица _____

5. Дом _____ корпус _____

квартира/офис _____

6. Телефон _____

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»
(наименование получателя платежа)

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6
(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 1 4 6 2 0 0 0 0 2 1 6 4 0
(номер счета получателя платежа)

в _____
(наименование банка получателя платежа)

БИК: 0 4 9 2 1 0 5 6 0 3

Номер кор./сч. банка получателя платежа: 3 0 1 0 1 8 1 0 6 0 0 0 0 0 0 0 0 1 6 0 0 3

(номер лицевого счета (код плательщика))

подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2018 г.)

(наименование платежа)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 201 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** _____

Квитанция

Кассир

10 лет журналу «Вестник современной клинической медицины»!

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА!

В честь 10-летнего юбилея журнала редакция вводит правило **10**
на весь юбилейный 2018 год

1. **10%** снижение расценок на публикацию в журнале (1 страница формата А4 – 720 рублей).
2. **10** и более индекс Хирша автора – публикация бесплатно.
3. **10** и более средневзвешенный индекс Хирша коллектива авторов – публикация бесплатно.
4. **10-я** статья автора в журнале ВСКМ – публикация бесплатно.
5. **10-я** страница статьи бесплатно.
6. **10** ссылок и более на статью автора из журнала ВСКМ – публикация бесплатно.
7. **10%** снижение расценок на рекламную статью.
8. **10%** снижение расценок на размещение рекламных модулей.
9. **10-й** рекламный модуль – публикация бесплатно.
10. **10** различных организаций авторов публикации (коллектив авторов клинических рекомендаций) — публикация бесплатно.