



*Кв. Павлов*

PAVLOV UNIVERSITY

# THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo  
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief  
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXVII · № 1 · 2020

SAINT PETERSBURG  
2020

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени академика И. П. ПАВЛОВА

# УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор  
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXVII · № 1 · 2020

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2020

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор** – *Багненко Сергей Фёдорович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### **Заместители главного редактора –**

*Звартау Эдвин Эдуардович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Полушин Юрий Сергеевич* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### **Ответственный секретарь – Хрусталева**

*Максим Борисович*, кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Аль-Шукри Сальман Хасунович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Афанасьев Борис Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, директор Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Баранова Елена Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Баранцевич Евгений Робертович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Беженарь Виталий Федорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Витрищак Алина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Вишняков Николай Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Власов Тимур Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Дулаев Александр Кайсинович* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

*Захаренко Александр Анатольевич* – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Илькович Михаил Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Исаева Елена Рудольфовна* – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Карпищенко Сергей Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Клюковкин Константин Сергеевич* – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Корольков Андрей Юрьевич* – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Люзнов Дмитрий Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Мельникова Елена Валентиновна* – доктор медицинских наук, заместитель главного врача СПбГБУЗ «Городская больница № 26», руководитель Регионального сосудистого центра, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург, Россия

*Незнанов Николай Григорьевич* – доктор медицинских наук, профессор, директор СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Петрищев Николай Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент МАН ВШ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Потапчук Алла Аскольдовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Пчелина Софья Николаевна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Резник Олег Николаевич* – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Рыбакова Маргарита Григорьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Семёнов Дмитрий Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Смирнов Алексей Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Тец Виктор Вениаминович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Томсон Владимир Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Толоян Арег Артемович* – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Трофимов Василий Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Черebilло Владислав Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, заслуженный врач России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Шляхто Евгений Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

*Яременко Андрей Ильич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Yekaterina Zueva* – M. D., Ph. D., D. Sci (Med.), Senior Researcher, Ariel University, Israel

*Dr. Igor Jouline* – Joint Faculty Professor, Department of Microbiology; Distinguished Scientist, Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee

*Э. К. Айламазян* – акад. РАН (Санкт-Петербург)

*Ю. С. Астахов* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*В. Л. Быков* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*А. А. Воробьев* – акад. РАН (Москва)

*Г. И. Воробьев* – акад. РАН (Москва)

*А. М. Дыгай* – д-р мед. наук, проф. (Томск)

*Н. В. Корнилов* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*М. Т. Луценко* – д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

*Л. В. Поташов* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*М. Р. Сапин* – акад. РАН (Москва)

*С. Б. Середенин* – акад. РАН (Москва)

*А. А. Скоромец* – акад. РАН (Санкт-Петербург)

*М. М. Соловьев* – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

*А. С. Тиганов* – акад. РАН (Москва)

*И. С. Фрейдлин* – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

*Н. А. Яцицкий* – акад. РАН (Санкт-Петербург)

*Г. Г. Лежава* – д-р мед. наук, проф. (Тбилиси)

*Jan M. van Ree* (Нидерланды)

*F. De Rosa* (Италия)

*George E. Woody* (США)

*James A. Hoxie* (США)

*Ian Frank* (США)

*A. Zander* (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-chief –

*S. F. Bagnenko*, Dr. Sci. (Med.), prof.  
Academician, Russian Academy of Sciences

### Deputy Editor –

*E. E. Zvartau*, Dr. Sci. (Med.), prof.

### Deputy Editor –

*Yu. S. Polushin*, Dr. Sci. (Med.), prof.,  
Academician, Russian Academy of Sciences

### Assistant Editor –

*M. B. Khrustalev*, Cand. Sci. (Med.)

*S. Kh. Al-Shukri* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*B. V. Afanasiev* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. I. Baranova* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. R. Barantsevich* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*V. F. Bezhenar* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. A. Vitrischak* – Cand. Sci. (Med.)

*N. I. Vishniakov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*T. D. Vlasov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. K. Dulaev* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. A. Zakharenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*M. M. Ilkovich* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. R. Isaeva* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*I. B. Jouline* – Cand. Sci. (Biol.)

*Ye. E. Zueva* – Dr. Sci. (Med.)

*S. A. Karpischenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*K. S. Klyukovkin* – Dr. Sci. (Med.)

*A. Yu. Korolkov* – Dr. Sci. (Med.)

*D. A. Lioznov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. V. Melnikova* – Dr. Sci. (Med.)

*N. G. Neznanov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*N. N. Petrishchev* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. A. Potapchuk* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*S. N. Pchelina* – Dr. Sci. (Biol.)

*O. N. Reznik* – Dr. Sci. (Med.)

*M. G. Rybakova* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*D. Yu. Semjonov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. V. Smirnov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*V. V. Tez* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*V. V. Tomson* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*A. A. Totolian* – Dr. Sci. (Med.), prof.,

Academician, Russian Academy of Sciences

*V. I. Trofimov* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*V. U. Cherebillo* – Dr. Sci. (Med.), prof.

*E. V. Shliakhto* – Dr. Sci. (Med.), prof.,

Academician, Russian Academy of Sciences

*A. I. Yarjomenko* – Dr. Sci. (Med.), prof.

## EDITORIAL COUNCIL

*E. K. Ailamazyan* – Academician, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*Yu. S. Astakhov* – prof. (Saint Petersburg)

*V. L. Bykov* – prof. (Saint Petersburg)

*A. A. Vorobjov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

*G. I. Vorobjov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

*A. M. Dygai* – prof. (Tomsk)

*N. V. Kornilov* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*M. T. Lytsenko* – prof. (Blagoveshchensk)

*L. V. Potashov* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*M. R. Sapin* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

*S. B. Seredenin* – academician RAS (Moscow)

*A. A. Scoromets* – academician RAS  
(Saint Petersburg)

*M. M. Soloujov* – prof. (Saint Petersburg)

*A. S. Tiganov* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*I. S. Freidlin* – Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences (Saint Petersburg)

*N. A. Yaitsky* – Academician, Russian Academy  
of Sciences (Saint Petersburg)

*G. G. Lezhava* – prof. (Tbilisi)

*Jan M. van Ree* (Netherlands)

*F. De Rosa* (Italy)

*George E. Woody* (USA)

*James A. Hoxie* (USA)

*Ian Frank* (USA)

*A. Zander* (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Исторический материал

Пчелина С. Н.

Е. И. ШВАРЦ: У ИСТОКОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ ..... 9

## Организация здравоохранения

Зубарева Н. Н.

ИННОВАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМОЙ ОКАЗАНИЯ  
ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ (региональный опыт) .....16

## Оригинальные работы

Афанасьева В. В., Потапчук А. А.

ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕГОРИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ  
ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ .....26

Мурашов О. В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТОЛА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ  
ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ СЕТИ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА .....37

Грунина М. Н., Заботина А. М., Журавлев А. С., Пчелина М. М., Волкова Е. В., Насырова Р. Ф.,  
Тараскина А. Е., Крупицкий Е. М.

РЕЦЕПТОР ДОФАМИНА D2 (DRD2) ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ  
КАК БИОМАРКЕР ПРОГНОЗА АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ .....45

Заяц В. В.

НЕСВОБОДНЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ  
ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА .....57

Иванов О. В., Клименко В. Н., Решетов А. В.

ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМБУЛАТОРНОГО ПЛЕВРОДЕЗА  
В ЛЕЧЕНИИ ЭКССУДАТИВНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ .....68

Гальковский Б. Э., Митрофанова Л. Б., Лахина Ю. С., Гуляев Д. А., Чиркин В. Ю., Митрофанов Н. А.,  
Чистова И. В.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЛКОВ PROX1, CD133 И CD38  
В ГЛИОБЛАСТОМАХ ВЕНТРИКУЛЯРНО-СУБВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ  
И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ .....75

Романенков Н. С., Мовчан К. Н., Хижа В. В., Морозов Ю. М., Жарков А. В., Яковенко О. И., Железный Е. В.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБЪЕМОВ  
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
В СЛУЧАЯХ РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ .....86

Павлов А. Л., Кореньков Д. Г.

ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ПИЕЛОНЕФРИТА И ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ .....93

Правила для авторов .....98

# CONTENTS

## Historical materials

Pchelina S. N.

E. I. SHWARTZ: AT THE ORIGINS OF MOLECULAR MEDICINE .....	9
---	---

## Health care organization

Zubareva N. N.

INNOVATIVE MODELS FOR MANAGING THE PRIMARY HEALTH CARE SYSTEM (regional experience) .....	16
--	----

## Original papers

Afanasyeva V. V., Potapchuk A. A.

APPLICATION OF CATEGORIES OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING IN THE ORGANIZATION OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE .....	26
---	----

Murashov O. V.

USE OF ANATOMY TABLE IN STUDYING INDIVIDUAL FEATURES OF ARTERIAL NETWORK OF ELBOW JOINT .....	37
--	----

Grunina M. N., Zabolina A. M., Zhuravlev A. S., Pchelina M. M., Volkova E. V., Nasyrova R. F.,  
Taraskina A. E., Krupitsky E. M.

DOPAMINE RECEPTOR D2 ( <i>DRD2</i> ) IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AS BIOMARKER OF RESPONSE TO ANTIPSYCHOTIC MEDICATION .....	45
--	----

Zayats V. V.

NON-FREE GRAFTS IN ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT AND LATERAL EXTRA-ARTICULAR TENODESIS RECONSTRUCTION .....	57
---	----

Ivanov O. V., Klimenko V. N., Reshetov A. V.

THE ECONOMIC RATIONALE FOR THE USE OF OUTPATIENT PLEURODESIS IN THE TREATMENT OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS .....	68
---	----

Galkovsky B. E., Mitrofanova L. B., Lakhina I. S., Gulyaev D. A., Chirkin V. Yu., Mitrofanov N. A., Chistova I. V.

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF PROTEINS PROX1, CD133 AND CD38 IN GLIOBLASTOMAS OF THE VENTRICULAR-SUBVENTRICULAR ZONE AND THEIR EFFECT ON THE LIFE EXPECTANCY OF PATIENTS .....	75
---	----

Romanenkov N. S., Movchan K. N., Hizha V. V., Morozov Yu. M., Zharkov A. V., Yakovenko O. I., Zheleznyj E. V.

EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS PREDICTING THE HIGH-TECHNOLOGICAL TYPES OF MEDICAL CARE VOLUMES IN BREAST CANCER CASES .....	86
--	----

Pavlov A. L., Koren'kov D. G.

THE IMPORTANCE OF DETERMINING INTERLEUKIN-8 FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PYELONEPHRITIS AND CYSTITIS IN WOMEN WITH NEPHROLITHIASIS .....	93
--	----

<b>Regulations for authors .....</b>	<b>98</b>
--------------------------------------	-----------



© CC BY С. Н. Пчелина, 2020  
УДК 577:61 (092) Шварц  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-9-15

С. Н. Пчелина<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», г. Гатчина, Россия

## Е. И. ШВАРЦ: У ИСТОКОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Поступила в редакцию 23.02.20 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### Резюме

Евгений Иосифович Шварц (1940 – 2003), первый руководитель Отдела молекулярно-генетических технологий НИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, видный генетик, стоял у истоков формирования молекулярной медицины в России. Результаты научно-исследовательской работы Е. И. Шварца внедрены сегодня в работу многих клинических центров. Он также являлся создателем одного из первых курсов медицинской генетики в нашей стране. В настоящей статье отражены основные вехи научного и педагогического пути Е. И. Шварца, а также обсуждаются достижения созданных им коллективов.

**Ключевые слова:** Е. И. Шварц, профессор, генетика, молекулярная медицина, мутации

**Для цитирования:** Пчелина С. Н. Е. И. Шварц: у истоков молекулярной медицины. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(1):9 – 15. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-9-15.

\* **Автор для связи:** Софья Николаевна Пчелина, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: sopchelina@hotmail.com.

Sofya N. Pchelina<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Kurchatov Institute, Gatchina, Russia

## E. I. SHWARTZ: AT THE ORIGINS OF MOLECULAR MEDICINE

Received 23.02.20; accepted 18.03.20

### Summary

Eugene I. Schwartz (1940 – 2003), the first head of the Department of Molecular Genetic Technologies of the Research Center of the Pavlov University, a well-known geneticist, stood at the origins of molecular medicine in Russia. The results of the research work of E. I. Schwartz are introduced now in the work of many clinical centers. He also created one of the first course of medical genetics for physicians in our country. This article reflects the main milestones of the scientific and pedagogical way of E. I. Schwartz, and discusses the achievements of his teams.

**Keywords:** E. I. Schwartz, professor, genetics, molecular medicine, mutations

**For citation:** Pchelina S. N. E. I. Shwartz: at the origins of molecular medicine. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):9 – 15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-9-15.

\* **Corresponding author:** Sofya N. Pchelina, Pavlov University, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: sopchelina@hotmail.com.

16 марта 2020 г. исполняется 80 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Евгения Иосифовича Шварца — человека, кто стоял у истоков формирования молекулярной медицины в России. Будучи медиком по образованию и работая в научных коллективах, всю свою жизнь Евгений

Иосифович занимался непосредственно тем, что сейчас принято называть трансляционной медициной, а именно — внедрял новые научные разработки в клиническую практику. С его участием в стране была поставлена первая полимеразная цепная реакция (ПЦР) для диагностики наследственной



Профессор Е. И. Шварц (1940–2003)  
(из личного архива С. Н. Пчелиной)  
Professor E. I. Shvartz (1940–2003)  
(from the personal archive of S. N. Pchelina)

патологии [1, 2], разработан впоследствии широко распространенный метод постановки ПЦР с сухих пятен крови [3, 4], созданы первые карты распространенных наследственных заболеваний (фенилкетонурия, муковизцидоз) [5, 6], разработаны методы выявления предрасположенности к многофакторным заболеваниям, таким как наследственная тромбофилия [7–9], а также проведены первые исследования в области фармакогенетики [10, 11]. Евгений Иосифович — яркая личность, талантливый руководитель, организатор нескольких коллективов, а именно — кафедры медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, лаборатории молекулярной генетики Петербургского института ядерной физики им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Отдела молекулярно-генетических технологий Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Прошло 17 лет, как этого выдающегося ученого нет с нами, но его дела живут, созданные им коллективы успешно развиваются, обозначенные научные направления развиваются его учениками. В настоящей статье, посвященной памяти Евгения Иосифовича, кратко приводится его биография, рассматриваются его научные идеи и их воплощение в клинической практике, а также приводятся современные достижения созданных им научных коллективов.

Евгений Иосифович родился в семье военного летчика 16 марта 1940 г. Отец погиб под Москвой в 1942 г. Евгений Иосифович закончил школу в Бобруйске и в 1961 г. поступил в Ленинградский педиатрический медицинский институт, который закончил в 1967 г. С 1968 г. работал в Институте экспериментальной медицины АМН СССР в группе члена-корреспондента АМН СССР, профессора

Е. Ф. Давиденковой. В этом институте успешно защитил в 1971 г. кандидатскую, а в 1982 г. — докторскую диссертации. Докторская диссертация «Метаболические основы иммунологических нарушений в клетках с трисомией по 21 хромосоме» явилась первым в мировой литературе фундаментальным исследованием метаболических основ иммунологических нарушений при одной из наиболее распространенных форм хромосомного дисбаланса у человека — болезни Дауна. Сформулирована гипотеза, объясняющая формирование иммунологических нарушений вследствие дефектной репарации ДНК, происходящей в клетках с аберрантным геномом. Показано, что увеличение числа нерепарируемых повреждений и ускоренный катаболизм тканей приводят к образованию в повышенном количестве дезоксинуклеозидов, что ингибирует Т-систему иммунитета и, в конечном счете, ведет к развитию метаболической иммунодепрессии.

С 1985 г. Евгений Иосифович пришел на работу в Ленинградский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН (сегодня — Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», НИЦ «Курчатовский институт — ПИЯФ») в лабораторию молекулярной генетики. Именно в эти годы в полной мере проявился его талант как выдающегося ученого и организатора. Вокруг Евгения Иосифовича быстро сформировалась рабочая группа, которая позднее, в 1992 г., была выделена в отдельную лабораторию молекулярной генетики человека. Будучи по образованию врачом, Евгений Иосифович всю жизнь занимался тем направлением, которое сейчас получило название «трансляционная медицина», а именно — стремился применить последние достижения молекулярной генетики в клинической практике. При этом его редкое научное чутье и энциклопедические знания позволяли внедрять последние достижения науки в медицину быстро и эффективно.

Коллектив, возглавляемый Евгением Иосифовичем, был первым в стране и одним из первых в мире, кто применил метод полимеразной цепной реакции для диагностики мутационных повреждений ДНК. В 1988–1989 гг. получены первые результаты по описанию мутационных повреждений при  $\beta$ -талассемии и фенилкетонурии в России [1, 2]. В 1990 г. разработан метод амплификации ДНК с кровяных пятен на фильтровальной бумаге, который в настоящее время получил широкое внедрение в практическую работу многочисленных лабораторий мира [3, 4]. В лаборатории Евгения Иосифовича разработаны оригинальные методы оценки мутационных повреждений ДНК, метод идентификации личности на основе RFLP и SSCP D-петли митохондрий [12]. Под руководством Е. И. Шварца впервые в стране созданы карты мутационных повреждений ряда моногенных

заболеваний — фенилкетонурии (описано 90 % мутантных аллелей), муковисцидоза (75 % мутантных аллелей), совместно с членом-корреспондентом РАМН В. С. Гайццоки описаны основы развития семейной гиперхолестеринемии [7–9, 13]. Полученные результаты легли в основу работы медико-генетических центров России.

С именем Е. И. Шварца связано открытие одной из первых в стране кафедр медицинской генетики. В 1989 г. им создана кафедра медицинской генетики в Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Евгений Иосифович возглавлял кафедру в течение 11 лет. Впервые в Санкт-Петербурге он начал читать уникальный курс лекций по молекулярной медицине для студентов медицинских вузов. Слушателями этого курса являлись не только студенты вуза, но и его преподаватели. Е. И. Шварц мог увлечь своим энтузиазмом, полетом научной мысли. Эта кафедра была создана в составе научно-учебного комплекса, включающего в себя лабораторию молекулярной генетики человека Петербургского института ядерной физики, благодаря чему студенты и аспиранты могли обучаться не только общей медицинской генетике и частным разделам молекулярной медицины, но и практическим молекулярно-генетическим методам. На базе этого комплекса уже в 1991 г. были проведены одни из первых в стране курсов по ДНК-диагностике наследственных заболеваний для врачей.

Важно отметить, что уже в те годы новаторские идеи Е. И. Шварца были замечены. От 5 июля 1990 г. Минздравом СССР был издан приказ об организации МНУПО «Молекулярная диагностика наследственных и инфекционных заболеваний», руководство которым было возложено на Евгения Иосифовича. Однако тем грандиозным замыслом не суждено было воплотиться в связи с политической ситуацией. В 1990-е гг. финансирование науки было ограниченным. Но даже в те тяжелые для страны годы коллектив Евгения Иосифовича успешно трудился и выполнял фундаментальные исследования в области изучения молекулярных основ развития наследственных и мультифакторных патологий. За период 1990–2000 гг. на базе кафедры медицинской генетики, работавшей в тесном содружестве с лабораторией молекулярной генетики человека ПИЯФ, под руководством Евгения Иосифовича были выполнены десятки диссертационных исследований по смежным специальностям, включая молекулярную генетику.

В те годы коллектив Е. И. Шварца одним из первых в стране приступил к изучению наследственных основ мультифакторных заболеваний, где в основе развития заболевания лежит сложное взаимодействие наследственных и средовых факторов. Уже в начале 1990-х гг. в лаборатории были начаты работы по основам наследственной предрасположенности к диабету I типа, сердечно-сосудистым и

тромботическим заболеваниям, бронхолегочной патологии, болезни Паркинсона. Исследования проводились в сотрудничестве с выдающимися исследователями в области молекулярной генетики и кардиологии, такими как академик РАМН В. А. Алмазов, член-корреспондент РАМН В. С. Гайццоки, академик РАН Е. В. Шляхто. Получен ряд уникальных результатов: выявлены новые мутации, ответственные за развитие семейной гиперхолестеринемии [13], впервые описана роль гипергомоцистеинемии в основе развития варикозного расширения вен [9], дана оценка роли гена Apo(a) в молекулярной генетике инфаркта миокарда [14], выявлен кооперативный эффект генов субъединицы IIIa рецептора тромбоцитов и серотонинового транспортера в формировании наследственной предрасположенности к развитию инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста [15], показан вклад аллельного варианта гена параоксоназы-1 в формирование наследственной предрасположенности к болезни Паркинсона [16].

Основной сферой научных интересов Евгения Иосифовича являлось изучение основ предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии, включая инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, ишемический инсульт, а также венозные тромбозы различной локализации. Евгений Иосифович стоял у истоков зарождения молекулярной кардиологии в России. В лаборатории молекулярной генетики человека ПИЯФ РАН были созданы уникальные банки ДНК больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом и пожилом возрасте, пациентов с ишемическим тромботическим инсультом, венозным тромбозом, варикозным расширением вен, артериальной гипертензией. Были выбраны гены-кандидаты, и на вышеуказанных группах больных был исследован их вклад в развитие каждой из патологий. На основании этих исследований выбрана батарея генетических детерминант, определение которых позволяет прогнозировать тромботические осложнения различной природы. Данный молекулярно-генетический анализ внедрен в повседневную клиническую практику.

Имя Е. И. Шварца и последние годы его жизни неразрывно связаны с Первым Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И. П. Павлова. В 2001 г. под его руководством при непосредственном участии ректора СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова академика Н. А. Яицкого и проректора по науке профессора Э. Э. Звартау был открыт отдел молекулярно-генетических технологий. За короткий срок на базе отдела был разработан алгоритм молекулярно-генетического обследования с целью диагностики наследственной тромбофилии, а также проведены пионерские в России исследования в области фармакогенетики. Показано влияние генотипов гена цитохрома CYP2C9 на начальную дозу варфарина [11]. Все разработанные алгоритмы были переданы

в клиническую практику, и в настоящее время анализы генетической предрасположенности к развитию тромбофилии и чувствительности к антикоагулянтам проводятся как на базе ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, так и в других диагностических центрах города.

Энергия Е. И. Шварца не ограничивалась учреждениями Санкт-Петербурга. В 2000-х гг. Е. И. Шварц являлся сотрудником «Transgenomik Gaithersburg MD» (США); в 2001 – 2003 гг. активно содействовал развитию молекулярно-генетических исследований в области генетики человека в НИИ физико-химический медицины и Научном центре здоровья детей РАМН (Москва).

Евгений Иосифович являлся членом проблемной комиссии по молекулярной генетике человека МЗ СССР с 1987 по 1991 г., долгие годы был членом редколлегии международного журнала «Molecular Genetics and metabolism». Им опубликовано около 200 печатных работ, более 50 – в зарубежной печати. Под его руководством защищено несколько десятков кандидатских и докторских диссертации.

Евгений Иосифович был талантливым организатором и руководителем, прекрасным лектором, исключительно доброжелательным человеком с заразительным чувством юмора, всегда критически относящимся к собственным успехам. Это был замечательный, яркий, творческий человек, который не работал, а жил работой. Е. И. Шварца нет с нами уже 17 лет. Жизнь Евгения Иосифовича оборвалась 1 июня 2003 г. Однако его идеи, его преданность делу, научная школа живут. Свой энтузиазм Е. В. Шварц передал своим ученикам, которые работают сегодня во многих лабораториях мира. Все созданные им коллективы успешно работают в настоящее время.

Кафедру медицинской генетики, где в первые годы ее деятельности трудились известные специалисты в области клинической и биохимической генетики – доценты доктор медицинских наук А. М. Полищук, кандидат медицинских наук В. В. Красильников и кандидат биологических наук Е. И. Талалаева; цитогенетики – ассистенты кандидат биологических наук Л. В. Балаян, кандидат медицинских наук М. В. Прозорова и А. Д. Прокофьева; молекулярной генетики – кандидат биологических наук, ассистент Е. А. Пушнова, доктор биологических наук, профессор В. Н. Горбунова, в период с 2000 по 2007 гг. возглавляла профессор Виктория Николаевна Горбунова. В настоящее время кафедрой руководит член-корреспондент РАН Евгений Наумович Имянитов. В качестве клинической базы кафедра использует городской Медико-генетический центр, где в разное время вели занятия доктора, имеющие большой опыт практической работы в области клинической генетики, Л. Е. Хитрикова, кандидат медицинских наук И. В. Василькова, кандидат медицинских наук Д. К. Верлинская, Л. В. Лязина, Г. Б. Вохорловский.

Существование кафедры совпало с периодом бурного развития медицинской генетики, опережающего процесс преподавания этого предмета. Объем преподавания медицинской генетики вдвое превышает нормативы, принятые в большинстве медицинских вузов страны, но он является явно недостаточным. Для ликвидации разрыва между научными достижениями и качеством обучения в медицинских институтах всего мира вводятся дополнительные курсы по общим и частным разделам молекулярной медицины. Идет интенсивная переподготовка врачей, обновляются и создаются новые учебники по общим и частным разделам медицинской генетики. В 1997 г. было выпущено первое учебно-методическое пособие по молекулярной диагностике и генотерапии наследственных болезней, получившее широкую известность [17]. Спустя два года под редакцией Е. И. Шварца издано второе учебное пособие, рекомендованное Минздравом России к использованию в медицинских институтах страны [18]. И сегодня кафедра активно выпускает научно-методическую литературу [19, 20]. В 2015 г. был выпущен учебник по клинической генетике [21].

Лабораторию молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт – ПИЯФ» в настоящее время возглавляет ученица Евгения Иосифовича доктор биологических наук Софья Николаевна Пчелина. В период с 2003 по 2016 г. лабораторией руководил Александр Львович Шварцман. Лаборатория молекулярной генетики человека, в которой до настоящего времени трудятся и другие ученики Евгения Иосифовича – Ольга Васильевна Сироткина, Анастасия Евгеньевна Тараскина, в настоящее время является одной из самых крупных лабораторий Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт – ПИЯФ». В ней работают более 20 человек. Об успехах коллектива говорят не только публикации в престижных рейтинговых журналах [22, 23], но также и поддержка научных проектов крупными грантами. Так, в настоящее время научные исследования лаборатории получили поддержку 2 грантами Российского научного фонда (РНФ) и 8 грантами Российского фонда фундаментальных исследований, из которых, что особенно важно, 4 выданы молодым исследователям.

Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2003 по 2017 г. возглавлял академик РАН Михаил Владимирович Дубина. В настоящее время Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий возглавляет доктор биологических наук С. Н. Пчелина, и данное подразделение работает в тесном сотрудничестве с лабораторией молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт – ПИЯФ». В Отделе сохраняются все 4 научных направления, сформировавшиеся в первые годы существования Отдела и заложенные

Евгением Иосифовичем: молекулярная неврология, молекулярная кардиология, молекулярная пульмонология, а также разрабатывается направление по изучению молекулярных основ индивидуальной чувствительности к лечению антипсихотиками. Отдел сохранил свое изначальное назначение: он и сегодня является базой проведения фундаментальных научных исследований по проблемам молекулярной медицины. На базе Отдела проводятся исследования, составляющие основу диссертационных исследований по различным как клиническим, так и биологическим специальностям. К проведению научных исследований активно привлекается молодежь, в том числе студенты, ординаторы, аспиранты ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Сотрудники Отдела многократно получали персональные премии и поддержку как внутренних грантов Университета, так и грантов Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга.

В 2016 г., в целях реализации научных, практических, образовательных и социальных инициатив, направленных на развитие концепции персонализированной медицины, в России создана Ассоциация специалистов в области молекулярной медицины, медицинской и лабораторной генетики им. Е. И. Шварца. В России стало традиционным проведение Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины — возможное и реальное», посвященного памяти Е. И. Швара. Первый конгресс состоялся в 2010 г. В марте 2020 г. этот конгресс проводится в Санкт-Петербурге вот уже в 5-й раз. На конгрессе собираются ученики Евгения Иосифовича, которые в настоящий момент продолжают трудиться не только в России. Получив тот заряд яркого горения, высокого требования к себе, к уровню проводимого научного исследования, стремления к глубокому и всестороннему анализу получаемых результатов и желания доведения результата до практики, многие ученики Евгения Иосифовича сами в настоящее время возглавляют коллективы (доктор медицинских наук Ольга Александровна Беркович является заведующей лабораторией ишемической болезни сердца института сердечно-сосудистых заболеваний, профессором кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова; доктор биологических наук Ольга Васильевна Сироткина — заместителем директора института медицинского образования по учебно-методической работе, профессором кафедры лабораторной медицины и генетики Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова; кандидат биологических наук Анастасия Евгеньевна Тараскина — заместителем директора по научной работе НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова; доктор биологических наук Софья Николаевна Пчелина — руководителем

Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ПСПбГМУ им. И. П. Павлова; доктор медицинских наук Валентина Ильинична Ларионова — Президентом Ассоциации специалистов в области молекулярной медицины, медицинской и лабораторной генетики им. Е. И. Шварца, профессором кафедры педиатрии и детской кардиологии, профессором кафедры медицинской генетики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, ведущим научным сотрудником НИИДО им. Г. И. Турнера, научным руководителем Академии молекулярной медицины). Многие ученики (А. А. Гольцов, О. Ю. Потапова, С. П. Шевцов, С. С. Барановская, М. В. Волкова, Е. В. Фомичева, А. М. Шейдина) трудятся в зарубежных лабораториях. Но все они несут глубокую благодарность учителю — Евгению Иосифовичу Шварцу.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Е. И., Кабоев О. К., Гольцов А. А. и др. Праймерзависимая амплификация двух участков в-глобинового гена человека // Биоорганическая химия. — 1988. — Т. 14, № 11. — С. 1577–1579.
2. Скрябин Б. В., Ковальчук Л. А., Хальчичский С. Е. и др. Праймерзависимая амплификация двух участков в-глобинового гена человека // Биоорганическая химия. — 1989. — Т. 15, № 12. — С. 1690–1692.
3. Schwartz E. I., Goltsov A. A., Kaboev O. K. et al. A novel frameshift mutation causing b-thalassaemia in Azerbaijan // Nucleic Acids Research. — 1989. — Vol. 17. — P. 3997.
4. Polymerase chain reaction amplification from dried blood spots on Guthrie cards / E. I. Schwartz, S. E. Khalchitsky, R. C. Eisensmith, S. L. Woo // Lancet. — 1990. — Vol. 336. — P. 639–640.
5. Воронина О. В., Гайтсхоки В. С., Шварц Е. И. и др. Полимеразная цепная реакция в анализе делеции F-508 при кистозном фиброзе // Биоорганическая химия. — 1990. — Т. 16. — С. 1430–1431.
6. Барановская С. С., Шевцов С. П., Максимова С. П. и др. Спектр мутационных повреждений гена фенилаланингидроксилазы у больных фенилкетонурией

г. Санкт-Петербурга // Докл. Акад. Наук. – 1995. – Т. 340, № 5. – С. 709–711.

7. Baranovskaya S., Shevtsov S., Maksimova S. et al. The mutations and VNTRs in the phenylalanine hydroxylase gene of phenylketonuria in St Petersburg // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 1996. – Vol. 19, № 5. – P. 705.

8. Baranovskaya S., Kudinov S., Fomicheva E. et al. Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers // *Mol. Genet. Metab.* – 1998. – Vol. 64, № 2. – P. 155–157.

9. Sverdlova (Sheidina) A. M., Bubnova N. A., Baranovskaya S. S. et al. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with veins of lower limbs // *Molecular genetics and metabolism.* – 1998. – Vol. 63. – P. 35–36.

10. Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Кадинская М. И. и др. Структурные полиморфизмы гена CYP2C9 и их значение в профилактике тромбозов у больных с искусственными клапанами сердца // Учен. зап. СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 40–46.

11. Pchelina S. N., Sirotkina O. V., Taraskina A. E. et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy // *Thromb. Res.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 199–203.

12. A rapid and simple DNA fingerprinting method by means of RFLP and SSCP analysis of the hypervariable non-coding region of human mitochondrial DNA / E. A. Pushnova, S. N. Ahmedova (Pchelina), S. P. Shevtsov, E. I. Schwartz // *Hum. Mutat.* – 1994. – Vol. 3. – P. 292–296.

13. Mandelshtam M., Chakir K., Shevtsov S. et al. Prevalence of Lithuanian mutation among St. Petersburg Jews with familial hypercholesterolemia // *Hum. Mutat.* – 1998. – Vol. 12, № 4. – P. 255–258.

14. Identification of the C→T polymorphism in the +93 position of the apo(a) gene by mismatch PCR-mediated site-directed mutagenesis and restriction enzyme digestion / M. V. Volkova, V. I. Vasina (Larionova), G. I. Obraztsova, E. I. Schwartz // *Biochem. Mol. Med.* – 1996. – Vol. 59, № 1. – P. 91–92.

15. The combination of glycoprotein IIIa PI(A) polymorphism with polymorphism of serotonin transporter as an independent strong risk factor for the occurrence of coronary thrombosis / E. Schwartz, D. Demidova, O. Sirotkina, S. Kudinov // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2003. – Vol. 79, № 3. – P. 229–230.

16. Gln-Arg191 polymorphism of paraoxonase and Parkinson's disease / S. Akhmedova (Pchelina), S. Anisimov, A. Yakimovsky, E. Schwartz // *Human Heredity.* – 1999. – Vol. 49. – P. 178–180.

17. Горбунова В. Н., Баранов В. С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. – СПб.: Спец. лит., 1997. – 287 с.: ил.

18. Горбунова В. Н. Молекулярные основы медицинской генетики. – СПб.: Интермедика, 1999. – 209 с.: ил.

19. Вахарловский В. Г., Романенко О. П., Горбунова В. Н. Генетика в практике педиатра. – СПб.: Феникс, 200 с. – 288 с.: ил.

20. Горбунова В. Н. Молекулярная генетика – путь к индивидуальной персонализированной медицине // *Педиатр.* – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 115–121.

21. Клиническая генетика: учеб. / В. Н. Горбунова, Д. Л. Стрекалов, Е. Н. Суспицын, Е. Н. Имянитов. – СПб.: Фолиант, 2015. – 396 с.: ил.

22. Pchelina S. N., Baydakova G. V., Nikolaev M. A. et al. Blood lysosphingolipids accumulation in patients with Parkinson's disease with GBA mutations // *Mov. Disord.* – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 1316–1321.

23. Emelyanov A. K., Usenko T. S., Tesson C. et al. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set // *Neurobiol. Aging.* – 2018. – Vol. 71. – P. 267.e7–267.e10.

## REFERENCES

1. Schwartz E. I., Kaboev O. K., Gol'tsov A. A., Vinogradov S. V., Lebedenko E. N., Berlin Yu. A. Amplification of two segments of the human b-globin gene by means of polymerase chain reaction. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 1988;14(11):1577–1579. (In Russ.).

2. Skryabin B. V., Kovalchuk L. A., Khal'chitskii S. E., Gol'tsov A. A., Kaboev O. K., Plutalov O. V., Berlin Yu. A., Schwartz E. I. Identification of mutation in the 12th exon of the phenylalanine gene in patients with phenylketonuria. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 1989;15(12):1690–1692. (In Russ.).

3. Schwartz E. I., Goltsov A. A., Kaboev O. K. et al. A novel frameshift mutation causing b-thalassaemia in Azerbaijan. *Nucleic Acids Research.* 1989;17:3997.

4. Schwartz E. I., Khalchitsky S. E., Eisensmith R. C., Woo S. L. Polymerase chain reaction amplification from dried blood spots on Guthrie cards. *Lancet.* 1990;336:639–640.

5. Voronina O. V., Gaitskhoki V. S., Schwartz E. I., Potapova O. Yu., Berlin Yu. A., Plutalov O. V., Gembitskaya T. E. Polymerase chain reaction in the analysis of deletion F-508 in cystic fibrosis. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 1990;16(10):1430–1431. (In Russ.).

6. Baranovskaya S. S., Shevtsov S. P., Maksimova S. P., Kuzmin A. I., Schwartz E. I. The mutations and VNTRs in the phenylalanine hydroxylase gene of phenylketonuria in St Petersburg. *Academy of Science Reports.* 1995;340(5):709–711. (In Russ.).

7. Baranovskaya S., Shevtsov S., Maksimova S., Kuzmin A., Schwartz E. The mutations and VNTRs in the phenylalanine hydroxylase gene of phenylketonuria in St Petersburg. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(5):705.

8. Baranovskaya S., Kudinov S., Fomicheva E., Vasina (Larionova) V., Solovieva D., Khavinson V., Schwartz E. Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers. *Mol Genet Metab.* 1998;64(2):155–157.

9. Sverdlova (Sheidina) A. M., Bubnova N. A., Baranovskaya S. S., Vasina (Larionova) V. I., Avitisjan A. O., Shwartz E. I. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with veins of lower limbs. *Molecular genetics and metabolism.* 1998; 63:35–36.

10. Vavilova T. V., Sirotkina O. V., Kadinskaya M. I., Gricenko V. V., Orlovskiy P. I., Ulitina A. S., Polezhaev D. A., Schwartz E. I. Structural polymorphisms of the CYP2C9 gene and their significance in the prevention of thromboembolic complications with warfarin in patients with artificial heart valves. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2003;10(4):40–46. (In Russ.).

11. Pchelina S. N., Sirotkina O. V., Taraskina A. E., Vavilova T. V., Shwartsman A. L., Schwartz E. I. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thromb Res.* 2005;115(3):199–203.

12. Pushnova E. A., Ahmedova (Pchelina) S. N., Shevtsov S. P., Schwartz E. I. A rapid and simple DNA fingerprinting method by means of RFLP and SSCP analysis of the hypervariable noncoding region of human mitochondrial DNA. *Hum Mutat.* 1994;3:292–296.

13. Mandelshtam M., Chakir K., Shevtsov S., Golubkov V., Skobeleva N., Lipovetsky B., Konstantinov V., Denisenko A., Gaitskhoki V., Schwartz E. Prevalence of Lithuanian mutation among St. Petersburg Jews with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 1998;12(4):255–258.

14. Volkova M. V., Vasina (Larionova) V. I., Obraztsova G. I., Schwartz E. I. Identification of the C→T polymorphism in the +93 position of the apo(a) gene by mismatch PCR-mediated site-directed mutagenesis and restriction enzyme digestion. *Biochem Mol Med.* 1996;59(1):91–92.
15. Schwartz E., Demidova D., Sirotkina O., Kudinov S. The combination of glycoprotein IIIa Pl(A) polymorphism with polymorphism of serotonin transporter as an independent strong risk factor for the occurrence of coronary thrombosis. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2003;79(3):229–230.
16. Akhmedova (Pchelina) S., Anisimov S., Yakimovsky A., Schwartz E. Gln-Arg191 polymorphism of paraoxonase and Parkinson's disease. *Human Heredity.* 1999;49:178–180.
17. Gorbunova V. N., Baranov V. S. Introduction to molecular diagnostics and gene therapy of hereditary diseases. St. Petersburg, Special literature, 1997:287. (In Russ.).
18. Gorbunova V. N. The molecular basis of medical genetics. St. Petersburg, Intermedika, 1999:209. (In Russ.).
19. Vaharlovskiy V. G., Romanenko O. P., Gorbunova V. N. Genetics in pediatric practice. St. Petersburg, Phoenix, 2009:288. (In Russ.).
20. Gorbunova V. N. Molecular genetics – the way to personalized medicine. *Pediatrics.* 2013;4(1):115–121. (In Russ.).
21. Gorbunova V. N., Strekalov D. L., Suspiciu E. N., Imianitov E. N. Clinical genetics. St. Petersburg, Foliant, 2015:396. (In Russ.).
22. Pchelina S. N., Baydakova G. V., Nikolaev M. A., Senkevich K. A., Emelyanov A. K., Kopytova A. E., Miliukhina I. A., Yakimovskii A. F., Timofeeva A. A., Berkivich O. A., Fedotova E. Y., Illarioshkin S. N., Zakharova E. Y. Blood lysosphingolipids accumulation in patients with Parkinson's disease with GBA mutations. *Mov Disord.* 2018;33(8):1316–1321.
23. Emelyanov A. K., Usenko T. S., Tesson C., Senkevich K. A., Nikolaev M. A., Miliukhina I. V., Kopytova A. E., Timofeeva A. A., Yakimovsky A. F., Lesage S., Brice A., Pchelina S. N. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set. *Neurobiol Aging.* 2018;71:267.e7–267.e10.

### **Информация об авторе**

**Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук, руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7431-6014.

### **Information about authors**

**Pchelina Sofya N.**, Dr. of Sci (Biol.), Head of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7431-6014.



© СС © Н. Н. Зубарева, 2020  
УДК 616-08-082:316.422  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-16-25

**Н. Н. Зубарева\***

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Белгород, Россия

## ИННОВАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМОЙ ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ (региональный опыт)

Поступила в редакцию 16.03.20 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### Резюме

Анализируется практика применения инновационных моделей управления системой оказания первичной медико-санитарной помощи в рамках проекта Белгородской области «Управление здоровьем». Особое место отводится оценке инновационных моделей организации первичной медико-санитарной помощи на территории Белгородской области. Представлен опыт медицинского обслуживания взрослого и детского населения в городской и сельской местности врачами общей практики (семейными врачами). Показаны изменения структуры приема врачом первичного звена в медицинских учреждениях региона. Целесообразность инновационного моделирования подтверждена наличием организационных и медико-демографических эффектов.

**Ключевые слова:** управление, модель, первичная медико-санитарная помощь, семейный врач, региональная медицина, Белгородская область

**Для цитирования:** Зубарева Н. Н. Инновационные модели управления системой оказания первичной медико-санитарной помощи (региональный опыт). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(1):16 – 25. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-16-25.

\* **Автор для связи:** Наталия Николаевна Зубарева, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, 308015, Россия, Белгородская обл., г. Белгород, ул. Победы, д. 85. E-mail: nzubareva73@mail.ru.

**Nataliya N. Zubareva\***

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

## INNOVATIVE MODELS FOR MANAGING THE PRIMARY HEALTH CARE SYSTEM (regional experience)

Received 16.03.20; accepted 18.03.20

The article analyzes the practice of applying innovative models of primary health care system management in the framework of the Belgorod region project «Health Management». The special place is given to the evaluation of innovative models of primary health care organization on the Belgorod region's territory. The experience of medical care for adults and children in urban and rural areas by general practitioners (family doctors) is presented. Changes in the structure of primary care physician admission in regional medical institutions are shown. The expediency of innovative modeling is confirmed by the presence of organizational and medical-demographic effects.

**Keywords:** management, model, primary health care, family doctor, regional medicine, Belgorod region

**For citation:** Zubareva N. N. Innovative models for managing the primary health care system (regional experience). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):16 – 25. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-16-25.

\* **Corresponding author:** Nataliya N. Zubareva, Belgorod State National Research University, 85, Pobeda str., Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia. E-mail: nzubareva73@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Проектное управление в социальной сфере используется на современном этапе как ключевой инструмент ее развития и обеспечивает достижение стратегических целей оптимальным образом. Глобальный региональный проект «Управление здоровьем» направлен на совершенствование условий, содержания и результатов оказания первичной медико-санитарной помощи, на формирование у жителей региона ответственного подхода к собственному здоровью. Стратегической целью проекта «Управление здоровьем» является увеличение средней продолжительности жизни до 74 лет к 2020 г. Определена тактическая цель проекта — смена парадигмы работы специалистов первичного звена: «от лечения обострений к их предупреждению». Проект реализуется с 2016 г. В рамках данного проекта используются инновационные модели управления системой оказания первичной медико-санитарной помощи. Выделение разных моделей обусловлено демографическими особенностями и, в первую очередь, превышением плотности взрослого населения по отношению к детскому в сельской местности в 5 раз.

Цель использования управленческих моделей оказания первичной медико-санитарной помощи — улучшение качества оказания медицинской помощи городскому и сельскому населению [1, 2].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая нормативы и порядки оказания медицинской помощи населению, предложено функционирование трех моделей организации первичной медико-санитарной помощи на территории области в рамках проекта «Управление здоровьем» (рис. 1).

Первая модель — «Село» — для территорий с населением до 35 тысяч человек. Оказание медицинской помощи осуществляется только семейным врачом на базе Центров семейной медицины центральных районных больниц (на территориях Борисовского, Волоконовского, Вейделевского, Ивнянского, Краснояружского, Красненского, Корочанского, Прохоровского, Ровеньского, Красногвардейского, Грайворонского, Ракитянского, Белгородского, Чернянского районов). Медицинскую помощь прикрепленному детскому и взрослому сельскому населению оказывает семейный врач. Для улучшения качества оказания медицинской помощи детскому населению в клиничко-диагностическом центре центральной районной больницы вводится должность врача-педиатра без прикрепленного населения, работающего по мобильному принципу, из расчета 1 ставка врача на 3000 детского населения (не менее 2 специалистов в районе) [3, 4].

Функциональные обязанности врача-педиатра: — оказание консультативной помощи семейным врачам по диагностике, лечению и наблюдению больных детей;



Рис. 1. Модели организации первичной медико-санитарной помощи на территории Белгородской области в рамках проекта «Управление здоровьем»

Fig. 1. Models of primary health care organization in Belgorod region in the frameworks of «The Health Management» project

- динамическое наблюдение детей диспансерной группы, имеющих хронические заболевания;
- координация и курация организации и оказания медицинской помощи в организованных коллективах;

- проведение Дней здорового ребенка, динамическое наблюдение детей до года.

Должность районного врача-педиатра также сохраняется.

Функциональные обязанности районного врача-педиатра:

- анализ и контроль состояния здоровья детского населения района в целом;

- разработка рекомендаций по оздоровлению детей и улучшению качества оказания медицинской помощи;

- контроль за организацией и проведением профилактических мероприятий (иммунизации, диспансеризации и др.);

- контроль за обеспечением льготных категорий детского населения питанием, лекарственными препаратами и др.;

- проведение ежедневных в режиме видеоконференцсвязи с семейными врачами и врачами – педиатрами-консультантами.

Вторая модель – «Город» – используется в городской местности в населенных пунктах с населением свыше 120 тысяч человек: медицинскую помощь оказывают семейный врач и врач – педиатр участковый. В данной модели сохранены детские и взрослые поликлиники.

Для оказания медицинской помощи детскому населению сохраняются самостоятельные педиатрические участки и должность врача – педиатра участкового. Взрослому населению оказывают помощь врачи общей практики (семейные врачи) в Центре семейной медицины, функционирующем на базе медицинских организаций [5, 6].

В рамках проекта «Управление здоровьем» формируются комплексные бригады (семейный врач и врач – педиатр участковый).

Функционалом комплексной бригады является:

- проведение подворных обходов;

- совместная отработка вопросов по организации профилактических и противоэпидемических мероприятий в семье для предупреждения распространения инфекционных заболеваний;

- решение вопросов о мерах профилактики неинфекционных заболеваний, выявление факторов риска и их коррекция;

- проведение профилактической работы по формированию у населения приверженности к здоровому образу жизни; профилактике пагубного воздействия табачного дыма и потребления спиртосодержащих напитков;

- профилактика семейного неблагополучия, привлечение психологической и социальной служб;

- формирование приверженности матерей к грудному вскармливанию;

- контроль за выполнением индивидуальных программ оздоровления.

Третья модель – «Городской округ» – для территорий с населением свыше 35 тысяч человек, подразумевает организацию оказания медицинской помощи и по первой, и по второй моделям: семейный врач и врач-педиатр в качестве узкого специалиста в сельской местности; комплексные бригады в составе семейного врача и врача – педиатра участкового на базе Центра семейной медицины в составе клинко-диагностических центров (КДЦ) в структуре центральных районных больниц (на территории Алексеевского, Валуйского, Новоскольского, Шебекинского, Яковлевского районов). Сравнительная характеристика моделей приведена в таблице.

Общим для всех моделей является внедрение принципов «бережливого производства», создание школ «семейного здоровья», формирование спортивной семьи (физическая активность, ГТО), в том числе организация психологического консультирования, мониторинг состояния здоровья семьи [7].

Определение главной роли врача общей практики (семейного врача) в оказании первичной медико-санитарной помощи не означает недооценки роли врачей-специалистов в предоставлении медицинской помощи на этом уровне.

Профессиональная компетентность семейного врача принципиально отличается и перекрывает компетентность участкового врача-терапевта. Одной из задач становления семейной медицины является формирование механизмов взаимодействия или разграничения полномочий врачей общей практики (семейных врачей) с врачами-специалистами поликлиники и стационара. Организация взаимодействия принадлежит главным внештатным специалистам.

Кадровый потенциал медицинских работников – основа поступательного развития отрасли. Все меры по совершенствованию здравоохранения должны базироваться на создании профессиональной среды, комфортной для работы медиков. При этом необходима адаптация всего врачебного сообщества к единым требованиям к качеству медицинской помощи. И здесь свою роль играет институт главных внештатных специалистов, в том числе и по вовлеченности в проектную деятельность, так как проектно-целевое управление на практике доказало свою эффективность.

Главные внештатные специалисты участвуют:

- в проектной деятельности;

- в актуализации планов, порядков, маршрутизации пациентов;

- в разработке нормативно-правовых документов;

- в организации «бережливого управления» в медицинских организациях области;

- в проведении ТВИ-обучения на рабочем месте;

- в проведении еженедельных совещаний в режиме видеоконференц-связи с врачами общей

## Характеристика модели оказания первичной медико-санитарной помощи

## Characteristics of primary health care model

Модель	I модель – «Село» (медицинские округа)	II модель – «Город» (медицинские округа)	III модель – «Городской округ» (сельские и преимущественно городские округа)
Характеристика территории	Белгородский, Борисовский, Волоконовский, Вейделевский, Грайворонский, Ивнянский, Красногвардейский, Красноярский, Красненский, Корочанский, Прохоровский, Ракитянский, Чернянский районы	Город Белгород, Губкинский городской округ, Старооскольский городской округ	Алексеевский, Валуйский, Новооскольский, Шебекинский, Яковлевский районы
Оказание медицинской помощи	Только семейным врачом на базе офисов семейного врача ЦРБ	Семейным врачом и врачом – педиатром участковым	Семейным врачом и врачом-педиатром в качестве узкого специалиста в сельской местности, созданными комплексными бригадами в составе семейного врача и врача – педиатра участкового на базе офиса семейного врача в составе поликлиник ЦРБ
Организация клинично-диагностического центра (КДЦ) на базе поликлиники	+	+	+
Вводится должность врача – педиатра консультанта, из расчета 1 ставка врача на 3000 детского населения, но не менее 2 специалистов в районе	+	–	+ / –
Функционирование самостоятельных педиатрических участков и должность врача – педиатра участкового в поликлинике ЦРБ	–	+	+ / –
Наличие районного врача-педиатра	+	+	+
Формирование комплексных бригад (семейный врач и врач – педиатр участковый)	–	+	+
Организация выездных форм обслуживания населения медицинскими организациями 2-го и 3-го уровней	+	+	+
Внедрение принципов «бережливого производства»	+	+	+
Создание школ «семейного здоровья», формирование спортивной семьи, организация психологического консультирования	+	+	+
Мониторинг состояния здоровья семьи	+	+	+

практики (семейными врачами) и врачами-специалистами;

- в проведении обучающих мероприятий для врачей общей практики (семейных врачей) об особенностях ведения пациентов с той или иной патологией;

- в разработке плановых прогнозных показателей объемов предоставления врачами общей практики (семейными врачами) специализированных видов помощи и координации работы по их выполнению;

- в методическом сопровождении внедрения принципов семейной медицины;

- в организации непрерывной учебы медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь;

- в осуществлении контроля за качеством и эффективностью предоставления медицинской помощи;

- во взаимодействии со средствами массовой информации;

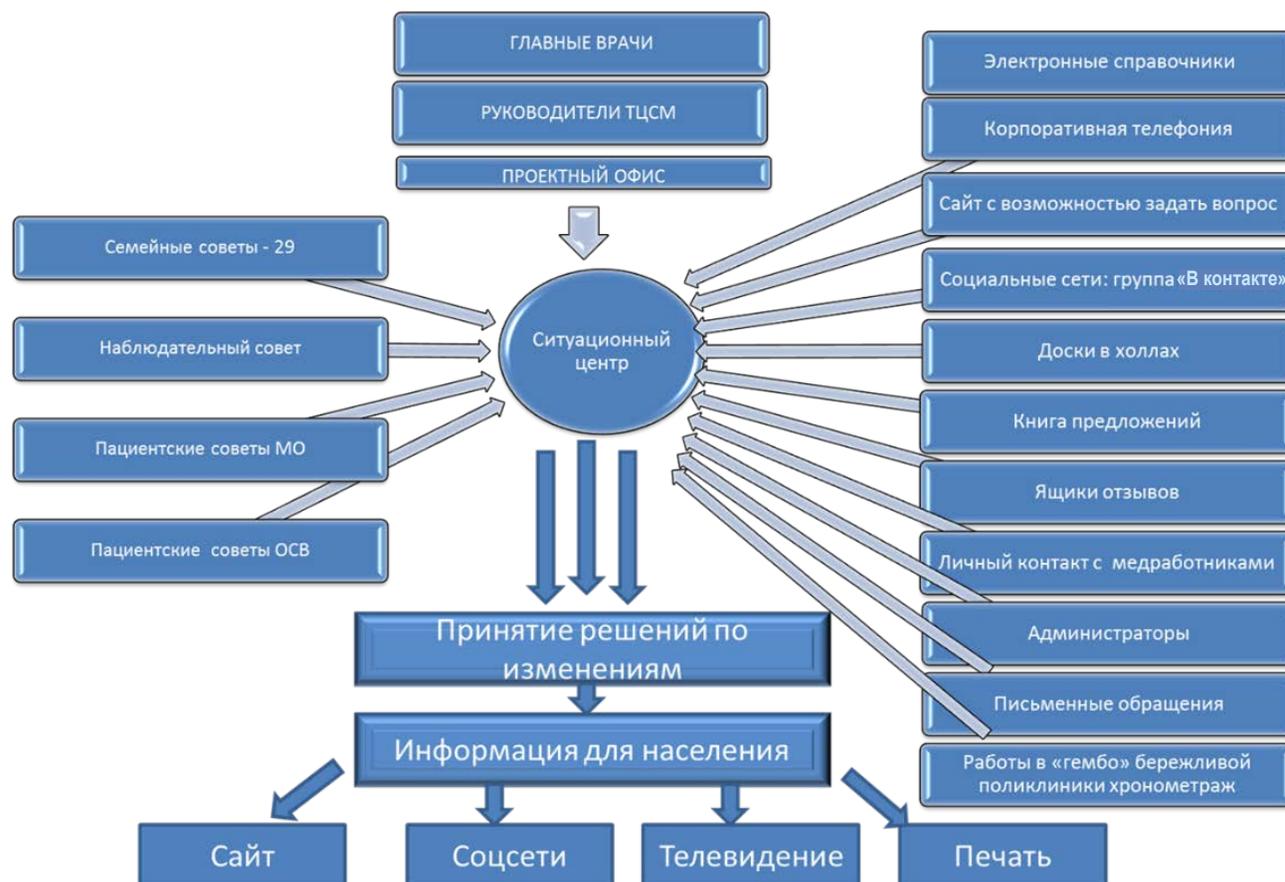


Рис. 2. Коммуникации медицинского персонала с населением  
 Fig. 2. Communication of medical staff with people

- в осуществлении кураторских выездов в муниципальные районы и городские округа области;
- в становлении системы внутреннего контроля качества в медицинских организациях области;
- в осуществлении контроля за правильностью кодирования свидетельств о смерти посредством проведения разборов летальных случаев;
- в организации проведения научно-практических и клинических конференций;
- в становлении системы внутреннего контроля качества в медицинских организациях области.

Перенаправление врачам общей практики (семейным врачам) части объемов амбулаторной специализированной помощи изменяет профессиональный статус врачей-специалистов — они становятся, в первую очередь, консультантами для семейных врачей.

Эффективное взаимодействие врачей общей практики (семейных врачей) и врачей-специалистов является гарантом качества медицинской помощи. Для пациента лучше, когда врач общей практики (семейный врач) и врач-специалист взаимодействуют, а не конкурируют и работают независимо.

Взаимодействие врача общей практики и врачей-специалистов включает в себя:

- консультирование врачей общей практики (семейных врачей);

- предоставление врачам общей практики (семейным врачам) методической и практической помощи (разрабатываются стандартные операционные процедуры);

- обучение на рабочем месте работе с новым оборудованием (офтальмология, отоларингология, лабораторное оборудование, сердечно-легочная реанимация) специалистов центральных районных больниц и областных специалистов в рамках возрожденного института наставничества;

- проведение мастер-классов по обучению, что оказалось весьма полезно в отношении тактики ведения пациента.

Консультация врача-специалиста проводится во взаимосвязи с врачом общей практики (семейным врачом), который сократит время и дублирование при обследовании пациента. Для того, чтобы врачи-специалисты и врачи общей практики (семейные врачи) знали технологию работы друг друга и видели в ней преимущество каждый сам для себя, организованы обучающие мероприятия по практическим навыкам оказания медицинской помощи по профилям «Офтальмология», «Отоларингология», «Кардиология», «Хирургия», «Акушерство и гинекология», «Неврология», «Функциональная диагностика», а также проводятся клинические конференции с рассмотрением сложных в диагностическом и клиническом плане случаев.

## РЕГИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩЬЮ

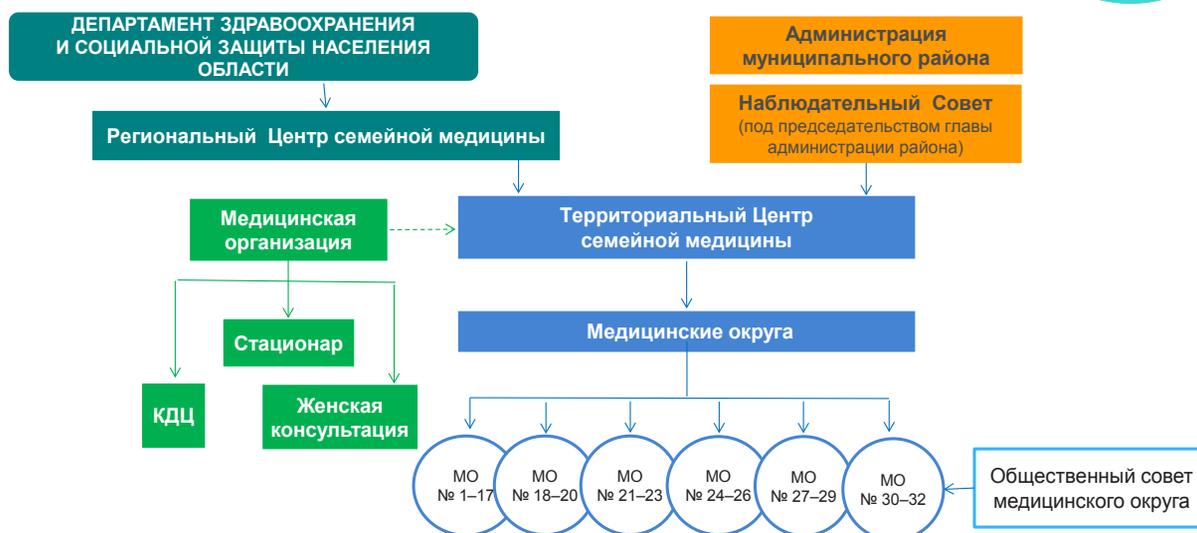


Рис. 3. Управленческая модель организации медицинской помощи  
Fig. 3. Management model of medical care organization

В медицинских организациях области введено в практику направление пациентов к врачам-специалистам поликлиник и стационаров преимущественно по направлениям врача общей практики (семейного врача), за исключением особых показаний (неотложные состояния, которые нуждаются в предоставлении помощи врачами-специалистами).

На территории региона в полной мере обеспечена шаговая и минимальная транспортная доступность при оказании первичной медицинской помощи населению и проработаны:

- индивидуальный территориальный подход при организации работы центров врачей общей практики (семейной медицины) и фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП);

- вопросы взаимодействия специалистов первичного звена с врачами-специалистами районных поликлиник, профильных областных учреждений здравоохранения;

- организация дневных стационаров — современный семейный врач стал специалистом высокой квалификации, который обеспечивает непрерывную медицинскую помощь населению (в том числе в условиях дневного стационара) независимо от пола и возраста с достижением высокого уровня качества жизни наблюдаемых пациентов;

- модели адресного взаимодействия «семейный врач — пациенты (члены одной семьи)», практики личных приглашений на прием (диспансеризацию), гибкие графики работы Центров врачей общей (семейной) практики (с 8.00 до 18.00, а также работа в выходные дни по дополнительному графику);

- изменение структуры взаимодействия врача с населением (смещение приоритетов в сторону профилактики);

- профилактика как абсолютный приоритет российского здравоохранения и система популяционных и индивидуальных мер, связанных с формированием здорового образа жизни, борьбой с деструктивным поведением, реализацией стратегии «высокого риска». Активные популяционные меры позволили значительно снизить потребление табака и алкоголя, увеличить число людей, активно занимающихся физической культурой, правильно питающихся, расширилась вакцинация в рамках Национального календаря прививок;

- проведение первого (скринингового) этапа диспансеризации семейным врачом с возможностью использования тестов, экспресс-анализаторов и диагностических методов, что дает возможность выявлять заболевания на ранних стадиях их развития, пример тому — онкопатология, выявленная в 61,6 % случаев на ранней стадии (целевое значение по РФ — не менее 60,0 %), 1-годичная летальность онкобольных снизилась до 19,8 %, 5-летняя выживаемость онкобольных увеличилась на 0,4 % и составила 55,2 %;

- широкое использование формы организации профилактической работы Центрами и отделениями медицинской профилактики в помощь врачу первичного звена — «Мобильная школа здоровья» и «Выездная поликлиника», представляющие собой выездную форму работы непосредственно в зоне ответственности семейного врача.

В целях профилактики неинфекционных заболеваний в рамках проекта «Управление здоровьем» реализуется комплексная программа мотивирования граждан к здоровому образу жизни, где от эффективной работы с факторами риска зависит реальное снижение показателей смертности, при этом расходы, по предварительной оценке, не превысят

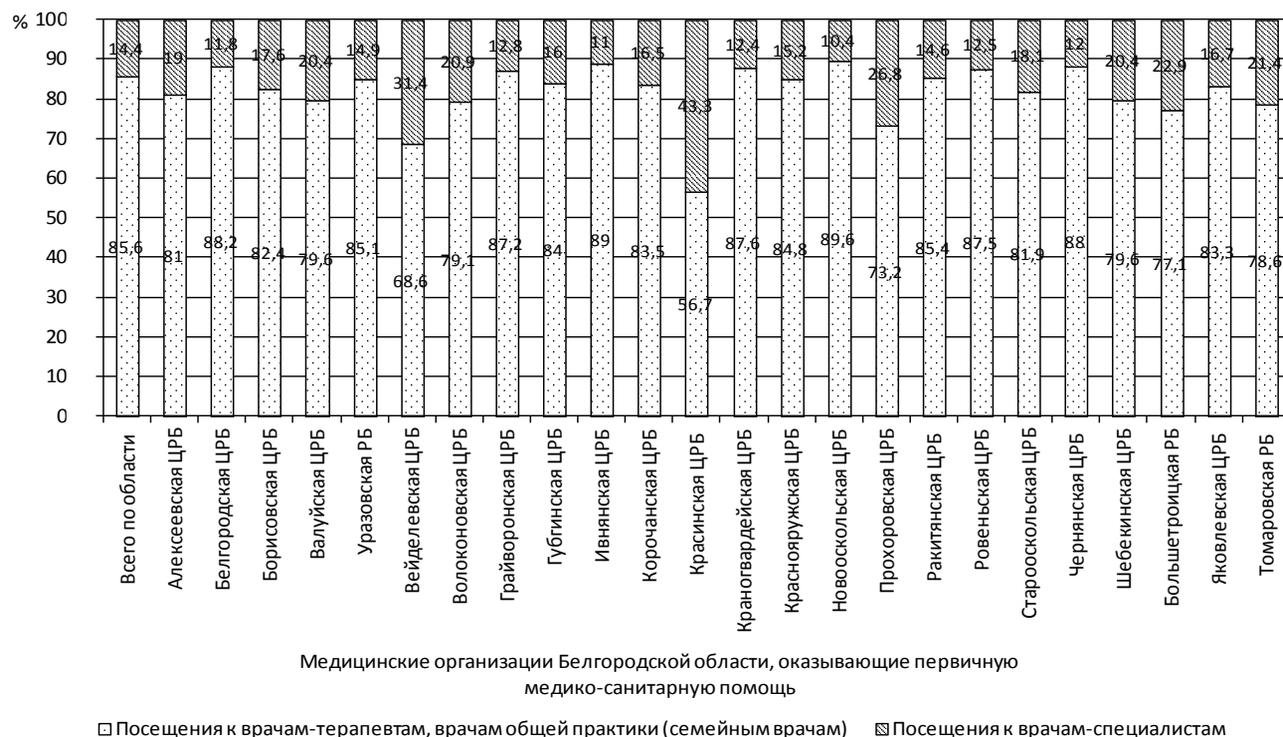


Рис. 4. Динамика посещений

Fig. 4. Dynamics of visits

3 % от общего объема финансирования по отрасли. Региональная модель профилактики, направленная на создание единой профилактической среды, должна обеспечиваться тесным взаимодействием между основными стейкхолдерами.

Особое внимание при этом в проекте уделено коммуникации медицинского персонала с населением посредством создания ситуационного центра (рис. 2).

Пересмотрены подходы к организации модели управления медицинской организацией. В рамках реализации второго этапа проекта «Управление здоровьем» в городских муниципальных образованиях области принято решение о необходимости создания самостоятельных юридических организаций — амбулаторно-поликлинических центров, в которых планируется сконцентрировать административные, технические и кадровые ресурсы, имеющие в своем составе обособленные структурные подразделения, которые при оказании медицинской помощи прикрепленному населению взаимосвязаны организационно и функционально. Данный процесс преобразования позволит прийти к более эффективной работе, установлению преемственности между лечебными учреждениями, внедрению эффективных и экономически обоснованных вертикальных технологий организации и оказания всех видов медицинской помощи в соответствии с потребностями жителей области [8, 9].

В ходе существующих преобразований в городской местности пересмотрена концепция организационной структуры в районных центрах. В структуре всех медицинских организаций области создаются амбулаторно-поликлинические центры как в горо-

дах, так и в районных центрах, на функциональной основе по принципу модульности (зонирования): Центр семейной медицины, дневной стационар, клиничко-диагностический центр (кабинеты врачей-специалистов), платные услуги и пр.

Оказание первичной медико-санитарной помощи осуществляется специалистами амбулаторно-поликлинического центра на базе центральных районных больниц. Амбулаторно-поликлинический центр (АПЦ) состоит из центра семейной медицины (ЦСМ) и консультативно-диагностического центра (КДЦ). В структуру центра семейной медицины входит модуль офисов семейных врачей со вспомогательными кабинетами (процедурный, прививочный, манипуляционный, смотровой кабинет и др.) и дневной стационар [10].

Клиничко-диагностический центр представлен кабинетами врачей-специалистов, клиничко-диагностическим подразделением (клиничко-диагностическая лаборатория, рентген-кабинет, эндоскопический кабинет, кабинет ультразвуковой диагностики, кабинет функциональной диагностики), физиотерапии, дневным стационаром. Кабинеты клиничко-диагностического подразделения дополнительно будут обслуживать офисы семейного врача и пациентов, находящихся на лечении в круглосуточном и дневном стационарах.

Дополнительно в структуру центральных районных больниц входит круглосуточный стационар и административно-управляющий персонал (АУП).

Для соблюдения принципа доступности медицины выстроена система управления: «семейный врач — руководитель территориального центра

семейной медицины — департамент здравоохранения — ведущие областные медицинские организации, органы местного самоуправления» (рис. 3).

Территориальный центр семейной медицины организован на функциональной основе в структуре медицинских организаций области, где руководителем является заместитель главного врача по медицинскому обслуживанию населения района, а весь функционал и обязанности прописаны в «Положении» о его создании [10].

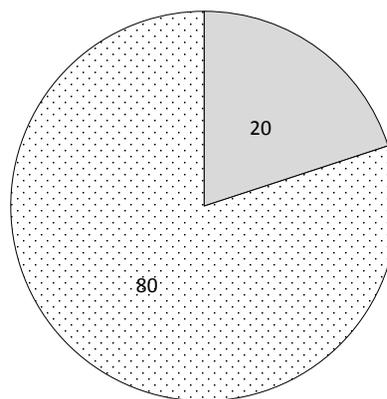
В медицинской организации главный врач, руководитель Территориального центра семейной медицины размещают номер мобильного корпоративного телефона в доступных для посетителей местах с просьбой обращаться по всем интересующим вопросам, организованы места сбора предложений от пациентов (пользуется популярностью у пациентов и помогает в работе администрации медучреждения). На муниципальном уровне, на сайтах администраций муниципальных образований, размещены номера телефонов «горячей линии» членов наблюдательного совета, куда входят представители администраций, медицинских организаций, общественности, коммерческих организаций и т. д., по вопросам здравоохранения.

Организовано проведение еженедельного мониторинга реализации мероприятий проекта «Управление здоровьем» в муниципальных образованиях области в части содержания работы медицинских работников посредством проведения ежедневных совещаний в режиме видеоконференц-связи, в котором предусмотрены анализ направлений врачами общей практики (семейными врачами) пациентов к врачам-специалистам, обращений к врачам-специалистам без направления пациентов врачей общей практики (семейных врачей) к врачам-специалистам, состоящих на диспансерном учете.

По результатам проведенного анализа структуры приема врачом общей практики (семейным врачом) отмечено следующее. В период с 2016 по 2019 г.:

- увеличилась доля лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, в среднем на 13 %;
- снизилась нагрузка на скорую медицинскую помощь на 3,3 %;
- на 3,2 % сократилось число выданных листов нетрудоспособности;
- на 14 % снизилось число обращений по заболеваниям;
- на 4 % выросло число обращений с профилактической целью;
- увеличилось число законченных случаев лечения у семейных врачей, при сокращении объема численности специализированной амбулаторно-поликлинической помощи на 18 %;
- увеличилась продолжительность жизни до 74 лет.

Кроме того, после внедрения проекта «Управление здоровьем» за период с 2016 по 2019 г. выросло



□ Терапевтическая помощь  
(врач – терапевт участковый)

□ Врачи-специалисты

Рис. 5. Структура приема врача первичного звена до реализации проекта «Управление здоровьем», %  
Fig. 5. Structure of primary care doctor's appointment before «The Health Management» project, %

на 27,3 % число посещений к семейным врачам и врачам-терапевтам (участковым) в сравнении с посещениями к врачам-специалистам (рис. 4).

С целью осуществления преемственности в работе врачей первичного звена и усиления профилактической работы с населением в концепции проекта «Управление здоровьем» выработан единый подход к осуществлению записи пациентов на прием к врачам-специалистам. Запись осуществляется:

- через семейного врача, если необходима дополнительная консультация врача-специалиста для корректировки дальнейшей тактики лечения пациента в случае тяжелого течения заболевания;
- через регистратуру, инфоматы, call-центр, сайт Госуслуг (в том числе мобильное приложение) при условии, что пациент состоит на диспансерном наблюдении по заболеванию у врача-специалиста, при этом пациенту разъясняются преимущества записи через семейного врача, учитывая, в том числе, соблюдение преемственности в ведение пациента.

До момента реализации проекта (до 2015 г.) структура приема врача первичного звена в государственных медицинских учреждениях складывалась исключительно из оказания медицинской помощи по терапевтическому профилю. Врач-терапевт (участковый) выполнял функции «диспетчера» между пациентом и врачами-специалистами (рис. 5).

После закрепления населения за конкретными медицинскими округами и прохождения профессиональной переподготовки по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)» врачами — терапевтами участковыми и освоения ими мультидисциплинарных модулей по смежным специальностям, проведения реорганизации поликлиник и создания модулей «Центр семейной медицины» и «Клинико-диагностический центр» структура приема теперь уже семейного врача претерпела ряд изменений (рис. 6).

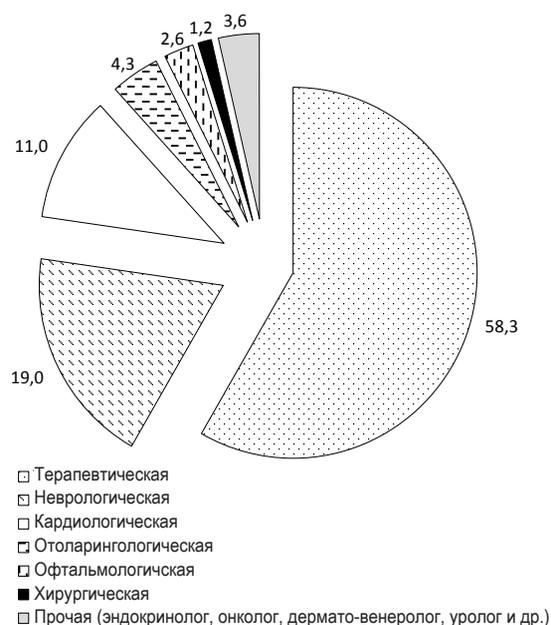


Рис. 6. Структура приема врача общей практики (семейного врача) после реализации проекта «Управление здоровьем», %

Fig. 6. Structure of general practitioner's (family doctor's) appointment after «The Health Management» project, %

Семейные врачи осуществляют смешанный прием в сельской местности (взрослое и детское население). Доля посещений врача взрослым населением пропорциональна структуре прикрепленного населения и составляет, приблизительно, 79–81 %, детского – соответственно 19–21 %.

В городской местности функционирование педиатрической службы осталось без изменений, однако выстроена логистика взаимодействия семейного врача и врача-педиатра.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в рамках проекта «Управление здоровьем» в регионе функционируют три модели организации первичной медико-санитарной помощи, разработанные с учетом демографических особенностей городской и сельской местности населенных пунктов Белгородской области. Это модели «Село», «Город», «Городской округ». Изменена также структура управления медицинской помощью. Целесообразность такого подхода подтверждается наличием организационных и медико-демографических эффектов. Эффективное взаимодействие врачей общей практики (семейных врачей) и врачей-специалистов обеспечивает высокое качество медицинской помощи [11, 12]. Главенствующая роль в общей структуре профилактической работы, строящейся на принципах семейной медицины, отводится семейному врачу, задачами которого являются раннее выявление заболеваемости, формирование у пациентов нового подхода к собственному здоровью, сохранение трудового потенциала региона, увеличение продолжительности жизни. Использование инновационного моделирования способствовало завершению форми-

рования в Белгородской области сети медицинских организаций первичного звена здравоохранения, основанной на принципах оптимальной доступности для населения; формированию терапевтических участков (медицинских округов) во всех 22 муниципальных образованиях области, функционирующих по принципу адресного взаимодействия «семейный врач – пациенты (члены одной семьи)»; пересмотру концепции организационной структуры всех медицинских учреждений области; оптимизации работы медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь [13, 14].

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зубарева Н. Н., Говорун Н. И., Пономарева И. П. Проектное управление в системе развития паллиативной помощи населению Белгородской области // Паллиатив. медицина и реабилитация. – 2018. – № 3. – С. 10–14.
2. Ананьин С. А. Перспективы национального проекта «Здравоохранение» // Актуал. проблемы управления здоровьем населения. – 2019. – Т. I. Вып. XII. – С. 22–27.
3. Агарков Н. М., Гонтарев С. Н., Зубарева Н. Н. и др. Общественное здоровье и здравоохранение. – Белгород: Эпицентр, 2018. – 169 с.
4. Аничин В. Л., Середина О. А. Проектное управление в Белгородской области: теория и практика // Вестн. Курской гос. с.-х. акад. – 2012. – № 6. – С. 14–16.
5. Об утверждении профессионального стандарта «врач-педиатр участковый» приказ М-ва труда и соц. защиты РФ от 27.03.2017 № 306н // Справочная правовая система «Консультант Плюс». Разд. «Законодательство». Информ. банк «Эксперт-приложение». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_215685/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215685/) (дата обращения: 15.01.2020).
6. Зубарева Н. Н. Организация стратегического управления в медицинских организациях области // Науч. вед. БелГ У. Сер. Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 4. – С. 591–599.
7. Об утверждении профессионального стандарта «врач-лечебник (врач-терапевт участковый)»: приказ М-ва труда и соц. защиты РФ от 21.03.2017 № 293н. // Справочная правовая система «Консультант Плюс». Разд. «Законодательство». Информ. банк «Эксперт-приложение». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_215436/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215436/) (дата обращения: 15.01.2020).
8. Лаврищева Г. А., Черниенко Е. И. Реализация приоритетного национального проекта «Здоровье» в первичном

звене здравоохранения // Здравоохранение. – 2011. – № 3. – С. 163–172.

9. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 // Справочная правовая система «Консультант Плюс». Разд. «Законодательство». Информ. банк «Эксперт-приложение». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_286834/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/) (дата обращения: 15.01.2020).

10. О создании Территориальных центров семейной медицины на территории муниципальных районов и городских округов: приказ Департамента здравоохранения и соц. защиты населения Белгор. обл. от 22.03.2018 № 328 // Справочная правовая система «Консультант Плюс». Разд. «Законодательство». Информ. банк «Эксперт-приложение». URL: <http://www.consultant.ru/regbase/cgi/online.cgi?base=RLAW404&dst=100001&n=61673&req=doc#041622983575230643> (дата обращения: 15.01.2020).

11. Паспорт приоритетного проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь / утв. президентом Совета при Президенте РФ по стратег. развитию и приоритет. проектам (протокол от 26.07.2017 № 8) // Справочная правовая система «Консультант Плюс». Разд. «Законодательство». Информ. банк «Эксперт-приложение». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_222124/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_222124/) (дата обращения: 15.01.2020).

12. Габеева Л. А., Павлова Н. Ф., Зубарева Н. Н. Ведомственные и корпоративные управленческие технологии поддержания здоровья трудоспособного населения – как основа формирования человеческого капитала // Финансовая экономика. – 2018. – № 6. – С. 1054–1058.

13. Зубарева Н. Н., Полухин О. Н. Региональная практика управления проектами в процессе совершенствования первичной медико-санитарной помощи с использованием стратегии цепочки поставок // Междунар. журн. управления цепочками поставок. – 2019. – № 3. – С. 8.

14. В Белгородской области прошли выездные парламентские слушания на тему «Проектное управление как инструмент повышения качества и доступности первичной медико-санитарной помощи в сельской местности» // Обязательное мед. страхование в Рос. Федерации. – 2018. – № 1. – С. 16–17.

## REFERENCES

- Zubareva N. N., Govorun N. I., Ponomareva I. P. Proektnoe upravlenie v sisteme razvitiya palliativnoj pomoshchi naseleniyu Belgorodskoj oblasti [Project management in the system of developing palliative care for the population of Belgorod region]. *Palliativnaya medicina i reabilitatsiya* [Palliative medicine and rehabilitation]. 2018;3:10–14. (In Russ.).
- Ananyin S. A. Perspektivy natsionalnogo proekta «Zdravookhraneniye» [Prospects of the “Healthcare” national project]. *Aktualnye problemy upravleniya zdorovьем naseleniya* [Contemporary issues of population health management]. 2019; I. XII :22–27. (In Russ.).
- Agarkov N. M., Gontarev S. N., Zubareva N. N. et al. Obshchestvennoe zdorovye i zdravookhraneniye [Public health and healthcare]. Belgorod, Epicentr, 2018:169. (In Russ.).
- Anichin V. L., Seredina O. A. Proektnoe upravlenie v Belgorodskoj oblasti: teoriya i praktika [Project management in Belgorod region: theory and practice]. *Vestnik Kurskoj gosudarstvennoj selskohozyajstvennoj akademii*. [Kursk State Agricultural Academy Bulletin]. 2012;6:14–16. (In Russ.).

5. The approval of professional standard «District Pediatrician»: order of the Ministry of Labor and Social Services Protection of the Russian Federation from 27.03.2017 No. 306n. Reference and legal system «Consultant Plus». Section «Legislation». Information Bank «Application expert». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_215685/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215685/) (accessed: 15.01.2020).

6. Zubareva N. N. Organizatsiya strategicheskogo upravleniya v meditsinskih organizatsiyah oblasti [Strategic management organization in the region’s healthcare institutions]. *Belgorod State University Scientific Bulletin. «Medicine. Pharmaceutics» series*. 2018;41(4):591–599. (In Russ.).

7. The approval of professional standard «Doctor Physician (district physician)»: order of the Ministry of Labor and Social Services Protection of the Russian Federation from 21.03.2017 № 293. Reference and legal system «Consultant Plus». Section «Legislation». Information Bank «Application expert». Available at: URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_215436/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215436/) (accessed: 15.01.2020).

8. Lavrishcheva G. A., Chernienko E. I. Realizatsiya prioritnogo natsionalnogo proekta «Zdorovye» v pervichnom zvene zdavookhraneniya [The implementation of «Health» national priority project. *Zdravookhraneniye* [Healthcare]. 2011;3:163–172. (In Russ.).

9. The approval of state program of the Russian Federation «Health development»: Government Decree No. 1640 from 26.12.2017. Reference and legal system «Consultant Plus». Section «Legislation». Information Bank «Application expert». Available at: URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_286834/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/) (accessed: 15.01.2020).

10. The creation of territorial family medicine centers in municipal and city districts: order of the Department of Health and social protection of the population of Belgorod region No. 328 from 22.03.2018. Reference and legal system «Consultant Plus». Section «Legislation». Information Bank «Application expert». Available at: URL: <http://www.consultant.ru/regbase/cgi/online.cgi?base=RLAW404&dst=100001&n=61673&req=doc#041622983575230643> (accessed: 15.01.2020).

11. The registration certificate of priority project «Creating a new model of a medical organization which provides primary health care»: approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and Priority Projects (Protocol No. 8 from 26.07.2017). Reference and legal system «Consultant Plus». Section «Legislation». Information Bank «Application expert». Available at: URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_222124/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_222124/) (accessed: 15.01.2020).

12. Gabueva L. A., Pavlova N. F., Zubareva N. N. Departmental and corporate management technologies for maintaining the health of the working age population – as the basis for the formation of human capital. *Financial Economics*. 2018;6:1054–1058. (In Russ.).

13. Zubareva N. N., Polukhin O. N. Regional Practice of Project Management in the Process of Primary Health Care Improvement by using Supply Chain Strategy. *International Journal of Supply Chain Management*. 2019;3:8. (In Russ.).

14. V Belgorodskoj oblasti proshli vyezdnye parlamentskie slushaniya na temu «Proektnoe upravlenie kak instrument povysheniya kachestva i dostupnosti pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi v selskoj mestnosti» [Field parliamentary hearing on «Project management as a tool of improving the standard and accessibility of primary medical and sanitary care in rural areas»]. *Obyazatelnoe meditsinskoe strakhovanie v Rossijskoj Federatsii* [Compulsory medical insurance in the Russian Federation]. 2018;1:16–17. (In Russ.).

## Информация об авторе

Зубарева Наталия Николаевна, кандидат педагогических наук, доцент, зав. базовой кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия), ORCID: 0000-0002-4872-3377.

## Information about authors

Zubareva Nataliya N., Cand. of Sci. (Ped.), associate Professor, Head of the Department of Health Organization and Public Health (basic), Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia), ORCID: 0000-0002-4872-3377.



© CC BY В. В. Афанасьева, А. А. Потапчук, 2020  
УДК 616.24-036.12-036.838.001.33  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-26-36

**В. В. Афанасьева\*, А. А. Потапчук**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕГОРИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Поступила в редакцию 10.02.20 г.; принята к печати 18.03.20 г.*

### Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме – выбору категорий Международной классификации функционирования (МКФ) при медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, тщательно изучены категории МКФ, вошедшие в состав комплексного и краткого набора МКФ для обструктивных заболеваний легких, рекомендованные ВОЗ в работе с пациентами с ХОБЛ, который показал актуальность проблемы, нерешенные задачи и перспективы научных исследований по данной теме.

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная реабилитация, категории Международной классификации функционирования

**Для цитирования:** Афанасьева В. В., Потапчук А. А. Применение категорий Международной классификации функционирования при организации медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(1):26–36. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-26-36.

\* **Автор для связи:** Виктория Владимировна Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [vika.akdo@mail.ru](mailto:vika.akdo@mail.ru).

**Victoria V. Afanasyeva\*, Alla A. Potapchuk**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## APPLICATION OF CATEGORIES OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING IN THE ORGANIZATION OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Received 10.02.20; accepted 18.03.20*

The article is devoted to an actual problem—the choice of categories of the International classification of functioning in the medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. An analytical review of the Russian and foreign literature was conducted, the categories of ICF included in the complex and brief set of ICF for obstructive pulmonary diseases, recommended by WHO in work with patients with COPD were carefully studied, which showed the relevance of the problem, unsolved problems and prospects for research on this topic.

**Keywords:** medical rehabilitation, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation, categories of the International classification of functioning

**For citation:** Afanasyeva V. V., Potapchuk A. A. Application of categories of the International classification of functioning in the organization of medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2020;27(1):26–36. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-26-36.

\* **Corresponding author:** Victoria V. Afanasyeva, Pavlov University, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: [vika.akdo@mail.ru](mailto:vika.akdo@mail.ru).

## ВВЕДЕНИЕ

На совместном совещании по легочной реабилитации Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS) 2012 г. отмечено, что легочная реабилитация сопровождает основные методы лечения пациентов, включает в себя образование, изменение образа жизни пациентов, способствует улучшению физического и психического состояния пациентов с хроническим респираторным заболеванием и способствует долгосрочному улучшению здоровья [1]. Н. Rivas-Perez, P. Nana-Sinkam (2015) дают определение пульмореабилитации как минимально инвазивному терапевтическому вмешательству, которое предлагает пациентам инструменты для улучшения респираторной функции и качества жизни [2, 3].

Теоретической основой современного подхода к реабилитации является Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), одобренная на Всемирной ассамблее здравоохранения в 2001 г. [4].

Объективная оценка реабилитационного профиля пациентов является обязательным требованием современной физической и реабилитационной медицины. Использование для этих целей валидизированных категорий МКФ позволяет доказательно сравнить различные программы реабилитации путем универсальной объективизации структурных, функциональных и социальных компонентов качества жизни пациента [5].

Медицинское сообщество европейских стран активно проводит научные изыскания по прикладному использованию положений МКФ в практику здравоохранения и медико-социальной экспертизы (МСЭ).

С 1 сентября 2015 г. в 13 субъектах Российской Федерации был реализован пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» в соответствии с Государственной программой развития здравоохранения до 2020 г. Проект реализован по профилям оказания медицинской помощи: неврология, кардиология, травматология-ортопедия [6].

В результате проведенного проекта была дана оценка составляющих здоровья в категориях МКФ у больных с инсультом в остром периоде на первом этапе реабилитации при работе реабилитационной мультидисциплинарной бригады по «новой» и «привычной» моделям реабилитации [7]. Подробно описаны и разработаны ключевые проблемы, ограничивающие функционирование пациентов с инсультом; определено, какие специалисты должны входить в состав мультидисциплинарной бригады [8]. Результатом реабилитационной диагностики является составление реабилитационного диагноза в категориях МКФ (составление «МКФ-профиля») [9].

Качественный анализ использования доменов МКФ показал, что применение МКФ повышает

эффективность реабилитационной диагностики, так как способствует выявлению большего разнообразия актуальных проблем пациента (доменов МКФ) [10].

Показана важность МКФ как инструмента объективной оценки результатов медицинских вмешательств при оказании стоматологической помощи. В частности, проведен сравнительный анализ данных по оценке нарушений стоматологического здоровья пациентов и результатов лечения без и при использовании МКФ. Авторы делают выводы, что МКФ позволяет всесторонне оценить нарушения, когда без МКФ-инструментария оценивается треть показателей состояния здоровья пациентов. Аналогичные выводы демонстрируются при оценке результатов лечения [11].

Другие авторы [12] наглядно показывают практическое применение МКФ для оценки здоровья и мер реабилитации конкретного больного с сердечно-сосудистой патологией, с активным использованием терминов МКФ. Результатом данной оценки является эффективная медицинская реабилитация описываемого больного на основе предложенной оптимизации деятельности реабилитационной службы.

И. В. Тихонов (2016) [13] сообщает, что важной составляющей планирования объема и эффективности предполагаемых реабилитационных мероприятий является реабилитационный потенциал (РП), который имеет важное прогностическое значение в восстановительном лечении пациентов с болью в нижней части спины. Комплексная оценка ресурсов реабилитации, основанная на определении РП, позволяет установить прогноз на восстановление определенных функций жизнедеятельности с позиций количественной оценки, полученной после специализированных диагностических обследований.

А. В. Александров, И. В. Черкашина и др. (2018) [14] считают, что в отечественном здравоохранении проблема анализа инструментов, методов и условий применения МКФ для организации эффективной системы реабилитации пациентов с различной патологией далека от разрешения. В этих условиях альтернативой становится активно разрабатываемый в последнее десятилетие персонализированный подход применения физических факторов, направленный на индивидуализацию лечения и реабилитации больных.

Т. Ч. Чубаков, Л. И. Качыбекова (2016) [15] считают, что МКФ может широко применяться специалистами в соответствии с их профессиональной деятельностью. Комплексный подход в оценке здоровья индивида, оценке качества, полноты объема лечебно-диагностических, реабилитационных мероприятий обеспечивается применением категорий МКФ.

А. В. Шошмин, Г. Н. Пономаренко и др. (2016) [16] обосновывают, что в настоящее время МКФ

является международным стандартом для проведения исследований, описания состояния пациентов, постановки целей реабилитации, оценки реабилитационного потенциала, организации восстановительного процесса и оценки его результатов.

Легочные осложнения у пациентов, перенесших торакальные операции, развиваются гораздо чаще, чем при операциях на верхних отделах брюшной полости (19–59 и 16–20% соответственно). Например, у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) после операции редукции легочной ткани легочные осложнения отмечаются более чем в 30% случаев. Несмотря на это, актуальность пульморехабилитации в особых условиях, таких как пред- и постоперационный периоды в абдоминальной и торакальной хирургии, недооценена [17].

С. М. Mans, J. C. Reeve, M. R. Elkins (2015) [18] в метаанализе 8 рандомизированных контролируемых исследований (295 участников старше 16 лет) оценивали эффективность предоперационной тренировки инспираторных мышц в предотвращении послеоперационных легочных осложнений и сокращении длительности пребывания в стационаре пациентов, перенесших кардиоторакальные или абдоминальные оперативные вмешательства. Авторами сделан вывод о том, что предоперационная подготовка с тренировкой инспираторных мышц значительно улучшает функцию респираторной мускулатуры. Этот эффект сохраняется в раннем послеоперационном периоде, наполовину снижая риск легочных осложнений.

Лечебная физкультура (ЛФК) является важным компонентом медицинской реабилитации больных ХОБЛ. Это связано с корригирующим влиянием ЛФК на биомеханику дыхания, улучшением бронхиальной проходимости, ускорением обратного развития воспалительного процесса и увеличением резервов функции внешнего дыхания (ФВД). Она включает в себя лечебную гимнастику (специальные комплексы дыхательных и общеразвивающих упражнений, направленных на максимальную адаптацию пациента к привычному образу жизни), спортивно-прикладные занятия (дозированная ходьба, скандинавская ходьба), терренкур, гидрокинезитерапию, физические тренировки, занятия на тренажерах (циклических и силовых) [19].

Число научных работ, посвященных проблеме респираторной реабилитации больных ХОБЛ с позиции МКФ, весьма ограничено. Приведенные в литературе методики, способы реабилитации и оценка реабилитационного потенциала больных ХОБЛ с позиции МКФ не систематизированы. В последнее время произошел существенный прогресс в изучении многих вопросов, связанных с легочной реабилитацией и качеством жизни больных ХОБЛ, но пока не создана общепринятая система реабилитационных мероприятий. В связи с этим разработана методика оценки реабилитационного профиля, критериев эффективности медицинской

реабилитации больных ХОБЛ соответствует требованиям времени.

**Цель работы** — определить наиболее значимые категории МКФ, позволяющие дать объективную информацию о биопсихосоциальном состоянии пациентов с ХОБЛ, перенесших оперативное лечение на легких.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Нами были апробированы базовые наборы и домены функционирования ограничений жизнедеятельности, социального участия и активности пациентов по классификации МКФ для построения категориального профиля реабилитационного потенциала пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, прошедших хирургическое лечение на легких.

Впервые представлен способ определения реабилитационного профиля на основе медицинского кластера базового набора МКФ и проведена оценка эффективности респираторной реабилитации в зависимости от функционального диагноза и критериев медицинского кластера базового набора МКФ.

Для оценки были выбраны специализированные категории МКФ, наиболее полно характеризующие биопсихосоциальное состояние пациента с ХОБЛ.

Были тщательно изучены представленные категории МКФ, вошедшие в состав комплексного и краткого набора МКФ для обструктивных заболеваний легких (Comprehensive ICF Core Set for Obstructive Pulmonary Diseases) на сайте <https://www.icf-research-branch.org>, рекомендованные ВОЗ в работе с пациентами с ХОБЛ. В результате изучения комплексного и краткого набора МКФ для обструктивных заболеваний легких, представленного в таблице МКФ и рекомендациями ВОЗ по работе с данной классификацией, мы пришли к выводу, что краткого набора МКФ недостаточно для объективной информации о биопсихосоциальном состоянии пациентов с ХОБЛ.

Нами был выбран набор доменов из соответствующих категорий медицинского кластера комплексного набора МКФ и сформирован в краткую таблицу МКФ.

Для количественной оценки результативности и эффективности реабилитационных мероприятий использовали МКФ. В работе применяли следующую универсальную шкалу оценки нарушений: 0 (нет проблем: 0–4%), 1 (легкие проблемы: 5–24%), 2 (умеренные проблемы: 25–49%), 3 (тяжелые проблемы: 50–95%), 4 (абсолютные проблемы: 96–100%). Оценку результата реабилитации проводили путем сравнения категориальных профилей реабилитационных потенциалов пациентов в начале и по окончании очередного этапа реабилитационного процесса. Таблица состоит из 6 доменов категории «Функции организма», 2 доменов категории «Структуры организма» и 3 доменов категории «Активность и участие».

Таблица 1

**Краткий набор категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья и методы оценки функционального статуса больных с хронической обструктивной болезнью легких**

Table 1

**A brief set of categories of the International classification of functioning, life and health restrictions and methods for assessing the functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease**

Код по МКФ	Категория МКФ	Методы оценки
b130	Волевые и побудительные функции	Тест дифференцированной самооценки функционального состояния «САН» (самочувствие, активность, настроение)
b134	Функция сна	Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна
b280	Ощущение боли	Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)
b420	Функция артериального давления	Измерение САД, ДАД
b440	Функция дыхания	Спирометрия, ЧД
b455	Функция толерантности к физической нагрузке	Шкала Борга, Шкала выраженности одышки Medical Research Council Dyspnoea Scale (MRC)
s410	Структура сердечно-сосудистой системы	ЭКГ, ЧСС
s430	Структура дыхательной системы	Рентгенологическое обследование
d230	Управление уровнем собственной активности	Общая оценка состояния пациентом (шкала ВАШ)
d 450	Ходьба	Двигательная проба (время прохождения – 15 м)
d 455	Передвижение: интенсивная физическая активность (бег)	Индекс мобильности Ривермид

Примечание: САД – среднее артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧД – частота дыхания; ЭКГ – электрокардиография; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2

**Пример соотношения степени выраженности нарушений с клиническими показателями у пациентов с ХОБЛ**

Table 2

**Example of correlation of severity of disorders and clinical indicators in patients with COPD**

Код МКФ	Методика	Определитель	Критерии (значение), баллы
b134. Функция сна	Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна	0	13 – 15 – нет нарушений засыпания, нет ночных пробуждений, длительность сна не нарушена
		1	10 – 12 – недолгое время засыпания, редкие пробуждения, долгий сон
		2	9 – 11 – долгое засыпание, нечастые пробуждения, средняя длительность сна
		3	6 – 8 – длительный период засыпания, частые пробуждения, короткий сон
		4	3 – 5 – очень долгий период засыпания, короткий сон, очень частые пробуждения

Краткий набор категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья и методы оценки функционального статуса больных с хронической обструктивной болезнью легких приведены в табл. 1, пример соотношения степени выраженности нарушений с клиническими показателями у пациентов с ХОБЛ – в табл. 2.

Нами проведен анализ динамики показателей нарушений функций, структуры, активности и участия у 18 пациентов, получавших лечение в хи-

рургической клинике Университета. Всем пациентам ранее был установлен диагноз ХОБЛ. Средний возраст пациентов составил 55,6 года (стандартное отклонение – 12,6). В исследовании приняли участие 12 мужчин (средний возраст – (54±10) лет) и 6 женщин (средний возраст – (66±7,4) года).

Для регистрации полученных результатов клинического обследования больных использовали индивидуальные формализованные карты обследуемого.

Также пациенты заполняли разработанные нами анкеты балльной оценки ограничений

Таблица 3

**Динамика значений показателей пробы САН, баллы**

Table 3

**Dynamics of SAN sample values, points**

Показатель		Группа А (n=8)	Группа В (n=10)
«Самочувствие»	До лечения	(4,94±1,2)	(5,1±0,75)
	После лечения	(5,4±1,2)	(6,3±0,6)
	р	0,2	0,005
«Активность»	До лечения	(3,94±1,2)	(4,6±0,9)
	После лечения	(4,5±1,09)	(4,7±1,9)
	р	0,46	0,92
«Настроение»	До лечения	(5,38±1,08)	(5,3±0,4)
	После лечения	(6,22±0,47)	(6,2±0)
	р	0,17	0,09

Таблица 4

**Динамика значений функции сна, баллы**

Table 4

**The evolution of the values of the function of sleep, points**

Показатель		Группа А (n=8)	Группа В (n=10)
Функция сна	До лечения	(11,2±1,9)	(9,3±3,2)
	После лечения	(9,4±2,8)	(10,5±2,1)
	р	0,4	0,3

Таблица 5

**Динамика значений функции боли, баллы**

Table 5

**The dynamics of the function values of pain, points**

Показатель		Группа А (n=8)	Группа В (n=10)
Функция боли	До лечения	(0,6±0,8)	(3±2)
	После лечения	(1,6±1,8)	(2,5±0,7)
	р	0,08	0,2

жизнедеятельности в категориях МКФ. Обследование больных проводили до и по окончании курса медицинской реабилитации в стационаре.

Определяли показатели ограничения жизнедеятельности пациентов по доменам, содержащимся в базовых наборах МКФ.

Для оценки влияния медицинской реабилитации на клинические, лабораторные, инструментальные, психофизиологические показатели состояния больных ХОБЛ, получающих хирургическое лечение на органах грудной клетки, выборка обследованных больных была разделена на 2 группы. Пациенты группы А занимались только лечебной физической культурой (контрольная группа). Пациентам группы В, помимо ЛФК, проводились занятия с дыхательными тренажерами (основная группа).

В группу А вошли 8 пациентов: 4 мужчин (62±15) года и 4 женщины (64±4,7) года.

В группу В вошли 10 пациентов: 8 мужчин (54±10) лет и 2 женщины (71±1,4) года.

Полученные результаты балльной оценки были использованы для интегральной оценки эффективности показателей категории МКФ «Функции организма».

В соответствии с поставленными задачами исследования в работе были использованы общепринятые критерии оценки эффективности лечебного воздействия, инструментальные, функциональные и психофизиологические методы исследования, методы оценки ограничений жизнедеятельности [20].

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В табл. 3–7 в динамике приведены значения показателей категории МКФ «Функции организма».

Как видно из данных табл. 3, показатели пробы САН «Активность» и «Настроение» в группе А улучшились на 12,4 и 13,5 % соответственно,

Таблица 6

## Динамика значений показателей АД, ЧСС, ЧД

Table 6

## Dynamics of values of indicators in blood pressure, heart rate, respiratory rate

Показатель		Группа А (n=8)	Группа В (n=10)
Систолическое АД, мм рт. ст.	До лечения	(125±5,5)	(123±12)
	После лечения	(121±13)	(129±9)
	p	0,5	0,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	До лечения	(80±4,8)	(70±10)
	После лечения	(78±10)	(83±5)
	p	0,6	0,05
ЧСС (пульс), уд./мин	До лечения	(84,2±21)	(77,3±11)
	После лечения	(77,2±14)	(70±9)
	p	0,6	0,9
Частота дыхания, мин	До лечения	(18,4±5)	(21,6±5)
	После лечения	(22,4±3,9)	(18,3±3)
	p	0,17	0,19

Таблица 7

## Динамика значений показателя толерантности к физической нагрузке, баллы

Table 7

## Dynamics of values of the index of tolerance to physical activity, points

Показатель		Группа А (n=8)	Группа В (n=10)
Шкала Борга	До лечения	(6±5)	(6,4±0,8)
	После лечения	(7,3±1)	(8±2,3)
	p	0,7	0,3
Одышка по шкале MRS	До лечения	(1±0)	(1,4±0,8)
	После лечения	(0,6±0,5)	(0,8±0,8)
	p	0,4	0,4

в группе В – на 2 и 14 %. Показатель «Самочувствие» достоверно улучшился в группе В на 19 % по сравнению с группой А.

Как видно из данных табл. 4 (функция сна) и табл. 5 (функция боли), более выраженные положительные результаты отмечаются в группе В – на 11,4 % функция сна и на 16,6 % функция боли.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем (табл. 6) в обеих группах в результате медицинской реабилитации улучшилось, однако наиболее существенная динамика наблюдалась в группе В в показателе «Частота дыхания».

Толерантность к физической нагрузке (табл. 7) также улучшилась в обеих группах. В группе А – на 17,8 % (Шкала Борга) и на 40 % (одышка), а в группе В – на 20 % (шкала Борга) и на 42,8 % (одышка).

Интегральная оценка эффективности показателей категории МКФ «Функции организма» показана на рисунке.

Таким образом, анализ результатов интегральной оценки категории МКФ «Функции организма» свидетельствует о достоверном улучшении

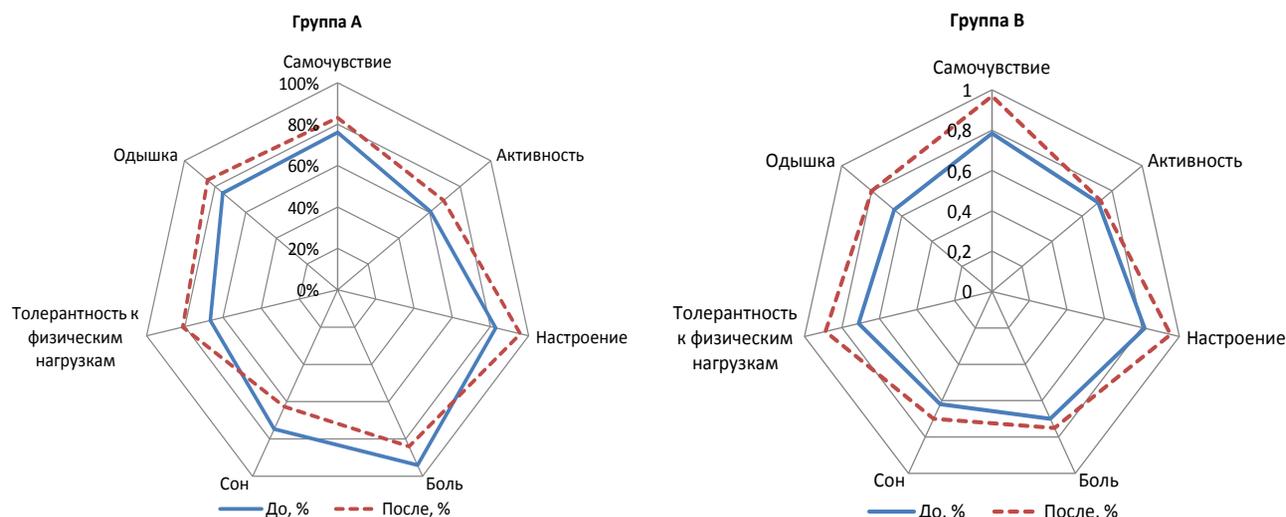
следующих показателей в группе В по сравнению с группой А: показателей сна, боли, функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, толерантности к физической нагрузке, что свидетельствует о положительном влиянии предложенного алгоритма медицинской реабилитации пациентов, включающего в себя занятия ЛФК и занятия с дыхательными тренажерами.

В табл. 8 приведена динамика категории МКФ «Активность и участие».

Как видно из данных табл. 8, значительных изменений индекса мобильности в обеих группах не выявлено. Однако отмечается улучшение показателей двигательной пробы у пациентов группы В (на 8,5 %), что свидетельствует об оптимально подобранных мероприятиях медицинской реабилитации у данной категории больных хирургического профиля.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, 33 лет, с диагнозом: «ХОБЛ крайне тяжелого течения. Буллезная эмфизема легких. Дыхательная недостаточность II ст. Хроническое



Интегральная оценка эффективности показателей категории МКФ «Функции организма»  
Integral evaluation of the effectiveness of indicators of the ICF category «Body functions»

Таблица 8

### Динамика значений ходьбы и передвижения, баллы

Table 8

#### Dynamics of the values of walking and movement, points

Показатель		Группа А (n = 8)	Группа В (n = 10)
Индекс мобильности Ривермид	До лечения	(13,2±2,9)	(14,3±0,5)
	После лечения	(13±2,8)	(14±0)
	p	0,9	0,4
Двигательная проба (время прохождения 15 м)	До лечения	(20,6±2)	(17,5±3)
	После лечения	(24,7±5)	(16±0)
	p	0,3	0,65

легочное сердце, субкомпенсированное. Вторичная легочная гипертензия 1-й ст.». После дополнительного обследования выполнена видеоторакоскопическая редукция объема нижней доли левого легкого. Пациент получал полную лекарственную терапию и занятия лечебной физкультурой как до, так и после оперативного лечения.

В 1-й день госпитализации и перед выпиской для адекватной оценки различных категорий МКФ и выявления актуальных проблем обследуемого пациента было проведено тестирование. Данные реабилитационного профиля, который представляет собой описание возникших у пациента нарушений функций органов и систем, повлекших за собой нарушения повседневных функций (самообслуживание в повседневной жизни, взаимодействие в актуальной природной и социальной среде для обеспечения повседневных функций, коммуникации) [21], приведены в табл. 9.

После хирургического лечения категории волевых и побудительных функций из степени «Умеренно выраженные нарушения» психоэмоционального состояния (настроения) перешли в степень «Нет нарушений» настроения. Нормализовались функция артериального давления, частота

дыхания. Толерантность к физической нагрузке, оцениваемая шкалой Борга и шкалой одышки, из степени «Тяжелые нарушения» перешла в «Умеренные ограничения» 2-й степени по МКФ. Домены категории «Активность и участие» перешли из степени «Незначительные ограничения» в степень «Отсутствие ограничений» по передвижению. Нарушения в таких категориях, как структуры организма, не изменились у данного пациента.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальным остается вопрос: использовать ли базовые наборы МКФ, предлагаемые ВОЗ, или учитывать всю МКФ при постановке реабилитационного диагноза у конкретного пациента?

Значительный объем классификации существенно затрудняет ее практическое применение. В таком виде МКФ более востребована как инструмент для научных исследований, а не практической деятельности врача-клинициста. Формирование базовых наборов происходит по результатам исследований, основанных на многотысячных выборках, в которых принимают участие как специалисты в области здравоохранения, так и эксперты смежных специальностей. Консенсус достигается

Таблица 9

**Функциональный профиль Международной классификации функционирования по разделам «Функции» (b), «Структуры» (s), «Активность и участие» (d) до и после лечения в отделении торакальной хирургии**

Table 9

**Functional profile of International classification of functioning by sections: «Functions» (b), «Structures» (s), «Activity and participation» (d) before and after treatment in the Department of thoracic surgery**

Диагностическая карта пациента											
МКФ-код	Категория	МКФ-определитель									
		до лечения					после лечения				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<i>Категории «Функции организма»</i>											
b130	Волевые и побудительные функции	Самочувствие									
		Активность									
		Настроение									
b134	Функции сна										
b280	Ощущение боли										
b420	Функции артериального давления										
b440	Функции дыхания										
b455	Функции толерантности к физической нагрузке										
<i>Категории компоненты «Структуры организма»</i>											
s410	Структура сердечно-сосудистой системы										
s430	Структура дыхательной системы										
<i>Категории компоненты «Активность и участие»</i>											
d230	Управление уровнем собственной активности										
d450	Ходьба										
d 455	Передвижение: интенсивная физическая активность (бег)										

с участием группы международных экспертов Всемирной организации здравоохранения из 6 регионов (Африки, Восточного Средиземноморья, Юго-Восточной Азии, Западного Тихоокеанского побережья, Европы и США) [16].

По мнению В. Г. Помникова и др. [22] (2017), внедрение в практику принципов МКФ требует проведения исследований по различным медицинским направлениям. Только это и позволит обосновать и рекомендовать стандартизированные подходы изучения последствий изменения здоровья у людей, применяя понятный для всех пользователей в мире универсальный язык общения.

Имеются работы, где исследователями определены специфичные домены для пациентов разных профилей. Для пациентов с болью в нижней части спины описано 18 специфичных доменов, характеризующих состояние здоровья и реабилитационного потенциала [13]. Состав доменов МКФ, определяющих категориальный профиль нарушения структуры и функций суставов, зависит от варианта изолированной или сочетанной патологии у пациентов. В связи с тем, что мультидисциплинарная индивидуальная программа реабилитации, разработанная на основании базовых наборов МКФ, дает более выраженный реабилитационный эффект, целесообразно продолжить дальнейшие исследования

по апробации базовых наборов МКФ для пациентов с различными заболеваниями суставов и сопутствующей патологией [14].

Разработана информационная карта обследования пациентов стоматологического профиля, содержащая категории МКФ, отобранные экспертами, и отвечающая требованиям врачей-стоматологов, предъявляемым к информационным технологиям для описания структур и функций зубочелюстной системы при оказании стоматологической помощи [23].

Другие исследователи рекомендуют использование общих принципов, заложенных в МКФ. Для определения степени ограничения основных категорий жизнедеятельности человека, исходя из оценки их отклонения от нормы [24] и для внедрения в клиничко-экспертную практику, что позволяет с большей мерой объективизации проводить медико-социальную экспертизу больных с последствиями ушибов головного мозга легкой и средней степени тяжести [25].

Представляется своевременным проведение исследования для определения наиболее значимых категорий МКФ, позволяющих дать объективную информацию о биопсихосоциальном состоянии пациентов с ХОБЛ, перенесших оперативное лечение на легких.

Нами был выбран набор доменов из соответствующих категорий медицинского кластера комплексного набора МКФ, позволяющий дать объективную информацию о биопсихосоциальном состоянии пациента, и проведен анализ динамики показателей нарушений функций, структуры и активности у 18 пациентов, лечившихся в хирургической клинике ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Предложенная методика оценки реабилитационного профиля поможет уменьшить временные затраты на заполнение таблиц МКФ и повысит доступность МКФ для медицинских работников, участвующих в лечении и реабилитации пациентов с ХОБЛ.

## ВЫВОДЫ

1. Определены наиболее значимые категории МКФ, позволяющие дать объективную информацию о биопсихосоциальном состоянии пациентов с ХОБЛ, перенесших оперативное лечение на легких. Нами был выбран набор доменов из соответствующих категорий медицинского кластера комплексного набора МКФ и сформирован в краткую таблицу МКФ с добавлением МКФ-определителя для удобства оценки проводимой реабилитации пациентов с ХОБЛ в динамике.

2. Определена методика кодирования специализированных категорий Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Составляющие, классифицируемые в МКФ («Функции организма», «Активность и участие»), измеряются с помощью единой шкалы. В зависимости от составляющей, наличие проблемы может означать нарушение, ограничение или ограничение возможности, препятствие.

3. Анализ результатов категории МКФ «Функции организма» свидетельствует о достоверном улучшении показателя «Самочувствие» в основной группе. Улучшение показателей сна, боли, функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, толерантности к физической нагрузке в основной группе, по сравнению с контрольной группой, свидетельствует о положительном влиянии предложенного алгоритма медицинской реабилитации пациентов, включающего в себя занятия ЛФК и занятия с дыхательными тренажерами. При анализе результатов категории МКФ «Активность и участие» значительных изменений индекса мобильности в обеих группах не выявлено, однако отмечается улучшение показателей 6-минутного шагового теста у пациентов основной группы (на 8,5 %), что свидетельствует об оптимально подобранном алгоритме медицинской реабилитации у данной категории больных хирургического профиля.

4. Данная методика оценки реабилитационного профиля позволит уменьшить временные затраты на заполнение таблицы МКФ в стандартной

медицинской практике, тем самым повысить доступность МКФ для медицинских работников, принимающих участие в лечении и реабилитации пациентов с ХОБЛ.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Spruit M. A., Singh S. J., Garvey C. et al. American Thoracic Society Documents An Official American Thoracic Society // European Respiratory Society Statement : Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation Executive Summary. – 2013. – № 1. Doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
2. Глобальная стратегия профилактики, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких: докл. за 2019 г. / Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких Inc. 2018. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (дата обращения: 15.11.2018).
3. Rivas-Perez H., Nana-Sinkam P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: a review // *Respir. Med.* – 2015. – Vol. 109, № 4. – P. 437–442.
4. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ, 2001.
5. Aliberti S., Masefield S., Polverino E. et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – P. 632–647.
6. Иванова Г. Е. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»: протокол второй фазы // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – Т. XXIII, № 2. – С. 27–34.
7. Шмонин А. А., Касаткина В. М., Мальцева М. Н. и др. Анализ проблем в реабилитационном диагнозе в категориях Международной классификации функционирования у пациентов с инсультом, принимающих участие в пилотном проекте «Развитие системы медицинской реабилитации в России» // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 2 (62). – С. 17–24.
8. Шмонин А. А. и др. Анализ ключевых компонентов реабилитационного диагноза у пациентов с инсультом в острейшую фазу // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2019. – Т. XXVI, № 2. – С. 69–81.
9. Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Мельникова Е. В. Мультидисциплинарная технология поиска цели реабилитационного диагноза у пациентов с инсультом в острейшую фазу // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2019. – Т. XXVI, № 2. – С. 82–88.

литации у пациентов с церебральным инсультом на основе Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья // *Consilium Medicum*. – 2019. – № 2. – С. 91.

10. Шмонин А. А. Совершенствование реабилитационных мероприятий и методов трансляционных исследований при церебральном инсульте на основе классификаций функционирования и ограничения жизнедеятельности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2019. – С. 462.

11. Лейдлер С. А., Кочубей А. В. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) при оказании ортопедической стоматологической помощи // *Вестн. Росздравнадзора*. – 2014. – № 1. – С. 44–47.

12. Сергеева В. В., Владимирова О. Н., Нургазиева А. К. Практическое применение Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья у больных с сердечно-сосудистой патологией // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. – 2014. – № 3. – С. 11–16.

13. Тихонов И. В. Оценка эффективности мультидисциплинарной медицинской реабилитации пациентов с болью в нижней части спины на основе международной классификации функционирования // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. – 2016. – Т. 93, № 2-2. – С. 161–162.

14. Александров А. В., Черкашина И. В., Александрова Н. В. и др. Использование показателей качества жизни при разработке модели персонализированной реабилитации больных с воспалительными заболеваниями суставов // *Соврем. проблемы науки и образования*. – 2018. – № 4. – С. 16.

15. Чубаков Т. Ч., Качыбекова Л. И. Актуальность и перспективы внедрения положений международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ): обзор лит. // *Вестн. КРСУ*. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 138–140.

16. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации: методология, практика, результаты / А. В. Шошмин, Г. Н. Пономаренко, Я. К. Бесстрашнова, И. В. Черкашина // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. – 2016. – Т. 6. – С. 12–20.

17. Мухарлямов Ф. Ю., Сычева М. Г., Расулова М. А. и др. Пульмоореабилитация в программах ускоренного восстановления постоперационных больных // *Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация*. – 2015. – № 15 (116) – № 16 (117). С. 71–76.

18. Mans C. M., Reeve J. C., Elkins M. R. Postoperative outcomes following preoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiothoracic or upper abdominal surgery: a systematic review and meta analysis // *Clin. Rehabil.* – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 426–438.

19. Логачева Г. С. Основы физической реабилитации при хронической обструктивной болезни легких // *Вестн. терапевта*. – 2019. – № 4 (40). URL: <https://journal.therapy.school/statyi/osnovy-fizicheskoy-reabilitacii-pri-hronicheskoy-obstruktivnoj-bolezni-legkih/> (дата обращения: 21.10.2019).

20. Барканова О. В. Методики диагностики эмоциональной сферы: психол. практикум. – Вып. 2. – Красноярск: Литера-принт, 2009. – С. 7–9. (Биб-ка актуальной психологии).

21. Иванова Г. Е., Мельникова Е. В., Шамалов Н. А. и др. Использование МКФ и оценочных шкал в медицинской реабилитации // *Вестн. восстан. медицины*. – 2018. – № 3. – С. 14–20.

22. Помников В. М. и др. Нарушение основных категорий жизнедеятельности к которым приводит лакунарный инсульт у больных пожилого возраста // *Актуальные проблемы неврологии: сб. тр. 10-й науч.-практ. юбилейной конф. неврол. Северо-Западного федерального округа РФ с междунаро. участием*. – Сыктывкар, 2017. – С. 106–108.

23. Лейдлер С. А., Кочубей А. В. Применение международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) при оказании ортопедической стоматологической помощи // *Вестн. Росздравнадзора*. – 2014. – № 1. – С. 44–47.

24. Результаты применения международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в рамках ограничений жизнедеятельности у больных сахарным диабетом / И. С. Иштугина, Р. К. Кантемирова, И. И. Заболотных, А. А. Гальяпов // *Учен. зап. ун-та им. П. Ф. Лесгафта*. – 2012. – Т. 88, № 6. – С. 48–53.

25. Помников В. Г., Магомедова Н. Г., Белозерцева И. И. и др. Особенности нейрореабилитации больных с последствиями ушибов головного мозга с когнитивными нарушениями с учетом данных магнитно-резонансной томографии // *Материалы III Междунаро. науч.-практ. конф. по нейрореабилитации в нейрохирургии*. – Казань, 2017. – С. 152–154.

## REFERENCES

1. Spruit M. A., Singh S. J., Garvey C. et al. American Thoracic Society Documents An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation Executive Summary. 2013;(1). Doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.

2. Global strategy for the prevention, diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (2019 Report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. 2018. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (accessed: 15.11.2018).

3. Rivas-Perez H., Nana-Sinkam P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: a review // *Respir. Med.* 2015;109(4):437–442.

4. International classification of functioning, disability and health. Geneva, WHO, 2001. (In Russ.).

5. Aliberti S., Masefield S., Polverino E. et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J.* 2016;48:632–647.

6. Letter of the Deputy Minister of health T. V. Yakovleva dated 14.08.2015 no. 17-5/10/2-4691 «on the pilot project» Development of the medical rehabilitation system in the Russian Federation, letter of the first Deputy Minister of health I. N. Kagramanyan dated 26.08.2015 no. 16-2/10/2-4972 «on the pilot project» Development of the medical rehabilitation system in the Russian Federation». (In Russ.).

7. Shmonin A. A., Kasatkina V. M., Maltseva M. N., Melnikova E. V., Ivanova G. E. Analysis of problems in rehabilitation diagnosis in the categories of International classification of functioning in stroke patients participating in the pilot project «Development of the medical rehabilitation system in Russia». *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2017;16(2(62)):17–24. (In Russ.).

8. Shmonin A. A. et al. Analysis of the key components of the rehabilitation diagnosis in patients with stroke in the acute phase // *Scientific notes of Pavlov University.* 2019; XXVI(2):69–81. (In Russ.).

9. Shmonin A. A., Maltseva M. N., Melnikova E. V. Multidisciplinary technology for finding the goal of rehabilitation

in patients with cerebral stroke based on the International classification of functioning, disability and health. *Consilium Medicum*. 2019;2:9–1. (In Russ.).

10. Shmonin A. A. Improvement of rehabilitation measures and methods of translational research in cerebral stroke on the basis of classifications of functioning and restriction of life: thesis for the degree of doctor of medical sciences. St. Petersburg, 2019:462. (In Russ.).

11. Leidler S. A., Kochubey A. V. Application of the International classification of functioning, limitations of life and health (ICF) in the provision of orthopedic dental care. *Vestnik Roszdravnadzor*. 2014;1:44–47. (In Russ.).

12. Sergeeva V. V., Vladimirova O. N., Nurgazizova A. K. Practical application of the International classification of functioning, restriction of life activity and health in patients with cardiovascular pathology. *Medical and social expertise and rehabilitation*. 2014;3:11–16. (In Russ.).

13. Tikhonov I. V. Evaluation of the effectiveness of multidisciplinary medical rehabilitation of patients with lower back pain based on the international classification of functioning. *Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2016;93(2-2):161–162. (In Russ.).

14. Alexandrov A. V., Cherkashina I. V., Alexandrova N. V., Shilova L. N., Alexandrov V. A., Emelyanov N. I., Nikitin M. V. Use of quality of life indicators in the development of a model of personalized rehabilitation of patients with inflammatory diseases of the joints. *Modern problems of science and education*. 2018;4:16. (In Russ.).

15. Chubakov T. Ch, Kazybekova L. I. The relevance and prospects of implementing the provisions of the international classification of functioning, disability and health (ICF) (literature review). *Vestnik KRSU*. 2016;16(3):138–140. (In Russ.).

16. Shoshmin A. V., Ponomarenko G. N., Besstrashnova Ya. K., Cherkashina I. V. Application of the International classification of functioning, limitations of life and health to assess the effectiveness of rehabilitation: methodology, practice, results. *Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2016;6:12–20. (In Russ.).

17. Muharlyamov F. Yu., Sycheva M. G., Rasulova M. A., Orlova T. V. et al. Pulmorehabilitation in programs of accelerated recovery of postoperative patients. *Doctor.Ru. Anesthesiology and resuscitation. Medical rehabilitation*. 2015;15(116)–16(117):71–76. (In Russ.).

18. Mans C. M., Reeve J. C., Elkins M. R. Postoperative outcomes following preoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiothoracic or upper abdominal surgery: a systematic review and meta analysis. *Clin Rehabil*. 2015;29(5):426–438.

19. Logacheva G. S. Fundamentals of physical rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of the therapist*. 2019;4(40). Available at: <https://journal.therapy.school/statyi/osnovy-fizicheskoy-reabilitacii-pri-hronicheskoy-obstruktivnoj-bolezni-legkih/> (accessed: 21.10.2019). (In Russ.).

20. Barkanova O. V. Methods of diagnostics of emotional sphere: psychological practice [series: Library of actual psychology]. Vol. 2. Krasnoyarsk, Litera-print, 2009:7–9. (In Russ.).

21. Ivanova G. E., Melnikova E. V., Shamalov N. A., Bodrova R. A., Shmonin A. A., Suvorov A. Yu., Nyrkov G. V., Tulupov D. O. Use of ICF and evaluation scales in medical rehabilitation *Bulletin of restorative medicine*. 2018;3:14–20. (In Russ.).

22. Pomnikov V. G., Tarantseva V. M., Makhtibekova Z. M. et al. Violation of the main categories of life activity to which lacunar stroke leads in elderly patients // Actual problems of neurology: Collection of 10 scientific papers. anniversary Conf. nevrolog. The North-Western Federal district of the Russian Federation with an Interdistrict. participation. *Syktivkar*, 2017:106–108. (In Russ.).

23. Leidler S. A., Kochubey A. V. Application of the international classification of functioning, disability and health (ICF) in the provision of orthopedic dental care. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;1:44–47. (In Russ.).

24. Ishutina I. S., Kantemirova R. K., Zabolotnykh I. I., Galyapov A. A. Results of application of the international classification of functioning, life restrictions and health within the limits of life restrictions in patients with diabetes mellitus. *Scientific notes of University named after P. F. Lesgaft*. 2012;88(6):48–53. (In Russ.).

25. Pomnikov V. G., Magomedova N. G., Belozertseva I. I. et al. Features of neurorehabilitation of patients with the consequences of brain injuries with cognitive disorders taking into account magnetic resonance imaging data. *Materials of the III international conference. scientific-practical Conf. On neurorehabilitation in neurosurgery. Kazan*, 2017:152–154. (In Russ.).

### Информация об авторах

Афанасьева Виктория Владимировна, руководитель отделения физических методов лечения и реабилитации клиники научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4225-1356; **Потапчук Алла Аскольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6943-8949.

### Information about authors

**Afanasyeva Victoria V.**, head of the Department of physical methods of treatment and rehabilitation of the clinic of the scientific and clinical research center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4225-1356; **Potapchuk Alla A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the Department of medical rehabilitation and adaptive physical culture, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6943-8949.



© CC BY О. В. Мурашов, 2020  
УДК 611.727.3:611.13  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-37-44

**О. В. Мурашов\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Псковский государственный университет»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Псков, Россия

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТОЛА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ СЕТИ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА

Поступила в редакцию 30.09.19 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### Резюме

Статья представляет собой описание индивидуальных особенностей артериальной сети локтевого сустава и сравнение полученного материала с данными российской и зарубежных анатомических школ США, Канады, Индии и Великобритании. Было проведено исследование артериальных сетей локтевого сустава у 4 тел (умерших 2 мужчин и 2 женщин) на основе использования анатомического стола. После выделения артерий указанной области были сделаны скриншоты. Полученные графические изображения позволили выявить индивидуальные особенности артериальной сети локтевого сустава.

**Ключевые слова:** артерии, артериальная сеть, анастомоз, индивидуальные особенности, графическое изображение

**Для цитирования:** Мурашов О. В. Использование анатомического стола для изучения индивидуальных особенностей артериальной сети локтевого сустава. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(1):37–44. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-37-44.

\* **Автор для связи:** Олег Васильевич Мурашов, ФГБОУ ВО «Псков ГУ» Минобрнауки России, 180000, Россия, г. Псков, пл. Ленина, д. 2. E-mail: ps60rus@mail.ru.

**Oleg V. Murashov\***

Pskov State University, Pskov, Russia

## USE OF ANATOMY TABLE IN STUDYING INDIVIDUAL FEATURES OF ARTERIAL NETWORK OF ELBOW JOINT

Received 30.09.19; accepted 18.03.20

The article represents a description of the individual features of the arterial network of the elbow joint and comparing results of the investigation with data of Russian and foreign anatomical schools of the USA, Canada, India and Great Britain. The investigation of the arterial network of the elbow joint of two male and two female dead bodies was implemented on the basis of the Anatomy Table. The screenshots was taken after extracting the arteries of this area. The graphic figures allowed to identify individual features of the arterial network of the elbow joint.

**Keywords:** arteries, arterial network, anastomosis, individual features, graphic figure

**For citation:** Murashov O. V. Use of anatomy table in studying individual features of arterial network of elbow joint. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2020;27(1):37–44. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-37-44.

\* **Corresponding author:** Oleg V. Murashov, Pskov State University, 2, Lenin square, Pskov, 180000, Russia. E-mail: ps60rus@mail.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Политика изоляции от капиталистических стран, которую долгие годы проводил СССР, привела к тому, что развитие и становление анатомической школы советского периода проходило

при отсутствии тесного контакта с зарубежными анатомами. Следствием такой разобщенности в изучении тела человека явились отсутствие единых подходов в исследовании, создание отличающихся друг от друга классификаций и появление

определенных отличий в описании полученного материала. Сравнение фундаментальных источников по анатомии человека, написанных учеными советской школы (М. Г. Привес, Р. Д. Синельников), Индии (B. D. Chaurasia's, R. Koshi), США (R. Carola, J. P. Harley, C. R. Noback, F. H. Netter, Richard L. Drake, Frederic H. Martini, Michael J. Timmons, Robert B. Tallitsch), Канады (A. Wayne Vogl) и Великобритании (Adam W. M. Mitchel) позволило выявить значительные расхождения в описании костей, суставов, мышц, сосудов и других анатомических структур. Наибольшее их число наблюдается в указании места начала и прикрепления мышц, названии вен и их притоков, названии артерий и порядке отхождения их ветвей от основного ствола, в формировании анастомозов между артериями в области суставов, в описании кровоснабжения кисти и др. [1–8].

Следует отметить, что на сегодняшний день основные изменения в преподавании анатомии связаны с интеграцией фундаментальных и клинических наук в учебной программе [9]. При этом в изучении морфологии возрастает роль использования трехмерных моделей визуализации, что позволяет подготовить студентов к работе в дальнейшем с современными методами медицинских исследований — ультразвуковым исследованием, компьютерной и магнитно-резонансной томографией [10]. Использование 3D-визуализации дает возможность детального представления элементов анатомических структур и позволяет использовать широкий диапазон масштабирования изображения. К одним из старейших представителей программ данного класса относится система VOXELMAN [11]. Одной из наиболее современных моделей является виртуальный анатомический стол — наиболее технологически продвинутая система визуализации в медицинском образовании, принятая для обучения многими из ведущих мировых медицинских школ и институтов и являющаяся методом индивидуального изучения строения организма, как и препарирование. Данное устройство позволяет проследить ход и диаметр каждого сосуда и создать детальное изображение всей кровеносной системы.

**Цель** исследования — изучение вариантной анатомии артерий, формирующих артериальную сеть в области локтевого сустава.

Перед началом исследования были поставлены следующие задачи:

- 1) установить наличие индивидуальных особенностей артерий, формирующих артериальную сеть в области локтевого сустава (*rete articulare cubiti*);
- 2) сравнить полученные результаты с данными российской и зарубежных анатомических школ.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В ходе исследования был применен комплекс методов: библиографический (изучение литературных

источников), сравнительный анализ полученного материала с литературными данными и изображениями в атласах и монографиях, применение компьютерной 3D-визуализации на основе использования анатомического стола с получением трехмерных моделей артериальной сети в окружности локтевого сустава. После выделения артерий артериальной сети локтевого сустава (*rete articulare cubiti*) и их цветовой окраски были сделаны скриншоты для выявления индивидуальных особенностей этих сосудов. Выделение и окрашивание сосудов проводили либо встроенным функционалом анатомического стола путем простого выделения необходимого участка сосуда курсором, задавая сосуду необходимый цвет из контекстного меню, либо при помощи цифровой постобработки в «Adobe Photoshop». Во втором случае для большей наглядности и в зависимости от поставленной задачи выделение части сосуда осуществляли визуально. При создании скриншотов (снимков экрана) в ходе работы применяли функцию из программного обеспечения (ПО) анатомического стола, обеспечивающую захват содержимого экрана. При создании статичного скриншота область захвата экрана регулировали в трехмерной плоскости для нахождения наиболее удобного ракурса. Сравнение скриншотов проводили визуально.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение графических рисунков артериальной сети локтевого сустава у 4 трупов позволило установить наличие у каждого совершенно различных вариантов анастомозов со следующими индивидуальными особенностями.

1. У трупа мужчины европеоидной расы (*Caucasian male*):

1.1) нижняя локтевая коллатеральная артерия разделяется на 2 нисходящие ветви. Одна анастомозирует с передней возвратной локтевой артерией, а вторая дает еще две ветви, образующие анастомозы с верхней локтевой коллатеральной и со средней коллатеральной артериями (рис. 1);

1.2) передняя и задняя возвратные локтевые артерии не являются разветвлением общего ствола возвратной локтевой артерии, а отходят от локтевой артерии отдельными друг от друга ветвями (рис. 2);

1.3) артериальная сеть локтевого сустава (*rete articulare cubiti*) представлена 6 анастомозами между следующими артериями: верхней локтевой коллатеральной и задней возвратной локтевой, нижней локтевой коллатеральной и передней возвратной локтевой, нижней локтевой и верхней локтевой коллатеральными, нижней локтевой коллатеральной и средней коллатеральной, лучевой коллатеральной и возвратной лучевой, средней коллатеральной и возвратной межкостной (рис. 3).



Рис. 1. Анастомозы нижней локтевой коллатеральной артерии с передней возвратной локтевой, верхней локтевой коллатеральной и средней коллатеральной артериями в области правого локтевого сустава (снимок с анатомического стола)

Fig. 1. The anastomoses of the inferior ulnar collateral artery with the anterior ulnar recurrent, superior ulnar collateral, and middle collateral arteries in the area of the right elbow joint (screenshot from the anatomy table)



Рис. 2. Отхождение обеих возвратных локтевых артерий от локтевой артерии отдельными друг от друга ветвями (снимок с анатомического стола)

Fig. 2. Branching off both the ulnar recurrent arteries separately from each other (screenshot from the anatomy table)



Рис. 3. Артериальная сеть правого локтевого сустава с 6 анастомозами (снимок с анатомического стола)

Fig. 3. The arterial network of the right elbow joint with 6 anastomoses. (screenshot from the anatomy table)



Рис. 4. Продолжение глубокой артерии плеча в лучевую коллатеральную артерию и отсутствие средней коллатеральной артерии (снимок с анатомического стола)

Fig. 4. A continuation of the deep brachial artery into the radial collateral artery and absence of the middle collateral artery (screenshot from the anatomy table)



Рис. 5. Артериальная сеть правого локтевого сустава с 3 анастомозами (снимок с анатомического стола)  
Fig. 5. The arterial network of the right elbow joint with 3 anastomoses (screenshot from the anatomy table)

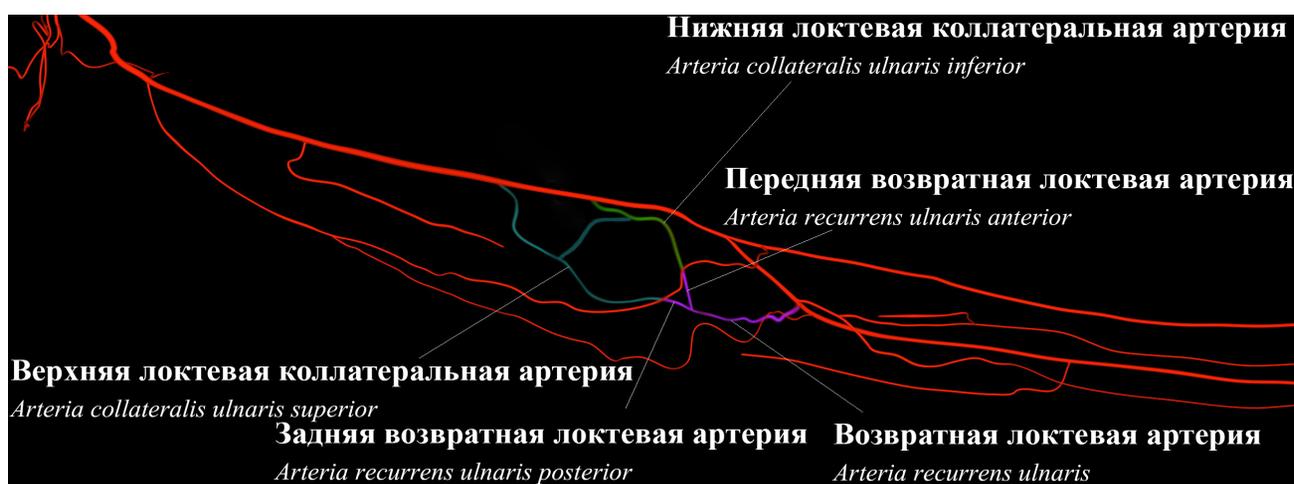


Рис. 6. Анастомозы верхней и нижней локтевых коллатеральных артерий  
Fig. 6. The anastomoses of the superior and inferior ulnar collateral arteries



Рис. 7. Отхождение возвратной межкостной артерии от локтевой артерии (снимок с анатомического стола)  
Fig. 7. Branching off the recurrent interosseous artery from the ulnar artery (screenshot from the anatomy table)

2. У трупa женщины европеоидной расы (*Caucasian female*):

2.1) глубокая артерия плеча не делится на среднюю и лучевую коллатеральные артерии, а продолжается в последнюю (рис. 4);

2.2) артериальная сеть локтевого сустава (*rete articulare cubiti*) состоит только из 3 анастомозов

между следующими артериями: верхней локтевой коллатеральной и задней возвратной локтевой, нижней локтевой коллатеральной и передней возвратной локтевой, лучевой коллатеральной и возвратной лучевой. Не обнаружен анастомоз между средней коллатеральной и возвратной межкостной артериями из-за их отсутствия (рис. 5);

2.3) передняя и задняя возвратные локтевые артерии не являются разветвлением общего ствола возвратной локтевой артерии, а также отходят от локтевой артерии отдельными друг от друга ветвями.

3. У трупа женщины монголоидной расы (*Asian female*):

3.1) верхняя локтевая коллатеральная артерия разделяется на 2 нисходящие ветви, одна из которых анастомозирует с задней возвратной локтевой артерией, а вторая образует анастомоз с нижней локтевой коллатеральной артерией. Нижняя локтевая коллатеральная артерия анастомозирует с передней возвратной локтевой артерией (рис. 6);

3.2) возвратная межкостная артерия отходит не от задней межкостной артерии, а от локтевой артерии (рис. 7);

3.3) наличие 5 анастомозов между следующими артериями: верхней локтевой коллатеральной и нижней локтевой коллатеральной, верхней локтевой коллатеральной и задней возвратной локтевой, нижней локтевой коллатеральной и передней возвратной локтевой, лучевой коллатеральной и возвратной лучевой, средней коллатеральной и возвратной межкостной (рис. 8);

3.4) возвратная локтевая артерия отходит от локтевой артерии и делится на переднюю и заднюю возвратные локтевые артерии (рис. 9).

4. У трупа мужчины монголоидной расы (*Asian male*):

4.1) нижняя локтевая коллатеральная артерия, отделившись от основного ствола плечевой артерии в нижней ее трети, в него же и открывається, недалеко от места разветвления на локтевую и лучевую артерии (рис. 10);

4.2) от локтевой артерии отходит только задняя возвратная локтевая артерия, которая анастомозирует с верхней локтевой коллатеральной артерией. Передняя возвратная локтевая артерия отсутствует (рис. 11);

4.3) артериальная сеть локтевого сустава (*rete articulare cubiti*) состоит из 4 анастомозов. Отсутствует анастомоз между нижней локтевой коллатеральной артерией и передней возвратной локтевой артерией из-за отсутствия последней (рис. 12).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение полученных данных артериальных сетей 2 европеоидов и 2 монголоидов выявило одну интересную особенность, связанную с началом возвратной локтевой артерии, которая у трупов монголоидной расы представлена одной ветвью (общим стволом с последующим делением на переднюю и заднюю или только задней возвратной локтевой). Передняя и задняя возвратные локтевые артерии у 2 европеоидов отходят от локтевой артерии отдельными друг от друга ветвями. Однако небольшое число наблюдений не позволяет связать данное наблюдение с расовой принадлежностью.

Сравнительный анализ различных литературных источников по анатомии человека позволяет утверждать, что одной из наиболее вариабельных систем является артериальная система с многообразными вариантами анастомозирования. В описании артериальной сети локтевого сустава (*rete articulare cubiti*) наиболее часто встречающимся вариантом является сеть, включающая в себя 4 анастомоза между артериями: верхней локтевой коллатеральной (из плечевой) и задней возвратной локтевой (из возвратной локтевой или локтевой), нижней локтевой коллатеральной (из плечевой) и передней возвратной локтевой (из возвратной локтевой или локтевой), лучевой коллатеральной (из глубокой артерии плеча) и возвратной лучевой (из лучевой), средней коллатеральной (из глубокой артерии плеча) и возвратной межкостной (из задней межкостной) [2, 3, 12]. Описаны и другие варианты образования анастомозов между артериями в окружности локтевого сустава. Среди них можно назвать следующие:

1) нижняя локтевая коллатеральная артерия делится на 2 нисходящие ветви, одна из которых анастомозирует с передней возвратной локтевой, а другая — с верхней локтевой коллатеральной [6];

2) нижняя локтевая коллатеральная артерия делится на 2 нисходящие ветви, одна из которых анастомозирует с передней возвратной локтевой, а другая делится на 2 ствола. Первый ствол анастомозирует с верхней локтевой коллатеральной артерией, а второй снова делится на две ветви, образующие анастомозы с лучевой и средней коллатеральными артериями [7];

3) нижняя локтевая коллатеральная артерия делится на 2 нисходящие ветви. Одна ветвь формирует анастомоз с передней возвратной локтевой артерией, а другая, после повторного деления на 2 ствола, образует анастомозы с лучевой и средней коллатеральными артериями [5];

4) в свою очередь, нижняя локтевая коллатеральная артерия также делится на 2 нисходящие ветви. Одна ветвь образует анастомоз с задней возвратной локтевой артерией, а другая — с нижней локтевой коллатеральной. В свою очередь, нижняя коллатеральная артерия также делится на 2 нисходящие ветви, анастомозирующие с передней возвратной локтевой и повторно с верхней локтевой коллатеральной [4];

5) глубокая артерия плеча, которая распадается на среднюю и лучевую коллатеральные артерии, в 30 % случаев может отсутствовать [12];

6) передняя и задняя возвратные локтевые артерии отходят от локтевой артерии [3];

7) возвратная локтевая артерия, отделившись от локтевой, делится на переднюю и заднюю возвратные локтевые артерии [2, 12];

8) возвратная межкостная артерия может отходить от ствола общей межкостной артерии [6].

Следует отметить, что каждый автор, как правило, предлагает только один вариант формирования артериальной сети локтевого сустава. Сравнение

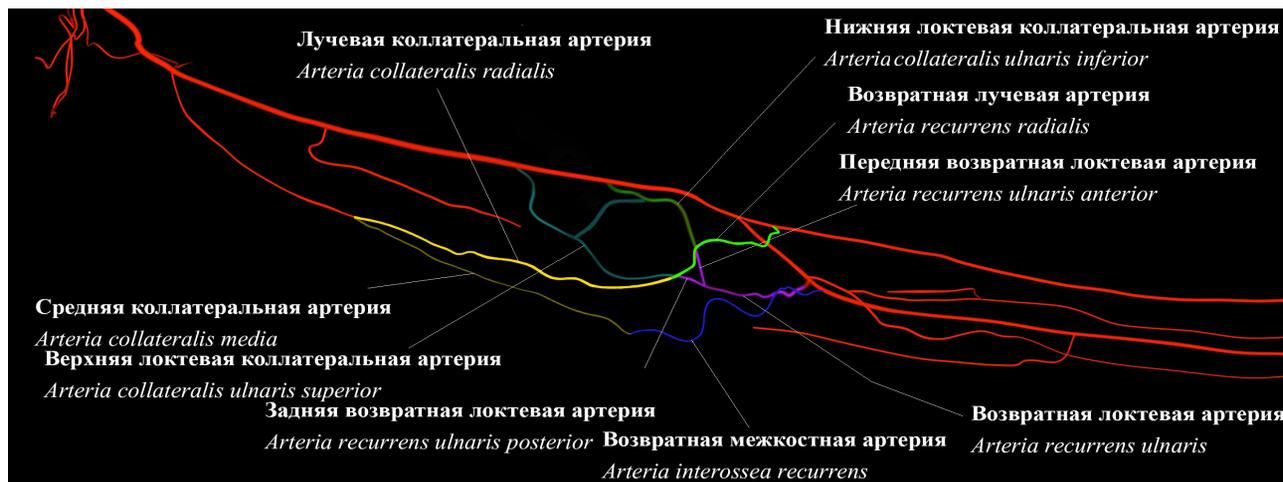


Рис. 8. Артериальная сеть правого локтевого сустава с 5 анастомозами (снимок с анатомического стола)  
 Fig. 8. The arterial network of the right elbow joint with 5 anastomoses (screenshot from the anatomy table)

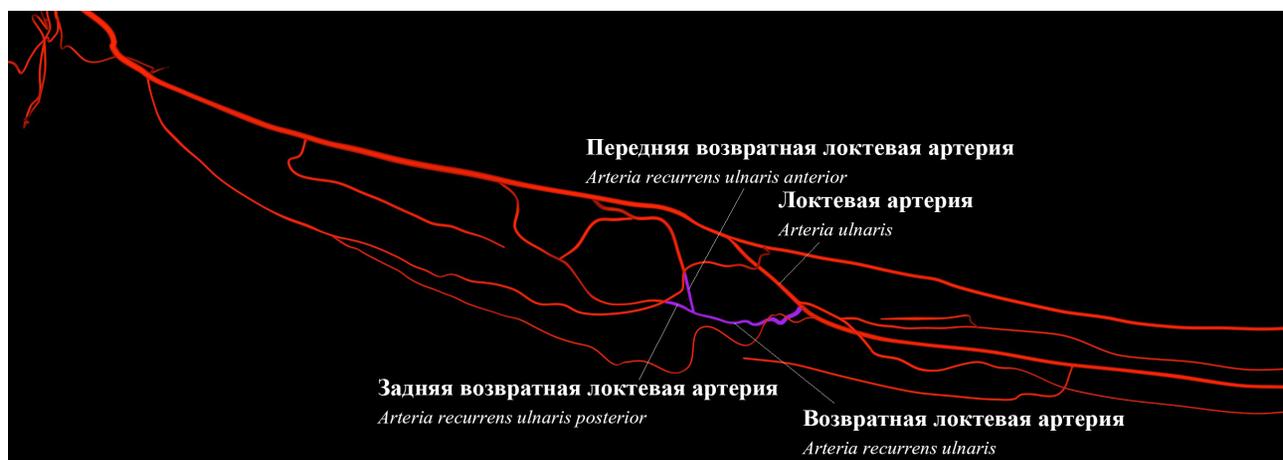


Рис. 9. Отхождение возвратной локтевой артерии от локтевой артерии с последующим делением на 2 ветви (снимок с анатомического стола)  
 Fig. 9. Branching off the ulnar recurrent artery from the ulnar artery with subsequent division into 2 branches (screenshot from the anatomy table)



Рис. 10. Анастомоз нижней локтевой коллатеральной артерии с плечевой артерией в области правого локтевого сустава (снимок с анатомического стола)  
 Fig. 10. The anastomosis of the inferior ulnar collateral artery with the brachial artery in the area of the right elbow joint (screenshot from the anatomy table)

отечественных и зарубежных источников позволяет выявить определенные разночтения в описаниях строения сосудистой системы области локтевого сустава. Например, возвратная локтевая артерия описывается отечественными учеными как артерия, отходящая одним стволом от локтевой

артерии с последующим делением на переднюю и заднюю. Зарубежными авторами отмечается отхождение двух артерий (передней и задней) сразу от локтевой артерии. Из 4 исследуемых трупов только в одном случае (монголоидная женщина) встретился вариант, описанный отечественной

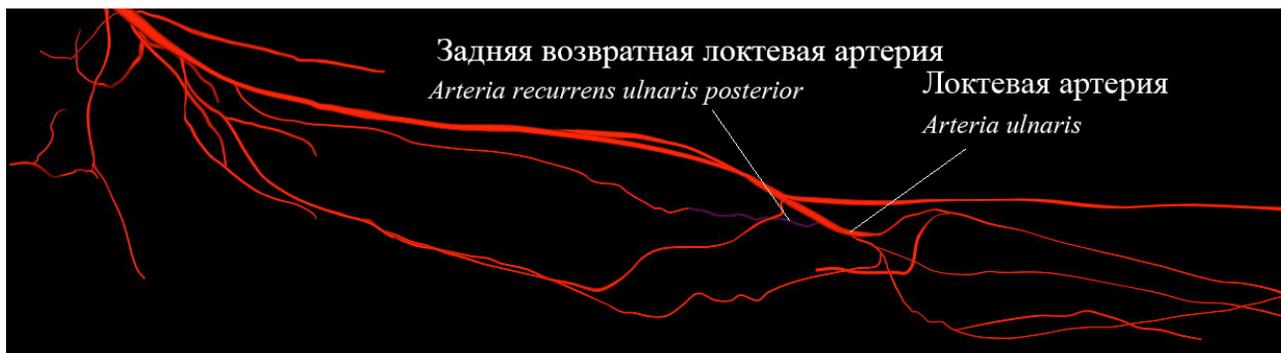


Рис. 11. Отхождение задней возвратной локтевой артерии от ствола локтевой артерии (снимок с анатомического стола)  
 Fig. 11. Branching off the ulnar recurrent artery from the trunk of the ulnar artery (screenshot from the anatomy table)

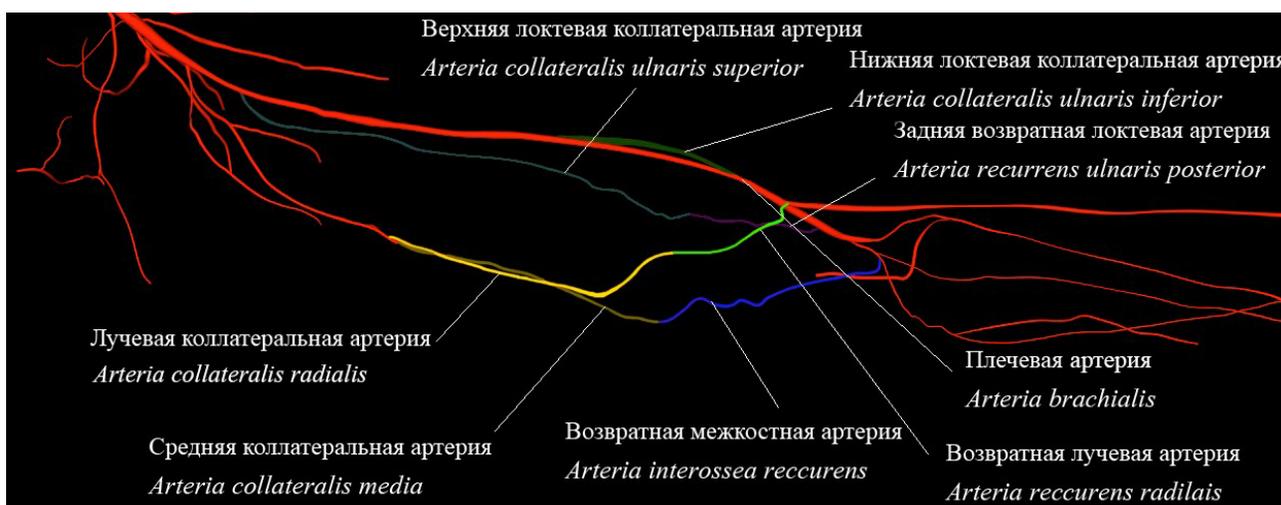


Рис. 12. Артериальная сеть правого локтевого сустава с 4 анастомозами (снимок с анатомического стола)  
 Fig. 12. The arterial network of the right elbow joint with 4 anastomoses (screenshot from the anatomy table)

анатомической школой. Другой пример — это начало возвратной межкостной артерии, которое, согласно данным анатомов из России, обозначается на задней межкостной артерии, между тем анатом из Индии Р. Коши указывает и общую межкостную артерию, от которой может отходить возвратная межкостная артерия. У 3 исследуемых трупов отмечался вариант, описанный отечественными анатомами, и у 1 (монголоидная женщина) артерия начиналась от ствола локтевой артерии. Кроме этого, российские анатомы описывают только 4 варианта анастомозов, образующихся в области локтевого сустава, тогда как, по данным зарубежных источников, их число может достигать до 7.

Таким образом, сравнение артериальных сетей 4 трупов с представленными в фундаментальных литературных источниках данными позволяет утверждать, что, наряду с классически описанными чертами, каждый случай имеет свои индивидуальные особенности.

## ВЫВОДЫ

1. Число анастомозов, образующих артериальную сеть локтевого сустава, может варьироваться от 3 до 6.

2. Кроме 4 традиционно описываемых анастомозов между артериями локтевого сустава (лучевая collateralная и возвратная лучевая, средняя collateralная и возвратная межкостная, верхняя локтевая collateralная и задняя возвратная локтевая, нижняя локтевая collateralная и передняя возвратная локтевая), в формировании *rete articulare cubiti* могут принимать участие соустья между артериями: верхней и нижней локтевыми collateralными, нижней локтевой collateralной и средней collateralной, нижней локтевой collateralной и плечевой.

3. Встречается присутствие 2 анастомозов между верхней и нижней локтевыми collateralными артериями.

4. Отдельные артерии, такие как глубокая артерия плеча, средняя collateralная и возвратная межкостная артерии, могут отсутствовать.

5. Возможно несколько вариантов отхождения возвратной локтевой артерии от локтевой артерии: общим стволом с последующим делением на переднюю и заднюю ветви, сразу двумя отдельными ветвями (передней и задней) и только одной задней ветвью.

6. Возвратная межкостная артерия может отходить не только от задней межкостной артерии, но и от общей межкостной и локтевой артерий.

7. Полученные данные, выявившие индивидуальные особенности артериальных сетей локтевого сустава, следует учитывать в процессе обучения студентов медицинских вузов и при выполнении оперативного вмешательства в этой области.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Привес М. Г. Методы консервирования анатомических препаратов. – Л.: Медгиз, 1956.
2. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека. – Т. 2. – М.: Медицина, 1973.
3. Chaurashia's B. D. Human Anatomy: Regional and Applied. Dissection and Clinical. – Vol. 1: Upper Limb. Thorax. – 7th ed. – New Delhi: CBS Publishers and Distribution Pvt. Ltd., 2016.
4. Carola R., Harley J. P., Noback C. R. Human Anatomy. – New York: McGraw – Hill, INC, 1992.
5. Drake R. L., Vogl A. W., Mitchel A. W. M. Gray's Anatomy for Students. – 3rd ed. – Livingston: Churchill, 2014.
6. Koshi R. Cunningham's Manual of Practical Anatomy. – Vol. 1. Upper and Lower Limbs. – 16th ed. – Oxford: University Press, 2017.

#### Информация об авторе

Мурашов Олег Васильевич, старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины и биохимии, медицинский факультет, Псковский государственный университет (г. Псков, Россия), ORCID: 0000-0003-0821-847X.

#### Information about author

Murashov Oleg V., Senior Lecturer of the Department of Fundamental Medicine and Biochemistry, Medical Faculty, Pskov State University (Pskov, Russia), ORCID: 0000-0003-0821-847X.

7. Martini F. H., Timmons M. J., Tallitsch R. B. Human Anatomy. – 7th ed. – New York; Philadelphia: Benjamin Comming. Pearson, 2015.

8. Netter F. H. Atlas of Human Anatomy. – 7th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.

9. Салимгереева Б. Ж., Алмыбаев Ы. А., Ерментаева Ж. М. и др. Проблемы обучения анатомии // Проблемы науки. – 2018. – Т. 10, № 34. – С. 63–68.

10. Алексеева Н. Т., Сerezhenko Н. П., Глухов А. А. Информационные технологии в процессе обучения студентов на кафедре анатомии человека // Фундам. исслед. – 2014. – Т. 4. – С. 13–16.

11. Preim B. Visualization in Medicine. Theory, Algorithms and Applications. – San Francisco: Morgan Kaufmann Publishers Inc., 2007.

12. Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И. Анатомия человека. – 12-е изд. – СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2014.

#### REFERENCES

1. Prives M. G. Methods of preservation of anatomical preparations. Leningrad, Medgiz, 1956. (In Russ.).
2. Sinelnikov R. D. Atlas of human anatomy. Vol. 2. Moscow, Meditsina, 1973. (In Russ.).
3. Chaurashia's B. D. Human Anatomy: Regional and Applied. Dissection and Clinical. Vol. I: Upper Limb. Thorax. 7th ed. New Delhi, CBS Publishers and Distribution Pvt. Ltd., 2016.
4. Carola R., Harley J. P., Noback C. R. Human Anatomy. New York, McGraw – Hill, INC, 1992.
5. Drake R. L., Vogl A. W., Mitchel A. W. M. Gray's Anatomy for Students. 3rd ed. Livingston, Churchill, 2014.
6. Koshi R. Cunningham's Manual of Practical Anatomy. Vol. 1: Upper and Lower Limbs. 16th ed. Oxford, University Press, 2017.
7. Martini F. H., Timmons M. J., Tallitsch R. B. Human Anatomy. 7th ed. New York, Philadelphia, Benjamin Comming. Pearson, 2015.
8. Netter F. H. Atlas of Human Anatomy. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.
9. Salimgereeva B. Zh., Almybaev Y. A., Ermentaeva Zh. M., Kokchetaeva I. Z. Faxradiev I. R., Li S. V. Problems of teaching anatomy. Problemy nauki. 2018;10(34):63–68. (In Russ.).
10. Alexeeva N. T., Serezhenko N. P., Gluchov A. A. Information technology in the learning process of students at the department of human anatomy. Fundamental research. 2014;4:13–16. (In Russ.).
11. Preim B. Visualization in Medicine. Theory, Algorithms and Applications. San Francisco, Morgan Kaufmann Publishers Inc., 2007.
12. Prives M. G., Lysenkov N. K., Bushkovich V. I. 12th ed. Human anatomy. SPb., SPb.MAPE, 2014. (In Russ.).



© CC BY Коллектив авторов, 2020  
УДК 616-08.851-036.8:577.174.52:612.42  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-45-56

М. Н. Грунина<sup>1\*</sup>, А. М. Заботина<sup>1,2</sup>, А. С. Журавлев<sup>1</sup>, М. М. Пчелина<sup>2</sup>, Е. В. Волкова<sup>2</sup>,  
Р. Ф. Насырова<sup>3</sup>, А. Е. Тараскина<sup>1-3</sup>, Е. М. Крупицкий<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», г. Гатчина, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЦЕПТОР ДОФАМИНА D2 (*DRD2*) ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК БИОМАРКЕР ПРОГНОЗА АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 02.10.19 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### Резюме

**Введение.** Несмотря на эволюцию антипсихотических препаратов, проблема эффективности и безопасности терапии расстройств шизофренического спектра и коморбидных с ними состояний стоит очень остро. Ген рецептора дофамина D2 (*DRD2*) — один из объектов современных фармакогенетических исследований в психиатрии.

**Цель исследования** — определение биомаркеров прогноза антипсихотической терапии на основе молекулярно-генетических характеристик гена *DRD2* в лимфоцитах периферической крови (уровня мРНК и генетических вариантов — 141C Ins/Del).

**Методы и материалы.** В исследование включены 112 пациентов с психическими патологиями: 61 — с диагнозом «Расстройство шизофренического спектра», 51 — с коморбидным течением расстройства шизофренического спектра и синдрома алкогольной зависимости и 112 лиц контрольной группы. Психометрическую оценку проводили на основании шкалы PANSS. Материалом служили лимфоциты периферической крови (ЛПК). Уровень мРНК гена *DRD2* определяли методом ПЦР в реальном времени с использованием зонда TaqMan. Генотипирование — 141C Ins/Del — методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

**Результаты.** Генетические варианты — 141C Ins/Del *DRD2* не ассоциированы с риском развития психических патологий и уровнем мРНК гена *DRD2* в ЛПК. Экспрессия гена *DRD2* у лиц контрольной группы и психически больных не различалась ( $p=0,194$ ). Несмотря на улучшение психического состояния у всех пациентов, включенных в исследование, изучаемые показатели *DRD2* не оказывали влияния ни на симптоматику психических патологий, ни на нормализацию статуса пациентов на фоне антипсихотической терапии. Генетический вариант Ins/Ins — 141C Ins/Del статистически значимо ассоциировался с увеличением массы тела более 7 % на 28-й день терапии антипсихотиками.

**Выводы.** Генетический вариант Ins/Ins — 141C Ins/Del может быть рассмотрен в качестве биомаркера прогноза антипсихотик-индуцированного набора массы тела.

**Ключевые слова:** ген *DRD2*, уровень мРНК, — 141C Ins/Del, расстройства шизофренического спектра, коморбидность, синдром алкогольной зависимости, антипсихотические препараты, лимфоциты периферической крови, антипсихотик-индуцированный набор веса

**Для цитирования:** Грунина М. Н., Заботина А. М., Журавлев А. С., Пчелина М. М., Волкова Е. В., Насырова Р. Ф., Тараскина А. Е., Крупицкий Е. М. Рецептор дофамина D2 (*DRD2*) лимфоцитов периферической крови как биомаркер прогноза антипсихотической терапии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(1):45–56. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-45-56.

\* Автор для связи: Мария Николаевна Грунина, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1. E-mail: by2306@mail.ru.

Mariya N. Grunina<sup>1\*</sup>, Anna M. Zabolina<sup>1,2</sup>, Alexander S. Zhuravlev<sup>1</sup>, Mariya M. Pchelina<sup>2</sup>, Evgeniya V. Volkova<sup>2</sup>, Regina F. Nasyrova<sup>3</sup>, Anastasiya E. Taraskina<sup>1-3</sup>, Evgeny M. Krupitsky<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Kurchatov Institute, Gatchina, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

## DOPAMINE RECEPTOR D2 (*DRD2*) IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AS BIOMARKER OF RESPONSE TO ANTIPSYCHOTIC MEDICATION

Received 02.10.19; accepted 18.03.20

**Introduction.** Despite the evolution of antipsychotic drugs, the problem of the therapy effectiveness and safety of schizophrenia spectrum disorders and comorbid conditions is very acute. The dopamine receptor D2 gene (*DRD2*) is one of the key targets of modern pharmacogenetic studies of mental disorders.

The **objective** of the study was to analyze the *DRD2* mRNA level in peripheral blood lymphocytes and to identify genetic variations of –141C Ins/Del as potential biomarkers for antipsychotic therapy prognosis.

**Methods and materials.** The study included 112 patients with mental disorders: 61 – with a diagnosis of schizophrenia spectrum disorder, 51 – with a comorbid disease course with alcohol dependence syndrome, and 112 people as a control group. Psychometric evaluation was carried out using PANSS scale. The material was peripheral blood lymphocytes (PBLs). The *DRD2* mRNA level was determined by real-time polymerase chain reaction with TaqMan probe. Genotyping –141C Ins/Del was performed by the restriction fragment length polymorphism assay.

**Results.** –141C Ins/Del *DRD2* genetic variations are not associated with a risk of mental disorder development, and they did not affect the *DRD2* mRNA level in PBLs. There were no significant differences in the gene expression of *DRD2* in the control group and patients ( $p=0.194$ ). Despite the improvement of the mental state in all patients included in the study, the studied *DRD2* parameters did not affect either the mental disorder symptoms or the normalization of the patient status against the background of antipsychotic therapy. Ins/Ins genetic variation of –141C Ins/Del was significantly associated with an increase weight gain of more than 7 % on the 28th day of antipsychotic therapy.

**Conclusion.** Ins/Ins genetic variation of –141C Ins/Del can be considered as a biomarker for the prognosis of antipsychotic-induced weight gain.

**Keywords:** *DRD2* gene, mRNA levels, –141C Ins/Del, schizophrenia spectrum disorders, comorbidity, alcohol dependence syndrome, antipsychotic drugs, peripheral blood lymphocytes, antipsychotic-induced weight gain

**For citation:** Grunina M. N., Zabolina A. M., Zhuravlev A. S., Pchelina M. M., Volkova E. V., Nasyrova R. F., Taraskina A. E., Krupitsky E. M. Dopamine receptor D2 (*DRD2*) in peripheral blood lymphocytes as biomarker of response to antipsychotic medication. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):45–56. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-45-56.

\* **Corresponding author:** Mariya N. Grunina, NRC «Kurchatov Institute» – PNPI, 1, mkr. Orlova roshcha, Gatchina, Leningradskaya Oblast, 188300, Russia. E-mail: by2306@mail.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Расстройства шизофренического спектра (РШС) – комплекс полигенных патологий, характеризующихся глубоким нарушением психического здоровья [1, 2]. Понимание патофизиологии психических расстройств в настоящее время отстает от других областей медицины: диагноз строится на поведенческой, симптоматической характеристике пациента. Несмотря на то, что риск развития и прогноз фармакотерапии РШС – высоконаследуемые признаки, в настоящее время, приблизительно, только 7 % фенотипических особенностей психозов имеет генетически доказанную базу [3]. Определение генетических факторов риска развития шизофрении и антипсихотик-индуцированных негативных побочных эффектов осложняется неясной этиологией, неполной пенетрантностью и полигенностью наследования. Наибольшую актуальность в психиатрии приобретает персонализация фармакотерапии, так как примерно для трети психически больных назначенное лечение оказывается неэффективным или имеет негативные побочные эффекты, что приводит к социальной стигматизации пациента и зачастую к отказу от терапии [4].

На протяжении 50 лет доминирующей гипотезой патогенеза РШС является дофаминергическая, построенная А. Карлсоном и М. Линквистом на симптоматическом действии галоперидола – блокировании дофаминовых рецепторов [5]. Современная интерпретация гипотезы предполагает, что у больных с РШС происходит гиперактивация дофаминовой нейротрансмиссии в мезолимбических областях мозга, приводящая к формированию продуктивных симптомов заболевания – навязчивого состояния, галлюцинаций и бреда. Кроме того, следует отметить, что все применяемые в настоящее время антипсихотические средства имеют в той или иной степени (в зависимости от поколения препарата) аффинитет к рецепторам дофамина.

Вследствие невозможности свободного изучения тканей мозга, необходим поиск периферических биомаркеров развития психических расстройств и контроля фармакологической терапии [6]. Лимфоциты периферической крови (ЛПК) несут на своей мембране рецепторы биогенных аминов, в том числе дофаминовые рецепторы [7–9]. Было показано, что нарушение экспрессии в клетках иммунной системы ассоциировано

с патогенезом психических расстройств независимо от дисфункции генов в тканях головного мозга [10, 11]. Кроме того, фармакологическое действие антипсихотических препаратов распространяется как на нейроны центральной нервной системы (ЦНС), так и на клетки кровеносного русла [12]. Антипсихотик-индуцированные метаболические перестройки ассоциированы с дисфункциями аминергических рецепторов на ЛПК и нарушениями метаболизма в периферических адипозных тканях [13]. Таким образом, ЛПК представляют собой удобный материал для изучения предикторов развития РШС и прогноза антипсихотической терапии.

За последнее десятилетие внедрение полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) в изучение патогенеза нейродегенеративных и психических патологий позволило определить множественные геномные регионы, гены и однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), ассоциированные с повышенным риском развития заболеваний и ответом на проводимую терапию. Предполагают, что ответ пациента на антипсихотическую терапию определяется ОНП генов, кодирующих «молекулярные мишени» фармакологических препаратов. Среди ключевых генетических предикторов прогноза антипсихотической терапии выделяют гены, белки которых участвуют в дофаминергической передаче сигнала, в первую очередь, опосредованной рецепторами дофамина D2 (*DRD2*) [14]. Однако следует отметить, что, приблизительно, 93 % идентифицированных GWAS-вариантов расположено вне кодирующих регионов генома. Например, среди 108 локусов, ассоциированных с шизофренией [15], только 11 объяснены изменениями в белок-кодирующей области. Поэтому современные исследователи уделяют наибольшее внимание генетическим вариантам, влияющим на регуляцию генов и последующую трансляцию белка [16, 17]. Кроме того, в персонализацию терапии может вносить вклад определение индивидуально-фенотипа, характеризующегося межлическими различиями в экспрессии гена (в уровне мРНК) [6, 18, 19].

*DRD2* — один из объектов современных фармакогенетических исследований антипсихотических препаратов. —141C Ins/Del — инсерция/делеция цитозина (C) в позиции —141 5' промоторного региона — функциональный полиморфизм, влияющий на экспрессию гена (делеция нуклеотида приводит к уменьшению транскрипции в среднем на 68 %). Однако в настоящее время получены противоречивые данные об ассоциации ответа пациента на фармакологическую терапию с аллельными вариантами —141C Ins/Del [20].

**Цель** исследования состояла в определении биомаркеров прогноза антипсихотической терапии на основе молекулярно-генетических характеристик гена *DRD2* в лимфоцитах периферической

крови (уровня мРНК и генетических вариантов —141C Ins/Del). Таким образом, нами изучено распределение генетических вариантов —141C Ins/Del у пациентов с психическими расстройствами и в контрольной группе, а также определен уровень мРНК гена *DRD2* в ЛПК до начала и на 28-й день терапии Галоперидолом или Оланзапином.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включены 112 пациентов мужского пола европеоидной расы с психическими патологиями: 61 пациент — с установленным диагнозом «Расстройство шизофренического спектра» одной из рубрик (F2 МКБ-10), 51 пациент — с коморбидным течением РШС и синдрома алкогольной зависимости (CA3) (F.20.0 + F.10.2). Возраст психически больных составлял от 18 до 55 лет (средний возраст —  $(28 \pm 7)$  года). Пациенты, включенные в исследование, имели первый психотический эпизод (ранее не получали психотическую терапию) в актуальном психическом состоянии или были нон-комплаентны не менее 3 месяцев и в период обследования находились на стационарном лечении.

Пациенты с психическими расстройствами путем рандомизации были разделены на две группы: в 1-й назначали в режиме монотерапии антипсихотик второго поколения — Оланзапин ( $n = 56$ ), во 2-й группе — антипсихотик первого поколения — Галоперидол ( $n = 56$ ). Суточная доза Оланзапина составляла  $(18,5 \pm 3,9)$  мг/день, Галоперидола —  $(19,8 \pm 5,6)$  мг/день.

Пациенты между группами по препарату были сопоставимы по антропометрическим и клиническим характеристикам. Психометрическую оценку состояния психически больных проводили с использованием стандартизированной шкалы оценки позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) и ее подшкал, характеризующих позитивные нарушения, негативные нарушения, общепсихотические симптомы, симптомы подшкалы «Тревога/депрессия» [21].

В контрольную группу вошли 112 здоровых мужчин, возраст которых составлял от 18 до 60 лет (средний возраст —  $(31 \pm 8,5)$  года), той же этнической принадлежности, не состоящие на учете у психиатра, отрицающие прием в анамнезе антипсихотических препаратов и злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем и т. п.).

Для изучения эффективности проводимой фармакотерапии (оценки клинического ответа), изучения динамики уровня экспрессии гена *DRD2* забор крови у пациентов и их психометрическое обследование проводили в двух точках: до начала терапии и через 4 недели ( $(28 \pm 2)$  дня) от начала приема назначенного препарата.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь (10 мл), забранная

Таблица 1

## Структура праймеров и зондов, используемых в работе

Table 1

## The structure of the primers and probes used in the study

Название	Последовательность (5'-3')
<i>DRD2</i> For	CTGCTCATCGCTGTCATCGT
<i>DRD2</i> Rev	CTCGCGGGACACAGCC
<i>DRD2</i> Proba	FAM-TCGGCAACGTGCTGGTGTGCA – RTQ1
<i>ACTB</i> For	TCACCGAGCGCGGCT
<i>ACTB</i> Rev	TAATGTCACGCACGATTTCCC
<i>ACTB</i> Proba	ROX-CAGCTTACCACCACGGCCGA-RTQ2
<i>GAPDH</i> For	GGAAGCTCACTGGCATGGC
<i>GAPDH</i> Rev	TAGACGGCAGGTCAGGTCCA
<i>GAPDH</i> Proba	HEX-CCCCACTGCCAACGTGTCAGTG- BHQ1
– 141C Ins/Del For	GACCCAGCCTGCAATCAC
– 141C Ins/Del Rev	AGGAGCTGTACCTCCTCGG

Таблица 2

Распределение генотипов полиморфизма промоторного региона *DRD2* –141C Ins/Del у пациентов с психическими расстройствами и лиц контрольной группы

Table 2

Genotype distributions of *DRD2* promoter region polymorphism –141C Ins/Del from patients with mental disorders and control group

Генетический вариант <i>DRD2</i>	Генотипы	Пациенты с психическими расстройствами		Контрольная группа (n = 112)	Статистика
		РШС (n = 61)	коморбидное течение РШС и САЗ (n = 51)		
rs1799732-141C Ins/Del	Ins Ins n (частота)	50 (0,82)	36 (0,705)	96 (0,86)	$\chi^2 = 1,992^1$ , p = 0,369 $\chi^2 = 5,556^2$ , p = 0,062
	Ins Del n (частота)	11 (0,18)	14 (0,275)	14 (0,12)	
	Del Del n (частота)	0 (0,00)	1 (0,02)	2 (0,02)	

<sup>1</sup> – расстройства шизофренического спектра vs контроль; <sup>2</sup> – коморбидное течение РШС и САЗ vs контроль.

в вакуумные пробирки с 0,5М ЭДТА (рН 8,0) в качестве антикоагулянта.

ЛПК получали в ходе центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Paque PLUS (d = 1,077; GE Healthcare Life Sciences). Тотальную мРНК выделяли сорбентно-колоночным методом (набор RNeasy Mini Kit, QIAGEN, Германия). кДНК получали методом обратной транскрипции с использованием набора Reverd Aid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США). Выделение геномной ДНК проводили с помощью фенольно-хлороформной экстракции.

Определение уровня мРНК гена *DRD2* проводили с использованием флюорогенного зонда TaqMan и праймерами (синтезированными в компании «Синтол», Москва), размещенными через интрон, обеспечивающими селективную амплификацию кДНК, исключая геномную ДНК. В качестве эндогенного контроля использовали *ACTB* и *GAPDH*. Реакцию каждого образца осуществляли в 3 повторах в 50 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl (рН 8,8), 16,6 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

0,1 % Тритон X-100, 2,0 мМ MgCl<sub>2</sub> (Thermo Scientific, США), 2,5 мМ каждого dNTP (Thermo Scientific, США), по 15 пМ праймеров и 25 пМ зонда, 5 ед. акт. термостабильной Taq ДНК-полимеразы («Биосан», Россия) и 1 мкг кДНК в качестве матрицы. В табл. 1 приведена последовательность праймеров и зондов, использованных в работе. ПЦР-амплификацию анализируемых образцов проводили в 96-луночных планшетах. После первоначальной денатурации при 95 °С в течение 5 мин проводили 40 циклов в следующем температурно-временном режиме: плавление 95 °С – 10 с, отжиг 60 °С – 20 с, синтез 72 °С – 10 с. После завершения 40 циклов амплификации проводили заключительный синтез при 72 °С в течение 5 мин. Оценку относительного уровня мРНК гена проводили с использованием метода относительных измерений 2 – ΔΔCt.

Для идентификации генетических вариантов –141C Ins/Del (rs1799732) гена *DRD2* использовали амплификацию соответствующего участка гена методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом (анализ полиморфизма длины

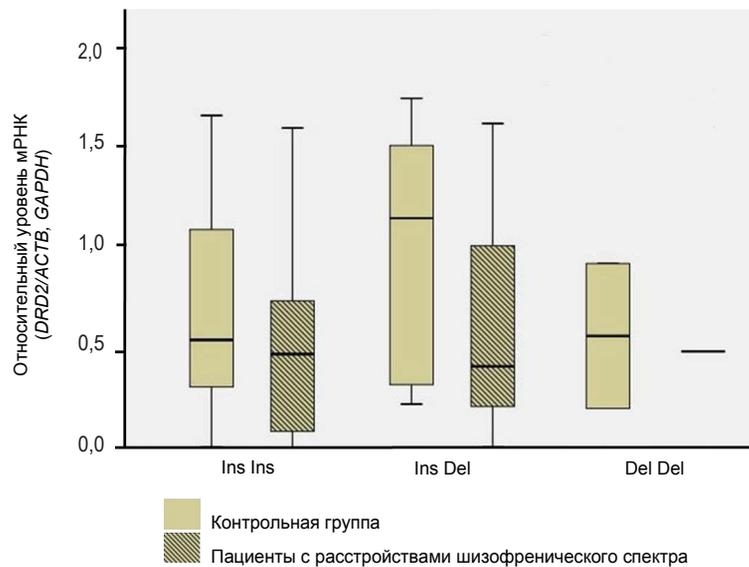


Рис. 1. Относительный уровень экспрессии гена *DRD2* в лимфоцитах периферической крови у лиц контрольной группы и пациентов с психическими патологиями в зависимости от генетического варианта – 141C Ins/Del (rs1799732)

Fig. 1. Relative level of *DRD2* gene expression in peripheral blood lymphocytes from control group and patients with mental disorders depending on the genetic variant – 141C Ins/Del (rs1799732)

рестрикционных фрагментов (ПДРФ)). В качестве матрицы реакции использовали 25 нг геномной ДНК. Амплификацию проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 0,1 % Тритон X-100, соответствующую концентрацию  $\text{MgCl}_2$  (*Thermo Scientific*, США), 2,5 мМ каждого dNTP (*Thermo Scientific*, США), по 25 пМ праймеров («Синтол», Россия) (структура приведена в табл. 1), 1 ед. акт. термостабильной Taq ДНК-полимеразы («Биосан», Россия). Условия амплификации: начальная денатурация – 3 мин при 95 °С; 36 циклов по 30 с при 95 °С – 30 с, 30 с при температуре отжига 57 °С, 30 с при 72 °С; заключительный синтез при 72 °С в течение 5 мин.

Эндонуклеазное расщепление 5 мкл ПЦР-продукта проводили с использованием 5 ед. акт. фермента рестрикции рестриктазы Bst NI (прототип MvaI) (*Thermo Scientific*, США) при 37 °С в течение 3 ч в однократном буфере Tango (*Thermo Scientific*, США). Анализ ПДРФ проводили путем электрофоретического разделения в 6 %-м полиакриламидном геле в присутствии маркера молекулярной массы (*Thermo Scientific*, США) с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программы «SPSS», версия 22.0 (*IBM*, USA). Определение соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в изучаемых группах проводили с помощью точного теста Фишера ( $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ). Сравнение распределения генотипов между группами выполняли с использованием критерия  $\chi^2$ . Сравнение уровня

экспрессии и показателей шкалы PANSS между изучаемыми группами проводили при помощи непараметрических критериев Манна – Уитни и критерия Краскала – Уоллиса для независимых выборок. Уровень значимости для всех использованных критериев –  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Lq+Hq).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вовлечение дофаминергической системы в патогенез шизофрении подтверждается ассоциациями данного заболевания с полиморфными вариантами генов, кодирующими белки нейротрансмиссии дофамина. Интерес исследователей к генетическим вариантам *DRD2* обусловлен высоким аффинитетом рецептора дофамина D2 к антипсихотическим препаратам и сцеплением локуса хромосомы 11q, где расположен *DRD2* (11q22-q23), с развитием шизофрении [22].

В нашем исследовании распределение генотипов –141C Ins/Del гена *DRD2* (rs1799732) в изучаемых группах (пациенты с РШС, пациенты с коморбидным течением РШС и САЗ и контрольная группа) соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Несмотря на то, что статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов между группами психически больных и группой контроля обнаружено не было, у пациентов с коморбидным течением РШС и САЗ при сравнении со здоровыми донорами наблюдалась тенденция к увеличению частоты минорного аллеля – 141DelC (табл. 2).

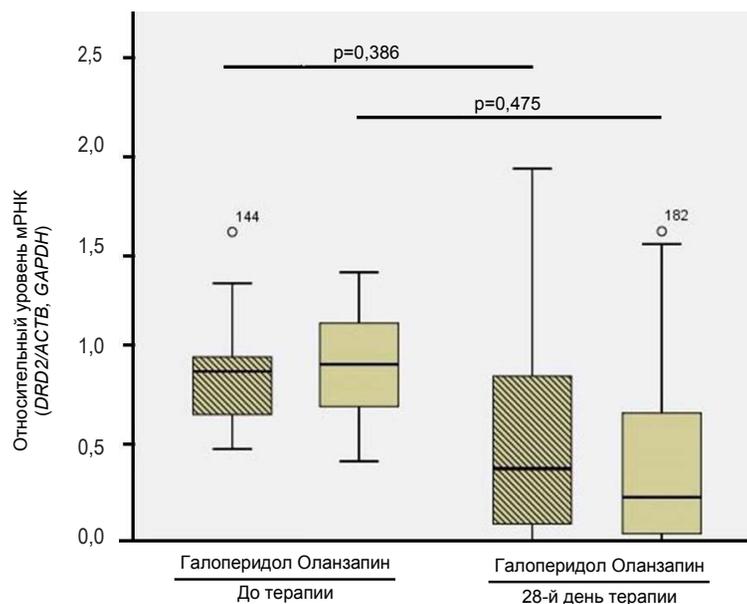


Рис. 2. Относительный уровень экспрессии гена *DRD2* в лимфоцитах периферической крови у пациентов с психическими патологиями на фоне антипсихотической терапии

Fig. 2. Relative level of *DRD2* gene expression in peripheral blood lymphocytes from patients with mental disorders during antipsychotic administration

Т. Arinami et al. (1997) [23] первыми изучили роль –141C Ins/Del *DRD2* в патогенезе шизофрении, показав ассоциацию развития психической патологии с мажорной аллелью –141InsC [23]. Однако в последующих исследованиях на различных этнических группах были получены противоречивые результаты, некоторые из которых подтверждали связь формирования заболевания с альтернативной аллелью [24]. В настоящее время большинство исследователей пришли к заключению, что риск развития РШС, ассоциированный с генетическими вариантами –141C Ins/Del, незначителен, зависим от этнического контекста и от конкретного типа психического расстройства [25].

При этом определено доказано функциональное значение –141C Ins/Del: *in vitro* клеточные линии, трансфектированные –141InsC и –141DelC, проявляли различную люциферазную активность [23]; *in vivo* методом ПЭТ-визуализации показано, что плотность D<sub>2</sub>-рецепторов дофамина в стриатуме у здоровых доноров (не подвергавшихся антипсихотической терапии) напрямую зависит от генотипа данного полиморфного варианта. Но влияние –141C Ins/Del на экспрессию гена *DRD2* *in vivo* в различных тканях (клетках) человека ранее не изучалось. В ходе нашей работы мы оценили относительный уровень мРНК *DRD2* в ЛПК у пациентов в зависимости от генетических вариантов –141C Ins/Del (рис. 1).

Критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок не показал значимых различий между генотипами: у лиц контрольной группы показатель числа мРНК *DRD2* при мажорном гомозиготном варианте –141InsC составил 0,56 (0,30±1,24), в случае

гетерозиготы – 1,16 (0,30±1,60), при минорном гомозиготном варианте –141DelC – 0,56 (0,20±0,56) ( $p = 0,593$ ); у пациентов с психическими патологиями (до терапии) – соответственно 0,60 (0,11±0,94), 0,51 (0,26±1,27) и 0,60 ( $p = 0,657$ ). Также относительный уровень экспрессии гена *DRD2* между группами сравнения (контроль vs пациенты до терапии) статистически не различался ( $p = 0,194$ ).

В настоящее время уровень мРНК *DRD2* в ЛПК активно изучается как молекулярный маркер нейродеструктивных изменений, связанных с шизофренией. Вопреки противоречивым результатам [18, 19], полученным разными исследовательскими группами, показано, что повышенная экспрессия в ЛПК может быть ассоциирована с различными формами РШС [26, 27]. На валидированной животной модели изучения шизофрении (неонатальная резекция вентрального гиппокампа) показано, что уровень мРНК *DRD2* в ЛПК лучше отражает поведенческие и нейрохимические изменения, связанные с заболеванием, чем экспрессия этого же гена в различных областях головного мозга [28]. Таким образом, изменения в уровне мРНК *DRD2* в ЛПК у психически больных могут быть связаны с конкретной психической патологией РШС, а дальнейшее увеличение группы психически больных поможет выявить эту связь.

В современной психиатрии лечение РШС и других нарушений психики базируется на использовании типичных и атипичных антипсихотических препаратов, первые из которых обладают наибольшим аффинитетом к рецептору дофамина D<sub>2</sub>. В данной работе в качестве типичного препарата был выбран Галоперидол, атипичного –

Таблица 3

Показатели психического состояния пациентов в зависимости от генетического варианта –141C Ins/Del *DRD2*

Table 3

The indicators of the mental state of patients depending on the genetic variant –141C Ins/Del *DRD2*

Генетический вариант <i>DRD2</i>	Генотип	Показатель шкалы PANSS			
		шкала позитивных симптомов	статистика	суммарный	статистика
rs1799732 – 141C Ins/Del	Ins Ins	22,0 (18,0÷25,0)	Критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок $p = 0,352$	86,5 (77,0÷101,3)	Критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок $p = 0,965$
	Ins Del	22,0 (19,5÷26,5)		88 (79,5÷105,0)	
	Del Del	19,0		86,0	

Таблица 4

Молекулярно-генетические характеристики *DRD2* пациентов, различных по набору веса на фоне антипсихотической терапии

Table 4

Molecular genetic characteristics of *DRD2* of the patients differed by weight gain during antipsychotic administration

Изучаемая характеристика		Пациенты с психическими расстройствами (n = 98)		Статистика
		изменение веса <7 % (n = 80)	набор веса ≥7 % (n = 18)	
rs1799732 – 141C Ins/Del	Ins Ins n (частота)	62 (0,78)	16 (0,88)	$\chi^2 = 6,860, p = 0,032$
	Ins Del n (частота)	18 (0,22)	1 (0,06)	
	Del Del n (частота)	0 (0,00)	1 (0,06)	
Относительный уровень мРНК <i>DRD2/ACTB, GAPDH</i> до терапии Me (Lq÷Hq)		0,64 (0,24÷1,03)	0,69 (0,08÷0,90)	Критерий U Манна – Уитни для независимых выборок $p = 0,676$

Оланзапин, оба являются препаратами выбора терапии первого психотического эпизода. Несмотря на различное фармакологическое действие антипсихотиков, включенных в исследование, тенденции изменения уровня мРНК гена *DRD2* при приеме препаратов в группах пациентов были одинаковыми. При снижении экспрессии гена *DRD2*, как при приеме Галоперидола (с 0,60 (0,06÷0,98) до 0,47(0,12÷1,06)), так и Оланзапина (с 0,52 (0,13÷0,98) до 0,29 (0,06÷0,82)), статистически значимых различий в показателях до лечения и на 28-й день терапии выявлено не было ( $p = 0,386$  и  $p = 0,475$  соответственно). Динамика изменения относительного уровня мРНК гена *DRD2* на фоне антипсихотической терапией в ЛПК показана на рис. 2.

Актуальной областью психиатрии является персонализация фармакотерапии психических расстройств с целью повышения эффективности проводимого лечения и предотвращения развития негативных побочных эффектов. *DRD2* кодирует белок, задействованный, в той или иной степени, в фармакодинамике всех антипсихотиков. Определенно известно, что генетические варианты *DRD2* ассоциированы с ответом на антипсихотическую терапию [14]. В отношении – 141C Ins/Del к настоящему времени получены противоречивые

данные. Большинство исследователей склоняются к тому, что – 141InsC-аллель ассоциирована с более мягкой клинической картиной психозов, в основном за счет снижения позитивных симптомов заболевания, и лучшим ответом на антипсихотическую терапию, как типичными (Хлорпромазин) [29], так и атипичными антипсихотиками (Оланзапин, Рисперидон, Клозапин) [30]. Однако существуют данные, опровергающие эти результаты [31].

В табл. 3 показан общий балл по шкале PANSS и балл подшкалы позитивных нарушений (синдромов) пациентов с психическими расстройствами до терапии, включенных в данное исследование, в зависимости от генетического варианта – 141C Ins/Del. Статистически значимых различий в показателях психического состояния пациентов в актуальном состоянии психоза между различными генотипами – 141C Ins/Del выявлено не было. Далее, по результатам психометрического обследования на 28-й день приема антипсихотических препаратов, пациенты были разделены на группы по эффективности применяемой терапии. При редукации суммарной шкалы PANSS, равной или более 20 % за время терапии, что соответствует клинически значимой положительной динамике

психического статуса, пациентов относили в группу эффективной терапии, при изменении менее чем на 20 % суммарной шкалы PANSS от начального показателя – в группу малоэффективной терапии. Уровень мРНК *DRD2* в актуальном психическом состоянии (до терапии) у пациентов с эффективной нормализацией психического статуса (0,52 (0,07÷1,02)) статистически значимо не отличался от показателя группы малоэффективной терапии (0,72 (0,32÷1,03)),  $p=0,382$ . Также нет статистически значимых различий ( $\chi^2=0,488$ ,  $p=0,783$ ) в частоте встречаемости генотипов – 141C Ins/Del у пациентов, различающихся по ответу на терапию. Таким образом, в ходе данного исследования не удалось доказать влияние генетических вариантов – 141C Ins/Del ни на симптоматику РШС и коморбидного течения РШС и САЗ, ни на нормализацию психического состояния пациентов (редукцию шкалы PANSS) на фоне антипсихотической терапии как Галоперидолом, так и Оланзапином, а показатель уровня мРНК *DRD2* не подтвердил свою значимость в качестве биомаркера прогноза ответа пациента на фармакологическую терапию.

Клинически наиболее важным негативным побочным эффектом атипичных антипсихотиков является набор веса (ожирение), который может привести к дальнейшим осложнениям, таким как резистентность к инсулину, диабет, нарушения липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, антипсихотик-индуцированное увеличение массы тела является социальной проблемой, связанной с развитием депрессии, индивидуальной адаптацией в обществе, низкой самооценкой и несоблюдением назначенного медикаментозного лечения [13, 32].

В настоящее время точный вклад рецепторов дофамина D2 (D2R) в ожирение остается неопределенным. С одной стороны, рецепторы D2R экспрессируются в областях мозга, критических для метаболической регуляции и аппетита. Было показано, что снижение дофаминергической функции в стриатуме является важным фактором увеличения веса и основой гипотезы ожирения «дефицит награждения» [33]. С другой, нарушения передачи сигнала через D2R ассоциированы с изменением затрат энергии, а не с компульсивным перееданием [34]. Следовательно, роль D2R в развитии ожирения более сложная, чем утрата контроля аппетита.

Кроме того, периферический дофамин участвует в регуляции метаболических процессов. Рецепторы D2R экспрессируются в секретирующих инсулин бета-клетках поджелудочной железы, обеспечивая контроль продукции инсулина (и, соответственно, углеводного обмена веществ). Синтез дофамина и передача внутриклеточных сигналов в панкреатических бета-клетках находится под контролем циркадных часов, т. е. ритмичен. Антипсихотические препараты нарушают

этот механизм регуляции периферического метаболизма, влияя на D2R и циркадные ритмы [35].

В ходе нашего исследования антипсихотик-индуцированный набор веса оценивали на 28-й день терапии как увеличение  $\geq 7\%$  начальной (базовой) массы тела. 14 пациентов были исключены из исследования, так как на фоне терапии у них была зарегистрирована потеря массы тела (более 7%). Было показано, что антипсихотик-индуцированный набор веса статистически значимо ассоциируется с носительством генотипа Ins/Ins ( $p=0,032$ ) и не зависит от уровня мРНК *DRD2* в ЛПК у пациентов (табл. 4). Ранее подобные результаты были получены другими авторами [36].

В настоящее время предполагается, что изучение новых GWAS-идентифицированных вариантов, ассоциированных с шизофренией, например, таких как FXR1, открывает новые перспективы изучения этиопатогенеза РШС [14]. Молекулы, функции которых ранее не были известны, могут быть связаны с механизмами передачи внутриклеточных сигналов, ассоциированных с фармакологическим действием антипсихотических препаратов или ответом на терапию. Дальнейшее расширение спектра биомаркеров безопасности и эффективности антипсихотической терапии и стратификация рисков для уже доказанных обеспечит базу для персонализированных подходов к лечению психических расстройств широкого спектра.

## ВЫВОДЫ

1. Генетические варианты – 141C Ins/Del гена *DRD2* не ассоциированы с относительным уровнем экспрессии гена *DRD2* в ЛПК как здоровых доноров, так и пациентов с психическими расстройствами, и не вносят вклад в риск развития психических патологий. У пациентов с коморбидным течением РШС и синдрома алкогольной зависимости при сравнении со здоровыми донорами наблюдалась тенденция к увеличению частоты минорного аллеля – 141DelC.

2. Показатель уровня мРНК гена *DRD2* не является биомаркером риска развития психических расстройств и прогноза ответа пациента на фармакотерапию.

3. Генетические варианты – 141C Ins/Del не оказывают статистически значимого влияния ни на симптоматику РШС, ни на нормализацию психического состояния пациентов (редукцию шкалы PANSS) на фоне антипсихотической терапии как Галоперидолом, так и Оланзапином.

4. Генотип Ins/Ins – 141C Ins/Del статистически значимо ассоциируется с увеличением массы тела более 7 % на 28-й день терапии антипсихотиками и может быть рассмотрен в качестве биомаркера прогноза антипсихотик-индуцированного набора массы тела.

**Конфликт интересов**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

**Conflict of interest**

Authors declare no conflict of interest.

**Соответствие нормам этики**

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

**Compliance with ethical principles**

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

**Благодарности**

Авторы выражают благодарность всем пациентам, принявшим участие в исследовании. Также хотели бы поблагодарить сотрудников Медицинского центра им. Бехтерева за их вклад в набор контрольной группы и руководство Психиатрической больницы № 1 им. П. П. Кащенко и Е. Е. Ершова за ведение пациентов с психическими патологиями и сбор биологического материала.

**Acknowledgements**

The authors are greatly indebted to the all participating subjects. We would also like to thank the staff of the Bekhterev Medical Center for their contributions to control group recruitment and the administration of the Psychiatric Hospital № 1 named after P. P. Kashchenko and E. E. Ershova for the monitoring of patients with mental pathologies and biological material collection.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Brody H. Schizophrenia // *Nature*. – 2014. – Vol. 508, № 7494. – P. S1. Doi: 10.1038/508S1a.
2. Seidman L. J., Mirsky A. F. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2017. – Vol. 23. – P. 881–892. Doi: 10.1017/S1355617717001114.
3. Pepper E. J., Pathmanathan S., McIlrae S. et al. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2018. – Vol. 177, № 5. – P. 503–510. Doi: 10.1002/ajmg.b.32640.
4. Мосолов С. Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике): монография. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
5. Brisch R., Saniotis A., Wolf R. et al. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue // *Front. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 5, № 47. Doi: 10.3389/fpsy.2014.00047.
6. Lai C.-Y., Scarr E., Udawela M. et al. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics // *Word. J. Psychiatr.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 102–117. Doi: 10.5498/wjp.v6.i1.102.
7. McKenna F., McLaughlin P. J., Lewis B. J. et al. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a

flow cytometric study // *J. Neuroimmunol.* – 2002. – Vol. 132, № 1–2. – P. 34–40. Doi: 10.1016/s0165-5728(02)00280-1.

8. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases // *Acta Physiol.* – 2016. – Vol. 216. – P. 42–89. Doi: 10.1111/apha.12476.

9. Tourjman V., Kouassi E., Koue M.-E. et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 151, № 1–2. – P. 43–47. Doi: 10.1016/j.schres.2013.10.011.

10. Bergquist J., Silberring J. Identification of catecholamines in the immune system by electrospray ionization mass spectrometry // *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* – 1998. – Vol. 12, № 11. – P. 683–688. Doi: 10.1002/(sici)1097-0231(19980615)12:11<683::aid-rcm218>3.0.co;2-n.

11. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders / C. Pellicano, F. E. Pontieri, A. Fanciulli, F. R. Buttarelli // *Current Neuropharmacology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 278–288. Doi: 10.2174/157015911795596612.

12. Effect of loxapine on peripheral dopamine-like and serotonin receptors in patients with schizophrenia / A. N. Singh, C. Barlas, H. Saedi, R. K. Mishra // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2003. – Vol. 28, № 1. – P. 39–47.

13. Rojo L. E., Gaspar P. A., Silva H. et al. Metabolic syndrome and obesity among user of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // *Pharmacological Research*. – 2015. – Vol. 101. – P. 74–85. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022

14. Rampino A., Marakhovskaia A., Soares-Silva T. et al. Antipsychotic drug responsiveness and dopamine receptor signaling: old players and new prospects // *Frontier in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – Article 702. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00702.

15. Ripke S., Neale B. M., Corvin A. et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. – 2014. – Vol. 511. – P. 421–427. Doi: 10.1038/nature13595.

16. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. – 2014. – Vol. 511, № 7510. – P. 421–427. Doi: 10.1038/nature13595.

17. Reble E., Dineen A., Barr C. L. The contribution of alternative splicing to genetic risk for psychiatric disorders // *Genes Brain Behav.* – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. e12430. Doi: 10.1111/gbb.12430.

18. Liu L., Yuan G., Cheng Z. et al. Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1–6. Doi: 10.1371/journal.pone.0075259

19. Cui Y., Prabhu V., Nguyen T. B. et al. The mRNA expression status of dopamine receptor D2, dopamine receptor D3 and DARPP-32 in T lymphocytes of patients with early psychosis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 26677–26686. Doi: 10.3390/ijms161125983.

20. Escamilla R., Camarena B., Saracco-Alvares R. et al. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2018. – Vol. 14. – P. 2981–2987. Doi: 10.2147/NDT.S176455.

21. Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophrenia Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261. Doi: 10.1093/schbul/13.2.261.

22. Lewis C. M., Levinson D. F., Wise L. H. et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 73, № 1. – P. 34–48. Doi: 10.1086/376549.

23. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia / T. Arinami, M. Gao, H. Hamaguchi, M. Toru // *Hum Mol Genet.* – 1997. – Vol. 6, № 4. – P. 577–582. Doi: 10.1093/hmg/6.4.577

24. Kampman O., Anttila S., Illi A. et al. Dopamine receptor D2 -141 Insertion/Deletion polymorphism in a Finnish population with schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2003. – Vol. 121, № 1. – P. 89–92. Doi: 10.1016/S0165-1781(03)00201-4.

25. Association between the DRD2 -141C insertion/deletion polymorphism and schizophrenia / Q. Cordeiro, J. Siqueira-Roberto, S. Zung, H. Vallada // *Arg. Neuropsiquiatr.* – 2009. – Vol. 67, № 2-A. – P. 191–194. Doi: 10.1590/s0004-282x2009000200004.

26. Zvara A., Szekeres G., Janka Z. et al. Over-expression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium channel genes in drug-naïve schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers // *Dis. Markers.* – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 61–69. Doi: 10.1155/2005/275318.

27. Brito-Melo G. E., Nicolato R., de Oliveira A. C. et al. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity // *J. Psychiatr.* – 2012. – Vol. 46, № 6. – P. 738–742. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.03.004.

28. Genis-Mendoza A. D., Tovilla-Zarate C. A., Lopez-Narvaez L. et al. Effect on the expression of drd2 and drd3 after neonatal lesion in the lymphocytes, nucleus accumbens, hippocampus and prefrontal cortex: comparative analysis between juvenile and adult Wistar rats // *Hereditas.* – 2016 – Vol. 153, № 13. Doi: 10.1186/s41065-016-0018-9.

29. Wu S., Xing Q., Gao R. et al. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphism of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients // *Neurosci. Lett.* – 2005. – Vol. 376. – P. 1–4. Doi: 10.1016/j.neulet.2004.11.014.

30. Zhang J. P., Lencz T., Malhotra A. K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, № 7. – P. 763–772. Doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598.

31. Zhang J. P., Malhotra A. K. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 9–37. Doi: 10.1517/17425255.2011.532787.

32. Subjective Versus Objective Weight Gain During Acute Treatment With Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder / K. Gao, F. Fang, Z. Wang, J. R. Calabrese // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 637–642. Doi: 10.1097/JCP.0000000000000596.

33. Kapur S., Marques T. T. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 107–108. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2872.

34. Beeler J. A., Faust R. P., Turkson S. et al. Low dopamine D2 receptor increases vulnerability to obesity via reduced physical activity not increased appetitive motivation // *Biol. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 79, № 11. – P. 887–897. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.009.

35. Freyberg Z., McCarthy M. J. Dopamine D2 receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances // *NPJ Schizophrenia.* – 2017. – Vol. 3, № 17. Doi: 10.1038/s41537-017-0018-4.

36. Lencz T., Robinson D. G., Napolitano B. et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced

weight gain in first episode schizophrenia // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2010. – Vol. 20, № 9. – P. 569–572. Doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ca24b.

## REFERENCES

1. Brody H. Schizophrenia. *Nature.* 2014;508(7494):S1. Doi: 10.1038/508S1a.

2. Seidman L. J., Mirsky A. F. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2017;23:881–892. Doi: 10.1017/S1355617717001114.

3. Pepper E. J., Pathmanathan S., McIlrae S., Rehman F. U., Cardno A. G. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2018;177(5):503–510. Doi: 10.1002/ajmg.b.32640.

4. Mosolov S. N. Biological methods of treatment of mental disorders. Evidence-based medicine to clinical practice. Moscow, 2012:1080. ISBN 978-5-915790-75-8. (In Russ.).

5. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Bielau H., Bernstein H. G., Steiner J., Bogerts B., Braun A. K., Jankowski Z., Kumaritlake J., Henneberg M., Gos T. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Front. Psychiatry.* 2014;5(47). Doi: 10.3389/fpsy.2014.00047.

6. Lai C.-Y., Scarr E., Udawela M., Everall I., Chen W. J., Dean B. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and therapeutics. *Word. J. Psychiatr.* 2014; 6(1):102–117. Doi: 10.5498/wjp.v6.i1.102.

7. McKenna F., McLaughlin P. J., Lewis B. J., Sibring G. C., Cummerson J. A., Bowen-Jones D., Moots R. J. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. *J. Neuroimmunol.* 2002;132(1–2):34–40. Doi: 10.1016/s0165-5728(02)00280-1.

8. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases. *Acta Physiol.* 2016;216:42–89. Doi: 10.1111/apha.12476.

9. Tourjman V., Kouassi E., Koue M.-E., Rocchetti M., Fortin-Fournier S., Fusar-Poli P., Potvin S. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2013;151(1–2):43–47. Doi: 10.1016/j.schres.2013.10.011.

10. Bergquist J., Silberring J. Identification of catecholamines in the immune system by electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* 1998;12(11):683–688. Doi: 10.1002/(sici)1097-0231(19980615)12:11<683::aid-rcm218>3.0.co;2-n.

11. Pellicano C., Pontieri F. E., Fanciulli A., Buttarelli F. R. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders. *Current Neuropharmacology.* 2011;9:278–288. Doi: 10.2174/157015911795596612.

12. Singh A. N., Barlas C., Saedi H., Mishra R. K. Effect of loxapine on peripheral dopamine-like and serotonin receptors in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 2003;28(1):39–47.

13. Rojo L. E., Gaspar P. A., Silva H., Risco L., Arena P., Cubillos-Robles K., Jara B. Metabolic syndrome and obesity among user of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacological Research.* 2015;101:74–85. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022

14. Rampino A., Marakhovskaia A., Soares-Silva T., Torretta S., Veneziani F., Beaulieu J. M. Antipsychotic drug

responsiveness and dopamine receptor signaling; old players and new prospects. *Frontier in Psychiatry*. 2019;9:Article 702. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00702.

15. Ripke S., Neale B. M., Corvin A. et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–427. Doi: 10.1038/nature13595.

16. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511 (7510): 421–427. Doi: 10.1038/nature13595.

17. Reble E., Dineen A., Barr C. L. The contribution of alternative splicing to genetic risk for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav*. 2018;17(3):e12430. Doi: 10.1111/gbb.12430.

18. Liu L., Yuan G., Cheng Z., Zhang G., Liu X., Zhang H. Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients. *PLoS One*. 2013;8(9):1–6. Doi: 10.1371/journal.pone.0075259.

19. Cui Y., Prabhu V., Nguyen T. B., Yadav B. K., Chung Y. C. The mRNA expression status of dopamine receptor D2, dopamine receptor D3 and DARPP-32 in T lymphocytes of patients with early psychosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2015;16(11):26677–26686. Doi: 10.3390/ijms161125983.

20. Escamilla R., Camarena B., Saracco-Alvares R., Fresan A., Hernandez S., Aguilar-Garcia A. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2018;14:2981–2987. Doi: 10.2147/NDT.S176455.

21. Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 1987;13:261. Doi: 10.1093/schbul/13.2.261.

22. Lewis C. M., Levinson D. F., Wise L. H. et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003;73(1):34–48. Doi: 10.1086/376549.

23. Arinami T., Gao M., Hamaguchi H., Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 1997;6(4):577–582. Doi: 10.1093/hmg/6.4.577

24. Kampman O., Anttila S., Illi A., Lehtimäki T., Mattila K. M., Roivas M., Leinonen E. Dopamine receptor D2 -141 Insertion/Deletion polymorphism in a Finnish population with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2003;121(1):89–92. Doi: 10.1016/S0165-1781(03)00201-4.

25. Cordeiro Q., Siqueira-Roberto J., Zung S., Vallada H. Association between the DRD2 -141C insertion/deletion polymorphism and schizophrenia. *Arg Neuropsychiatr*. 2009;67(2-A):191–194. Doi: 10.1590/s0004-282x2009000200004.

26. Zvara A., Szekeres G., Janka Z., Kelemen J. Z., Cimmer C., Santha M., Puskas L. G. Over-expression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium

channel genes in drug-naïve schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers. *Dis Markers*. – 2005;21(2):61–69. Doi: 10.1155/2005/275318.

27. Brito-Melo G. E., Nicolato R., de Oliveira A. C., Menezes G. B., Lelis F. J., Avelar R. S., Sa J., Bauer M. E., Souza B. R., Teixeira A. L., Reis H. J. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity. *J Psychiatr*. 2012;46(6):738–742. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.03.004.

28. Genis-Mendoza A. D., Tovilla-Zarate C. A., Lopez-Narvaez L., Mendoza-Lorenzo P., Ostrosky-Wegman P., Nicolini H., Gonzalez-Castro T. B., Hernandez-Diaz Y. Effect on the expression of drd2 and drd3 after neonatal lesion in the lymphocytes, nucleus accumbens, hippocampus and prefrontal cortex: comparative analysis between juvenile and adult Wistar rats. *Hereditas*. 2016;153(13). Doi: 10.1186/s41065-016-0018-9.

29. Wu S., Xing Q., Gao R., Li X., Gu N., Feng G., He L. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphism of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neurosci Lett*. 2005;376:1–4. Doi: 10.1016/j.neulet.2004.11.014.

30. Zhang J. P., Lencz T., Malhotra A. K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):763–772. Doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598.

31. Zhang J. P., Malhotra A. K. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(1):9–37. Doi: 10.1517/17425255.2011.532787.

32. Gao K., Fang F., Wang Z., Calabrese J. R. Subjective Versus Objective Weight Gain During Acute Treatment With Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(6):637–642. Doi: 10.1097/JCP.0000000000000596.

33. Kapur S., Marques T. T. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(2):107–108. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2872.

34. Beeler J. A., Faust R. P., Turkson S., Ye H., Zhuang X. Low dopamine D2 receptor increases vulnerability to obesity via reduced physical activity not increased appetitive motivation. *Biol Psychiatry*. 2016;79(11):887–897. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.009.

35. Freyberg Z., McCarthy M. J. Dopamine D2 receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances. *NPJ Schizophrenia*. 2017;3(17). Doi: 10.1038/s41537-017-0018-4.

36. Lencz T., Robinson D. G., Napolitano B., Sevy S., Kane J. M., Goldman D., Malhotra A. K. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(9):569–572. Doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ca24b.

## Информация об авторах

**Мария Николаевна Грунина**, младший научный сотрудник, Лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0002-1186-1303; **Анна Михайловна Заботина**, младший научный сотрудник, Лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия); Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9304-6435; **Александр Сергеевич Журавлев**, старший лаборант, Лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-8495-5581; **Мария Михайловна Пчелина**, младший научный сотрудник, Лаборатория молекулярной генетики человека, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3280-2211; **Евгения Вячеславовна Волкова**, младший научный сотрудник, Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4038-7230; **Регина Фаритовна Насырова**, доктор медицинских наук, руководитель Отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева

(Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1874-9434; **Анастасия Евгеньевна Тараскина**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Отдела молекулярной и радиационной биологии, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), заведующая лабораторией молекулярной биологии Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); старший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1725-8433; **Евгений Михайлович Крупицкий**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0529-4525.

#### Information about authors

**Grunina Maria N.**, Junior Researcher, Laboratory of molecular human genetic, National Research Centre «Kurchatov Institute» (Leningrad district, Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0002-1186-1303; **Zabotina Anna M.**, Junior Researcher, Laboratory of molecular human genetic, Kurchatov Institute (Leningrad district, Gatchina, Russia); Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9304-6435; **Zhuravlev Alexander S.**, Junior Researcher, Laboratory of molecular human genetic, National Research Centre «Kurchatov Institute» (Leningrad district, Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-8495-5581; **Pchelina Mariya M.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3280-2211; **Volkova Evgeniya V.**, Junior Researcher, Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4038-7230; **Nasyrova Regina F.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Leading Researcher of the Department of Biological Therapy for Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1874-9434; **Taraskina Anastasiya E.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of molecular human genetic, Kurchatov Institute (Leningrad district, Gatchina, Russia); Head of the Laboratory of Molecular Biology, Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); Senior Researcher of the Department of Biological Therapy for Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1725-8433; **Krupitsky Evgeny M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Head of the Department of Addictions, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia); Head of the Laboratory of Clinical Psychopharmacology of Addictions of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0529-4525.



© CC BY В. В. Заяц, 2020  
УДК 616.728.3:616.75]-089.844  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-57-67

**В. В. Заяц\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## НЕСВОБОДНЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Поступила в редакцию 09.10.19 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Современное развитие технологий позволяет по-новому взглянуть на методы восстановления передне-ротационной нестабильности коленного сустава, применявшиеся в середине ХХ в.

**Цель** — оценить применение несвободных трансплантатов из сухожилий с сохранением их анатомической точки прикрепления для реконструкции изолированных и комплексных повреждений передней крестообразной связки (ПКС).

**Методы и материалы.** С 2014 по 2018 г. прооперированы 128 пациентов с изолированными (у 102 человек — 79,7 %) и комплексными (41 (32,0 %)) повреждениями ПКС. 26 (20,3 %) пациентов оперированы по поводу разрыва ранее установленного трансплантата ПКС. Мужчин — 72 (56,3 %), женщин — 56 (43,7 %). Средний возраст — (34,7±2,5) года. Средняя масса тела — (82,7±1,6) кг, более 85 кг весили 24 (18,8 %) пациента. В 87 (68,0 %) случаях выполняли анатомическую однопучковую рПКС несвободным трансплантатом или из сухожилия полусухожильной мышцы или в комбинации с сухожилием нежной мышцы. У 41 (32,0 %) пациента такую рПКС дополнили латеральным экстраартикулярным тенodesом (ЛЭАТ) несвободными трансплантатами из илиотибиального тракта или свободными — из нежной мышцы.

**Результаты** оценивали клинически, рентгенологически и при помощи интегральных шкал 2000 IKDC, KOSS и Lysholm Knee Scoring Scale. Во всех случаях отметили высокую стабильность коленного сустава. Lachman и pivot shift-тест регистрировались только 0-й и 1-й степени. По шкале KOSS: «Боль» составила (86,7±2,3) балла, «Патологические симптомы» — (88,5±1,6) балла, «Ежедневная активность» — (93,1±2,8) балла, «Спортивная активность» — (73,9±2,1) балла, «Качество жизни» — (84,6±1,9) балла. Средние показатели функции коленного сустава по шкале Lysholm Knee Scoring Scale составили (95,1±2,1). По 2000 IKDC в группу А вошли 117 (91,4 %) пациентов, а в группу В — 11 (8,6 %). Пациентов с умеренными или грубыми нарушениями функции (С и D) не наблюдали. Среднее время рПКС составило (82,1±2,4) мин, рПКС с дополнительным ЛЭАТ — (94,7±6,9) мин. Средние сроки стационарного лечения были (3,2±1,8) и (3,8±1,3) суток соответственно.

**Выводы.** Несвободные трансплантаты для рПКС и ЛЭАТ имеют анатомическую надежную точку фиксации, что позволяет добиваться высоких функциональных результатов коленного сустава. Предложенные техники могут воспроизводиться стандартными инструментами и имплантатами, с учетом среднего операционного времени и кровопотери, и без значимых инфекционных осложнений, стойких синовитов, контрактур и гипотрофии мышц бедра.

**Ключевые слова:** передняя крестообразная связка, несвободный трансплантат, ЛЭАТ, ПКС, латеральный экстраартикулярный тенodes

**Для цитирования:** Заяц В. В. Несвободные трансплантаты в реконструктивной хирургии передней крестообразной связки коленного сустава. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(1):57–67. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-57-67.

\* **Автор для связи:** Виталий Викторович Заяц, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: zaiatc.vitalii@gmail.com.

Vitaly V. Zayats\*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## NON-FREE GRAFTS IN ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT AND LATERAL EXTRA-ARTICULAR TENODESIS RECONSTRUCTION

Received 09.10.19; accepted 18.03.20

**Introduction.** The modern development of technologies of ACL-R allows us to take a fresh look at the methods for recovery of anterior and rotational knee instability of the knee joint, which were used in the middle of the XX century.

The **objective** was to evaluate the non-free tendon grafts while maintaining their anatomical attachment point for the isolated and complex ACL-R.

**Methods and materials.** From 2014 to 2018, 128 patients were operated on the isolated ACL injuries (102 patients – 79.7 %) and complex ACL injuries (26 patients – 20.3 %). 26 (20.3 %) patients were operated on the rupture of a previously installed ACL graft. There were 72 men (56.3 %) and 56 women (43.7 %). The average age was (34.7±2.5) years. The average body weight was (82.7±1.6) kg; 24 (18.8 %) patients weighed over 85 kg. In 87 (68.0 %) cases, an anatomic single bundle ACL-R was performed by non-free graft either from the tendon of semitendinosus or in combination with the gracilis tendon. In 41 (32.0 %) cases, ACL-R was supplemented by LEAT (non-free iliotibial tract or free gracilis tendon grafts).

**The results** were evaluated clinically, radiologically, and using the 2000 IKDC, KOSS and Lysholm Knee Scoring Scale integrated scales. In all cases, high stability of the knee joint was noted. Lachman and the pivot shift test recorded only 0 and 1 degrees. By the KOSS scale: «pain» was (86.7±2.3) points, «pathological symptoms» – (88.5±1.6) points, «daily activity» – (93.1±2.8) points, «sports activity» – (73.9±2.1) points, «quality of life» – (84.6±1.9) points. The average values of knee function by the Lysholm Knee Scoring Scale was 95.1±2.1. According to the 2000 IKDC, 117 (91.4 %) patients were included in group A, and 11 (8.6 %) in group B. Patients with moderate or severe impaired knee function (C and D) were not observed. The average time of the ACL-R was (82.1±2.4) min., ACL-R and LEAT – (94.7±6.9) min. The mean hospital stay was (3.2±1.8) days and (3.8±1.3) days, respectively.

**Conclusion.** Non-free grafts for ACL-R and LEAT have an anatomically reliable fixation point, which allows to achieve high functional results of the knee joint. The proposed techniques can be reproduced with standard instruments and implants, taking into account the average operating time and blood loss, and without significant infection complications, persistent synovitis, contractures and hypotrophy of the thigh muscles.

**Keywords:** anterior cruciate ligament, non-free graft, LEAT, ACL, lateral extra-articular tenodesis

**For citation:** Zayats V. V. Non-free grafts in anterior cruciate ligament and lateral extra-articular tenodesis reconstruction. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):57–67. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-57-67.

\* **Corresponding author:** Vital V. Zayats, Pavlov University, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: zaiatc.vitalii@gmail.com.

### ВВЕДЕНИЕ

Анализ современного развития хирургии поврежденных передней крестообразной связки коленного сустава (ПКС) показывает, что, наряду с увеличением числа операций по ее пластике на фоне умеренно растущего травматизма, формируется несколько трендов в данном разделе травматологии и ортопедии.

Во-первых, отмечается прогрессивное повышение требований к полноте послеоперационного восстановления функции коленного сустава, включая обеспечение комплексной стабильности во всех физиологических направлениях движений, возвращение пациента к прежней активности в жизни и спорте, снижение рисков повторных разрывов трансплантата [1]. Также растут требования и к долгосрочным прогнозам реконструкции ПКС (рПКС), касающиеся динамики состояния трансплантата, предупреждения возникновения дегенеративных изменений менисков и артроза коленного сустава в целом [2].

Во-вторых, возможности дальнейшего совершенствования механических аспектов технологий пластики ПКС в части выбора положений и методик формирования костных каналов, способов фиксации ауто-трансплантатов, улучшения дизайна и свойств фиксирующих имплантатов, артро-скопического оборудования в значительной мере

ограничены, а увеличение затрат в этих направлениях не сопровождается соразмерным повышением эффективности хирургии.

В-третьих, несмотря на значительную динамику в развитии биологического тренда в хирургии коленного сустава, имеющиеся технологии еще недостаточно изучены с точки зрения долгосрочных прогнозов, надежности и безопасности, при этом стоимость их остается относительно высокой [3].

Эти три аспекта заставляют исследователей по-новому, с позиций современных технологических возможностей и требований, посмотреть на методики, применявшиеся в середине XX в., которые учитывали принципы биологичности и патофизиологической обоснованности в хирургии, отличались простотой исполнения и малой затратностью, вместе с тем достаточной надежностью и доступностью широкому кругу хирургов.

**Цель** – изучить возможности применения несвободных трансплантатов сухожилий с сохранением их анатомической точки прикрепления для реконструкции изолированных и комплексных повреждений ПКС.

### МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В период с 2014 по 2018 г. были прооперированы 128 пациентов с изолированными и комплексными повреждениями ПКС. Мужчины среди них составили

Таблица 1

## Структура выполненных операций с использованием несвободных трансплантатов

Table 1

## The structure of the performed operations using non-free grafts

Операция	Использованные несвободные трансплантаты	Число операций	
		абс.	%
Анатомическая рПКС	Дубликатуры сухожилий полусухожильной и нежной мышц	30	23,4
	Трипликатура сухожилий полусухожильной и нежной мышц	38	29,7
	Трипликатура сухожилия полусухожильной мышцы	19	14,8
Анатомическая рПКС несвободным трансплантатом в сочетании с несвободным трансплантатом для ЛЭАТ	Дубликатуры сухожилий полусухожильной и нежной мышц, лоскут илиотибиального тракта	4	3,1
	Трипликатуры сухожилий полусухожильной и нежной мышц, лоскут илиотибиального тракта	10	7,8
Анатомическая рПКС несвободным трансплантатом в сочетании с ЛЭАТ свободным трансплантатом из нежной мышцы	Трипликатура сухожилия полусухожильной мышцы	27	21,1
Всего		128	100

72 (56,3 %) наблюдения, женщины — 56 (43,7 %). Средний возраст был (34,7±2,5) года. Средняя масса тела составила (82,7±1,6) кг, причем она была избыточной у 11 (8,6 %) пациентов. В целом более 85 кг весили 24 (18,8 %) травмированных. Обстоятельства травм характеризовались обычной структурой: при занятиях высокоинтенсивным спортом разрывы связок случались у 51 (39,7 %) человека, при занятиях физкультурой — у 46 (35,9 %), в бытовых условиях — у 24 (18,8 %), при других происшествиях (в том числе дорожно-транспортных) — у 7 (5,6 %). Среди этих пациентов запрос на возвращение к активному спорту был у 48 (37,5 %), к умеренным физическим нагрузкам и физкультуре — у 54 (42,2 %), к обычной жизни без внимания к спорту — у 26 (20,3 %).

В большинстве наблюдений травмы носили первичный характер (у 102 человек, или 79,7 %), у 26 (20,3 %) пациентов операции были выполнены по поводу разрыва ранее установленного трансплантата ПКС. Комплексные повреждения связок коленного сустава были отмечены у 41 (32,0 %) пациента с формированием выраженной передне-латеральной нестабильностью.

Всем пациентам выполнили анатомическую однопучковую рПКС с использованием несвободного трансплантата или из сухожилия полусухожильной мышцы или в комбинации с сухожилием нежной мышцы: 87 (68,0 %) из них эту операцию выполнили изолированно, а у 41 (32,0 %) — дополнили латеральным экстраартикулярным тенодезом (ЛЭАТ). ЛЭАТ выполняли несвободными трансплантатами из илиотибиального тракта или свободными — из нежной мышцы. Структура операций приведена в табл. 1.

Хирургическое вмешательство выполняли по стандартной методике с использованием закрытой

артроскопической техники. Анатомическую пластику рПКС проводили при визуализации через стандартные переднемедиальный и переднелатеральный артроскопические доступы.

Костные каналы в бедренной и большеберцовой костях выполняли в центрах прикрепления нативной ПКС. Центр внутрисуставного отверстия бедренного канала располагали на внутренней поверхности латерального мыщелка бедренной кости, ниже латерального межмышцелкового гребня, рядом с латеральным бифуркационным гребнем. В выбранную точку через латеральный артроскопический доступ устанавливали бедренный направляющий. Трояк направляющего через дополнительный разрез мягких тканей устанавливали на наружной поверхности латерального мыщелка бедренной кости, проксимальнее наружной боковой связки. По нему в сустав последовательно проводили направляющую спицу и канюлированное сверло необходимого диаметра.

Большеберцовый канал размещали напротив задней крестообразной связки, латеральнее основания медиального возвышения большеберцовой кости.

Затем измеряли длины бедренного, большеберцового каналов и расстояние между их внутрисуставными отверстиями, суммировали полученные величины.

Забор трансплантата из сухожилия полусухожильной мышцы осуществляли через вертикальный разрез мягких тканей длиной 2 см в верхней трети голени, медиальнее бугристости большеберцовой кости. Сухожилия от мышечной части отделяли при помощи «открытого» стрипера, сохраняя место его прикрепления к большеберцовой кости. Затем обработанное сухожилие со стороны свободного конца складывали втрое и сшивали в виде

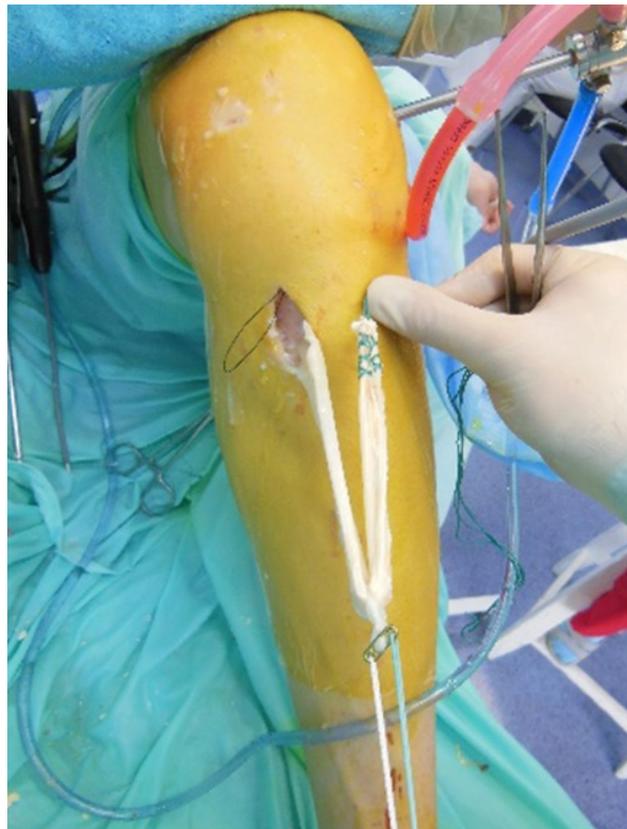
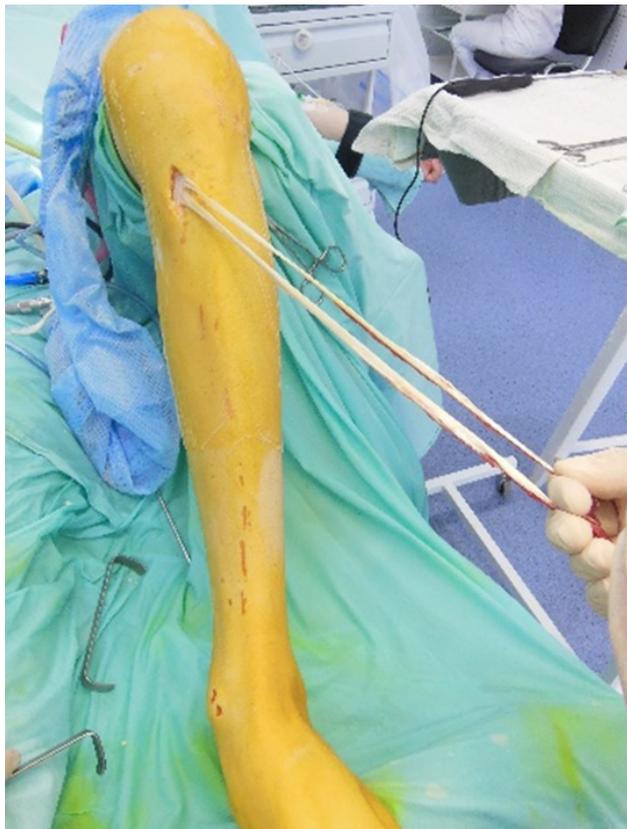


Рис. 1. Этапы подготовки несвободного трансплантата для рПКС в виде дубликатуры из сухожилий полусухожильной и нежной мышц

Fig. 1. Stages of preparation of a non-free duplicature graft from the hamstring for ACL-R

трипликатуры, длины, рассчитанной в виде суммы длин костных каналов и внутрисуставного участка. Считали допустимым создание трансплантата такой длины, при которой внутриканальные его участки составили бы не менее 2 см.

Трансплантат проводили ретроградно через большеберцовый канал в бедренный, натягивали и фиксировали в нем интерферентным винтом или при помощи «накостной пуговицы». В большеберцовом канале трансплантат фиксировали в положении разгибания коленного сустава около 170–160° интерферентным винтом.

Сухожилия полусухожильной и нежной мышц для комбинированного трансплантата ПКС забирали и обрабатывали аналогичным образом. Их складывали и сшивали вдвое или втрое в виде дубликатур (рис. 1) или трипликатур (рис. 2). В последнем случае на создание трансплантата требовалось больше времени, так как при его подготовке важно было удерживать оба сухожилия строго одно над другим, не допуская их смещения, а итоговая длина трансплантата при этом должна была учитывать длину костных каналов и внутрисуставного межканального расстояния.

Трансплантаты проводили через большеберцовый канал в бедренный. В 16 (12,5 %) случаях проксимально их фиксировали при помощи накостной пуговицы (во всех случаях это был комбинированный трансплантат, сложенный вдвое).

У остальных 112 (87,5 %) пациентов и бедренную, и большеберцовую фиксации выполняли интерферентными винтами.

Трансплантат из илиотибиального тракта формировали в виде лоскута размером 10 мм и 80–90 мм, таким образом, чтобы внутриканальная его часть была не менее 20 мм. Место его прикрепления на большеберцовой кости сохраняли интактным. Свободный конец трансплантата прошивали и проводили под наружной боковой связкой и затягивали в бедренный канал при нейтральной ротации голени перед установкой трансплантата ПКС. В бедренном канале оба трансплантата фиксировали 1 интерферентным винтом (рис. 3). В 27 (21,1 %) случаях ЛЭАТ выполняли свободным трансплантатом из нежной мышцы, проведенным через сложенный втрое несвободный трансплантат для ПКС из сухожилия полусухожильной мышцы (в виде «Y»). Оба трансплантата проводили антеградно и фиксировали интерферентными винтами. Свободные концы сухожилия нежной мышцы, проведенные под наружной боковой связкой, протягивали через костный канал в наружном мышечке большеберцовой кости и в виде дубликатур фиксировали при нейтральной ротации голени (рис. 4). Послеоперационное ведение и реабилитацию пациентов осуществляли по обычным методикам. Приведенные результаты хирургических вмешательств для данного исследования были

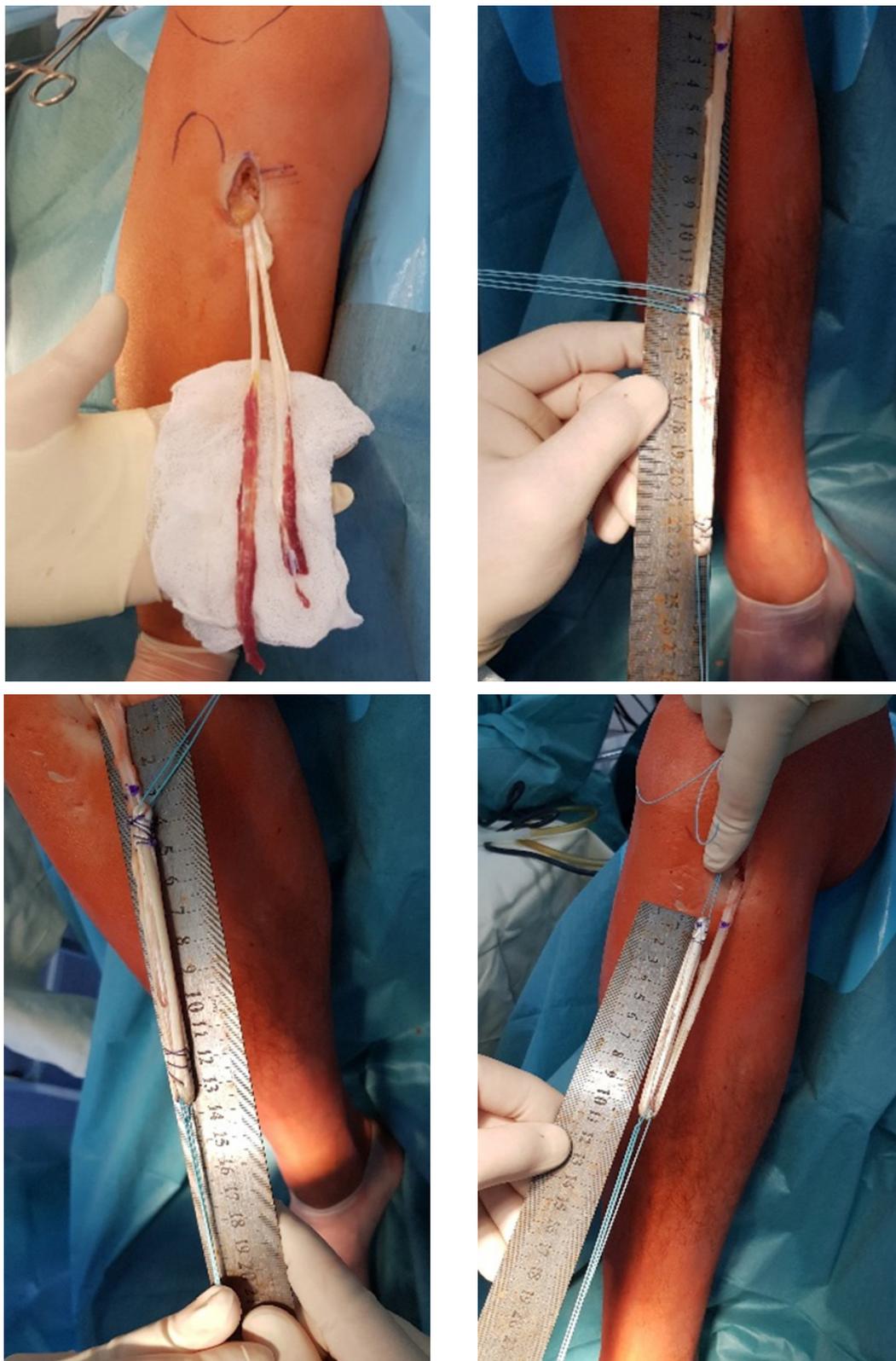


Рис. 2. Этапы подготовки несвободного трансплантата для рГКС в виде триплектуры из сухожилий полусухожильной и нежной мышц

Fig. 2. Stages of preparation of a non-free triplets graft from the hamstring for ACL-R

получены не ранее, чем через год после операции (в период с 12 до 36 месяцев, в среднем —  $(27 \pm 2,3)$  месяца). Пациентам проводили клиническое исследование, включая выполнение Lachman и pivot shift-тестов, теста «переднего выдвигающего ящика»,

тестирование с использованием шкал 2000 IKDC, KOSS и Lysholm Knee Scoring Scale. Рентгенографию в положении лежа и стоя, а также магнитно-резонансную томографию коленного сустава выполняли всем пациентам.



Рис. 3. Этапы подготовки несвободного трансплантата для рПКС из триплекатур сухожилий полусухожильной и нежной мышцы и ЛЭАТ из несвободного лоскута илиотибиального тракта

Fig. 3. Stages of preparation of ACL-R with non-free triplets hamstring graft and LEAT with non-free ITB flap

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отдаленные результаты хирургического лечения были прослежены у всех 128 оперированных пациентов. Во всех случаях при клиническом обследовании отметили высокую стабильность коленного сустава: Lachman-тест не определялся в 107 (83,6 %) наблюдениях и был 1-й степени (до 3–5 мм) в 21 (16,4 %) наблюдении. Также pivot shift-тест не определялся у 113 (88,3 %) пациентов и был 1-й степени у 15 (11,7 %). Во всех случаях подтверждена высокая ротационная стабильность коленного сустава. «Передний выдвижной ящик» отсутствовал у 103 (80,5 %) оперированных, был 1-й степени у 25 (19,5 %). Больших степеней нестабильности при клиническом исследовании (2 и 3) не отмечали. Значимых контрактур, стойких синовитов, выраженной атрофии мышц бедра, инфекционных осложнений не наблюдали.

Оценка результатов лечения по шкале KOSS показала достаточно высокие его результаты: «Боль» составила (86,7±2,3) балла, «Патологические симптомы» – (88,5±1,6) балла, «Ежедневная активность» – (93,1±2,8) балла, «Спортивная активность» – (73,9±2,1) балла, «Качество жизни» – (84,6±1,9) балла. По шкале Lysholm Knee Scoring Scale показатели функции коленного сустава в среднем составили (95,1±2,1).

В целом при интегральной оценке функции коленного сустава по шкале 2000 IKDC 117 (91,4 %) пациентов относились к группе А (нормальный сустав) и еще 11 (8,6 %) – к группе В (практически нормальный сустав). Пациентов с умеренными или грубыми нарушениями функции коленного сустава (С и D по шкале 2000 IKDC) после рПКС не наблюдали. Отдельные клинические результаты приведены в табл. 2; 3.

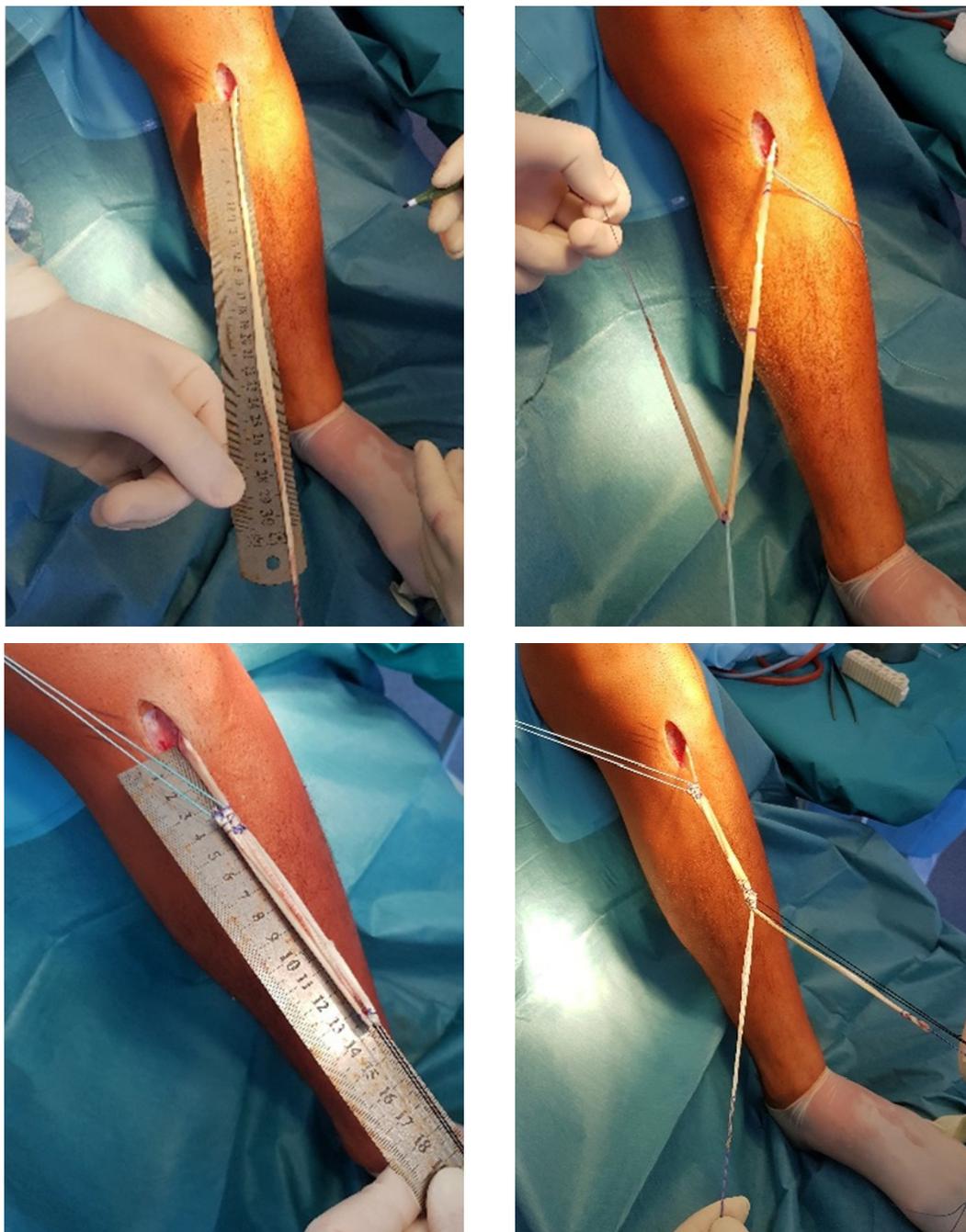


Рис. 4. Этапы подготовки несвободного трансплантата для рПКС из триплектуры сухожилия полусухожильной мышцы и ЛЭАТ из свободного сухожилия нежной мышцы

Fig. 4. Stages of preparation of ACL-R with non-free triplets semitendinosus tendon graft, and LEAT with free gracilis tendon

Среднее время выполнения рПКС составило  $(82,1 \pm 2,4)$  мин, рПКС с дополнительным ЛЭАТ —  $(94,7 \pm 6,9)$  мин. Средние сроки стационарного лечения были  $(3,2 \pm 1,8)$  и  $(3,8 \pm 1,3)$  суток соответственно.

### ОБСУЖДЕНИЕ

1. Способы пластики в области коленного сустава с использованием несвободных трансплантатов хорошо известны и технически доступны широкому кругу травматологов-ортопедов с середины XX в., когда их применяли как для экстраартикулярной стабилизации коленного сустава, напри-

мер, Loose (1978), Elison (1979), Andrews (1983), так и для внутрисуставной рПКС (MacIntosh 2, MacIntosh 3 (1972 – 1976), Zarins и Rowe (1986)) [4 – 9].

В настоящем исследовании эти подходы были использованы с современных технологических позиций, которые базировались на следующих основных принципах: анатомичность пластики и ее биомеханическая обоснованность, закрытая артроскопическая техника вмешательства, предупреждение и контроль возможных рисков в послеоперационном периоде, использование современных имплантатов с оптимизацией затрат на расходные материалы. Во многом именно

Таблица 2

**Отдаленные клинические результаты хирургического лечения пострадавших с разрывами передней крестообразной связки**

Table 2

**Long-term clinical results after anterior cruciate ligament reconstruction**

Клинические тесты и симптомы	рПКС		рПКС и ЛЭАТ		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Lachman-тест:						
0-я степень	74	57,8	33	25,8	107	83,6
1-я степень	13	10,2	8	6,2	21	16,4
Pivot shift-тест:						
0-я степень	76	59,4	37	28,9	113	88,3
1-я степень	11	8,6	4	3,1	15	11,7
«Передний выдвигающий ящик»:						
0-я степень	71	55,5	32	25,0	103	80,5
1-я степень	16	12,5	9	7,0	25	19,5
Разгибание более 180°	84	65,6	37	28,9	121	94,5
Разгибание 175 – 180°	3	2,4	4	3,1	7	5,5
Функция сустава по шкале 2000 IKDC:						
А (нормальная)	82	64,1	35	27,3	117	91,4
В (практически нормальная)	5	3,9	6	4,7	11	8,6

Таблица 3

**Результаты хирургического лечения пострадавших по шкалам KOSS и Lysholm Knee Scoring Scale, баллы**

Table 3

**Results of anterior cruciate ligament reconstruction according to scales of Knee Osteoarthritis Scoring System and Lysholm Knee Scoring Scale, points**

Характеристика	Изолированная рПКС	рПКС и ЛЭАТ	Средняя величина
KOSS:			
«Боль»	(85,6±1,2)	(88,9±1,7)	(86,7±2,3)
«Патологические симптомы»	(88,1±0,3)	(89,4±1,1)	(88,1±1,6)
«Ежедневная активность»	(91,9±2,1)	(94,2±1,5)	(93,1±2,8)
«Спортивная активность»	(73,8±2,4)	(74,2±0,3)	(73,9±2,1)
«Качество жизни»	(93,8±1,6)	(95,1±2,5)	(94,2±1,9)
Lysholm Knee Scoring Scale	(95,3±1,7)	(95,7±1,3)	(95,1±2,1)

эти принципы послужили причиной возвращения современных исследователей к применению несвободных трансплантатов [10 – 12].

Принцип биомеханической обоснованности заключался в дифференцированном выборе трансплантатов в зависимости от соответствия их прочности предполагаемым нагрузкам, определяемых массой тела пациента и степенью его физической активности, а также в широком использовании ЛЭАТ. Опыт этих операций был проанализирован в более ранних публикациях [13, 14] и позволил сформулировать следующие показания к его выполнению: выраженная ротационная нестабильность коленного сустава (pivot shift-тест 3-й степени и более), молодой возраст пациента (менее 20 лет), занятия травмоопасными видами спорта, ревизионный характер рПКС, особенно не связанный с повторной травмой коленного сустава, длительно исходно существующая передняя нестабильность коленного сустава, а также некоторые конституциональные факторы (гипермобильность суставов, рекурвация коленного сустава от 10° и более, задний наклон плато большеберцовой кости более 12°) [15, 16].

2. Перспективной задачей, отражающей биологический тренд развития хирургии коленного сустава, стала отработка подходов к улучшению результатов рПКС коленного сустава при ее изолированном и комплексном повреждении путем создания лучших условий для перестройки трансплантата, компенсации проприоцептивной функции, снижения риска инфекционных осложнений за счет сохранения источников его кровоснабжения у места прикрепления сухожилий к большеберцовой кости [17, 18]. Сохранение анатомической точки фиксации целесообразно и по другим причинам: снижение риска проскальзывания трансплантата и потери его натяжения, часто сохранение анатомического прикрепления позволяет отказаться от проведения дополнительного костного канала, уменьшить число фиксирующих имплантатов [19].

Несмотря на то, что анализ полученных результатов свидетельствует о надежности выбранных подходов, каждая из изученных методик имеет свои технические особенности, позволяющие использовать ее наиболее эффективно.

3. Так, применение в качестве несвободных трансплантатов для рПКС дубликатур сухожилий

полусухожильной и нежной мышц позволяет выполнить операцию технически просто и быстро, что является несомненным преимуществом при большом хирургическом потоке. У пациентов с анатомически короткими (до 24 см) сухожилиями также возможно сложить их только вдвое. Однако механическая прочность трансплантата, по нашему мнению, а также по данным ряда исследователей [20 – 22], ограничивается массой тела пациента или предъявлением запросов к умеренным по интенсивности физическим нагрузкам.

Всего эта методика была применена у 34 (26,6 %) пациентов, в том числе в комбинации с ЛЭАТ — у 4 (28,4 %) из них. Главным ограничивающим факторов в ее применении была масса тела пациентов. Мы считаем важным техническим элементом, определяющим эффективность данной методики, точное измерение длины костных каналов и длины внутрисуставного участка трансплантата. Это особенно важно при использовании в качестве фиксатора накостной пуговицы с заданной длиной петли, во избежание недостаточного натяжения сегмента трансплантата, прикрепленного к большеберцовой кости. Более надежной является фиксация 2 интерферентными винтами.

Применение трипликатуры сухожилий полусухожильной и нежной мышц позволяет получить намного более прочный трансплантат для рПКС, применимый у лиц с массой тела более 85 кг и (или) предъявляющих требования к приложению значительных физических нагрузок на коленный сустав, занимающихся травмоопасными видами спорта. Данная методика (технически более сложная из-за проведения точных расчетов длин, требующая больше времени на подготовку) была успешно применена в 48 (37,5 %) наблюдениях, включая сочетание с ЛЭАТ у 10 (20,8 %) из них. Ограничивала ее использование, главным образом, необходимая длина сухожилий — не менее 27 см. В этой связи для более эффективного использования сухожильного трансплантата необходимо отступить от точки его прикрепления к большеберцовой кости на 3,5 см у женщин или на 4 см у мужчин до начала формирования трипликатуры, чтобы сложенные втрое сухожилия располагались только в костных каналах и внутри сустава. Трансплантат натягивают за его свободный конец и фиксируют сначала в бедренном, а затем — в большеберцовом каналах. Наш опыт показывает, что наличие анатомической точки фиксации трансплантата при таком способе натяжения позволяет выполнять этот этап более надежно и корректно.

Для рПКС возможно использование несвободного трансплантата, сформированного из сложенного втрое сухожилия полусухожильной мышцы. Данный подход проще и быстрее, чем описанный выше, повторяет его в деталях техники исполнения, однако он применим у пострадавших с небольшой, менее 85 кг, массой тела, при планируемых умерен-

ных физических нагрузках на коленный сустав и достаточной длине (не менее 27 см) и сечении сухожилия (от 3 мм толщины и от 5 мм ширины).

Трипликатура полусухожильной мышцы в качестве трансплантата была использована у 46 (35,9 %) пациентов, в том числе у 27 (58,7 %) — в сочетании с ЛЭАТ. Причинами выбора стали нежелательность забора сухожилия нежной мышцы, часто из-за имеющегося дефицита внутренней боковой связки (у 3, или 6,5 %), из-за использования сухожилия нежной мышцы в качестве трансплантата для других целей (латеральный экстраартикулярный тенодез, армирование внутренней боковой связки (2, или 4,3 %)).

Перспективным, хорошо известным, технически несложным и быстрым в изготовлении несвободным трансплантатом для выполнения ЛЭАТ мы считаем лоскут, сформированный из илиотибиального тракта, являющегося надежным источником трансплантатов с предсказуемыми размерами и механическими свойствами. В настоящем исследовании успешно выполнили 14 (10,9 %) таких операций. Особенности их явились необходимость учета суммарной толщины трансплантатов для рПКС и ЛЭАТ при формировании бедренного костного канала в связи с их независимым проведением в нем, требование к перекрытию трансплантатов в канале по длине не менее 2 см для обеспечения надежной фиксации обоим одним интерферентным винтом. Было отмечено, что удобнее первым проводить в бедренный канал трансплантат из илиотибиального тракта.

В целом анализ опыта рПКС и выполнения ЛЭАТ несвободными трансплантатами показывает перспективность этого подхода, связанного с доступностью, с широкой палитрой возможностей для хирурга при выборе конкретной методики, отсутствием дополнительных потребностей в расходных материалах, инструментарию или в формировании новых практических навыков. Для дальнейших исследований остаются вопросы сравнительного анализа отдаленных результатов различных технологий рПКС, особенностей биологических процессов при перестройке несвободных трансплантатов, их иннервации.

## ВЫВОДЫ

1. рПКС и рПКС в сочетании с ЛЭАТ с использованием несвободных трансплантатов позволяет добиваться высоких показателей стабильности коленного сустава и его функциональных возможностей в целом.

2. Различные техники использования несвободных трансплантатов для рПКС и ЛЭАТ предоставляют широкий выбор возможностей в зависимости от особенностей пациента, предпочтений хирурга, условий проведения операции.

3. Несвободный трансплантат имеет анатомическую надежную точку фиксации, которая снижает риск его проскальзывания и потери натяжения.

4. Продолжительность хирургического вмешательства, величина кровопотери, инструментальное обеспечение, выбор имплантатов не отличаются от таковых при операциях с использованием свободных трансплантатов.

5. Инфекционных осложнений, стойких синовитов, контрактур и значимой гипотрофии мышц бедра не отмечали ни в одном из наблюдений нашего исследования.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Burgi C. R., Peters S., Ardern C. L. et al. Which criteria are used to clear patients to return to sport after primary ACL reconstruction? A scoping review // *Br. J. Sports Med.* – 2019. – Vol. 53, № 18. – P. 1154–1161. Doi: 10.1136/bjsports-2018-099982.
- Capin J. J., Behrns W., Thatcher K. et al. On-Ice Return-to-Hockey Progression After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction // *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* – 2017. – Vol. 47, № 5. – P. 324–333. Doi: 10.1016/b978-0-323-38962-4.00126-0.
- Joints in the appendicular skeleton: Developmental mechanisms and evolutionary influences / D. Rux, R. S. Decker, E. Koyama, M. Pacifici // *Curr. Top. Dev. Biol.* – 2019. – Vol. 133. – P. 119–151. Doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.11.002.
- Briickner H. Eine neue Methode zur Kreuzbandplastik // *Chirurg.* – 1966. – Vol. 37. – P. 413–414. Doi: 10.1002/cite.330561213.
- MacIntosh D. L., Tregonning R. J. A follow-up study and evaluation of «over the top» repair of acute tears of the anterior cruciate ligaments. In: Proceedings of the Canadian Orthopaedic Association // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1977. – Vol. 59. – P. 505. Doi: 10.1007/978-3-642-84463-8\_11.
- Andrews J. R., Sanders R. A «mini-reconstruction» technique in treating anterolateral rotary instability (ALRI) // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1983. – Vol. 172. – P. 93–96. Doi: 10.1097/00003086-198301000-00018.
- Elison A. E. Distal Iliotibial band transfer for anterolateral rotary instability of the knee // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1979. – Vol. 61. – P. 330–337. Doi: 10.1097/00003086-198306000-00017.
- Loose R. E., Jonson T. R., Southwick W. O. Anterior subluxation of the lateral tibial plateau. A diagnostic test and operative repair // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1978. – Vol. 60. – P. 1015–1030. Doi: 10.2106/00004623-197860080-00001.
- Zarins B., Rowe C. R. Combined anterior cruciate ligament reconstruction using semitendinosus tendon and iliotibial tract // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1986. – Vol. 68. – P. 160–177. Doi: 10.2106/00004623-198668060-00029.
- Markatos K., Kaseta M. K., Lалlos S. N. et al. The anatomy of the ACL and its importance in ACL reconstruction // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* – 2013. – Vol. 23, № 7. – P. 747–752. Doi: 10.1007/s00590-012-1079-8.
- Анатомическая антеградная пластика передней крестообразной связки коленного сустава с латеральным экстраартикулярным тенодезом трансплантатом из сухожилия полусухожильной мышцы / В. В. Заяц, Н. В. Загородний, А. К. Дулаев, А. В. Дыдыкин // *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.* – 2018. – Т. 3–4. – С. 12–18.
- Bahlau D., Clavert P., Favreau H. et al. Mechanical advantage of preserving the hamstring tibial insertion for anterior cruciate ligament reconstruction – A cadaver study // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2019. – Vol. 105, № 1. – P. 89–93. Doi: 10.1016/j.otsr.2018.11.014.
- Заяц В. В. Технологии анатомической реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава: возможности и преимущества // *Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 28–34.
- Заяц В. В., Дулаев А. К., Загородний Н. В. и др. Антеградное проведение костно-сухожильно-костного ауто трансплантата при анатомической пластике передней крестообразной связки коленного сустава // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова.* – 2017. – Т. 176, № 6. – С. 49–54.
- Заяц В. В., Дулаев А. К., Загородний Н. В. и др. Функциональные результаты хирургической реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава в сочетании с латеральной стабилизацией // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова.* – 2019. – Т. 178, № 1. – С. 39–44.
- Zaffagnini S., Marcheggiani Muccioli G. M., Grassi A. et al. Over-the-top ACL Reconstruction Plus Extra-articular Lateral Tenodesis With Hamstring Tendon Grafts: Prospective Evaluation With 20-Year Minimum Follow-up // *Am. J. Sports Med.* – 2017. – Vol. 45, № 14. – P. 3233–3242. Doi: 10.1177/0363546517723013.
- Lee B. I., Min K. D., Choi H. S. et al. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction with the tibial-remnant preserving technique using a hamstring graft // *Arthroscopy.* – 2006. – Vol. 22. – P. 340e.1-340e.7 Doi: 10.1016/j.arthro.2005.11.010.
- Papachristou G., Nikolaou V., Efstathopoulos N. et al. ACL reconstruction with semitendinosus tendon autograft without detachment of its tibial insertion: a histologic study in a rabbit model // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1175–1180. Doi: 10.1007/s00167-007-0374-0.
- Ruffilli A., Pagliuzzi G., Ferranti E. et al. Hamstring graft tibial insertion preservation versus detachment in anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized comparative study // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 657–664. Doi: 10.1007/s00590-016-1812-9.
- Çeliktaş M., Gölpınar A., Köse Ö. et al. Prediction of the quadruple hamstring autograft thickness in ACL reconstruction using anthropometric measures // *Acta. Orthop. Traumatol. Turc.* – 2013. – Vol. 47, № 1. – P. 14–18. Doi: 10.3944/aott.2013.2814.
- Park S. Y., Oh H., Park S. et al. Factors predicting hamstring tendon autograft diameters and resulting failure rates after anterior cruciate ligament reconstruction // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 1111–1118. Doi: 10.1007/s00167-012-2085-4.
- Treme G., Diduch D. R., Billante M. J. et al. Hamstring graft size prediction // *Am. J. Sports Med.* – 2008. – Vol. 36, № 11. – P. 2204–2209. Doi: 10.1177/0363546508319901.

## REFERENCES

1. Burgi C. R., Peters S., Ardern C. L., Magill J. R., Gomez C. D., Sylvain J., Reiman M. P. Which criteria are used to clear patients to return to sport after primary ACL reconstruction? A scoping review. *Br. J. Sports. Med.* 2019;53(18):1154–1161. Doi: 10.1136/bjsports-2018-099982.
2. Capin J. J., Behrns W., Thatcher K., Arundale A., Smith A. H., Snyder-Mackler L. On-Ice Return-to-Hockey Progression After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2017;47(5):324–333. Doi: 10.1016/j.jospt.2017.04.012.
3. Rux D., Decker R. S., Koyama E., Pacifici M. Joints in the appendicular skeleton: Developmental mechanisms and evolutionary influences. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2019;133:119–151. Doi:10.1016/bs.ctdb.2018.11.002.
4. Briickner H. Eine neue Methode zur Kreuzbandplastik. *Chirurg.* 1966;37:413–414. Doi: 10.1002/cite.330561213.
5. MacIntosh D. L., Tregonning R. J. A follow-up study and evaluation of “over the top” repair of acute tears of the anterior cruciate ligaments. In: *Proceedings of the Canadian Orthopaedic Association. J. Bone Joint. Surg. Br.* 1977;59:505. Doi: 10.1007/978-3-642-84463-8\_11.
6. Andrews J. R., Sanders R. A “mini-reconstruction” technique in treating anterolateral rotary instability (ALRI). *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1983;172:93–96. Doi: 10.1097/00003086-198301000-00018.
7. Elison A. E. Distal Iliotibial band transfer for anterolateral rotary instability of the knee. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1979;61:330–337. Doi: 10.1097/00003086-198306000-00017.
8. Loose R. E., Jonson T. R., Southwick W. O. Anterior subluxation of the lateral tibial plateau. A diagnostic test and operative repair. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1978;60:1015–1030. Doi: 10.2106/00004623-1978060080-00001.
9. Zarins B., Rowe C. R. Combined anterior cruciate ligament reconstruction using semitendinosus tendon and ilio-tibial tract. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1986;68:160–177. Doi: 10.2106/00004623-198608060-00029.
10. Markatos K., Kaseta M. K., Lallo S. N., Korres D. S., Efsthopoulos N. The anatomy of the ACL and its importance in ACL reconstruction. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2013;23(7):747–752. Doi: 10.1007/s00590-012-1079-8.
11. Zayats V. V., Zagorodniy N. V., Dulaev A. K., Dydykin A. V. Anatomical anterograde plasty of the anterior cruciate ligament with lateral extraarticular tenodesis from semitendinosus tendon. *N. N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2018;3–4:12–18. (In Russ.). Doi: 10.17116/vto201803-04112.
12. Bahlau D., Clavert P., Favreau H., Ollivier M., Lustig S., Bonnet F., Ehlinger M. Mechanical advantage of preserving the hamstring tibial insertion for anterior cruciate ligament reconstruction – A cadaver study. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2019;105(1):89–93. Doi: 10.1016/j.otsr.2018.11.014.
13. Zayats V. V. Technology of anatomical reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint: opportunities and benefits. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU.* 2018;25(1):28–34. (In Russ.). Doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-28-34.
14. Zayats V. V., Dulaev A. K., Zagorodniy N. V. et al. Anterograde bone-tendonbone autotransplant performance in anatomical plasty of anterior cruciate ligament of the knee joint. *Vestnik Khirurgii imeni I. I. Grekova.* 2017;176(6):49–54. (In Russ.).
15. Zayats V. V., Dulaev A. K., Zagorodniy N. V., Dydykin A. V., Ul'yanchenko I. N. Functional results of surgical reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint in combination with lateral stabilization. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova.* 2019;178(1):39–44. (In Russ.). Doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-39-44.
16. Zaffagnini S., Marcheggiani Muccioli G. M., Grassi A., Roberti di Sarsina T., Raggi F., Signorelli C., Marcacci M. Over-the-top ACL Reconstruction Plus Extra-articular Lateral Tenodesis With Hamstring Tendon Grafts: Prospective Evaluation With 20-Year Minimum Follow-up. *Am. J. Sports Med.* 2017;45(14):3233–3242. Doi: 10.1177/0363546517723013.
17. Lee B. I., Min K. D., Choi H. S., Kim J. B., Kim S. T. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction with the tibial-remnant preserving technique using a hamstring graft. *Arthroscopy.* 2006;22:340e.1–340e.7. Doi: 10.1016/j.arthro.2005.11.010.
18. Papachristou G., Nikolaou V., Efsthopoulos N. et al. ACL reconstruction with semitendinosus tendon autograft without detachment of its tibial insertion: a histologic study in a rabbit model. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2007;15:1175–1180. Doi: 10.1007/s00167-007-0374-0.
19. Ruffilli A., Pagliuzzi G., Ferranti E., Busacca M., Capanelli D., Buda R. Hamstring graft tibial insertion preservation versus detachment in anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized comparative study. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2016;26:657–664. Doi: 10.1007/s00590-016-1812-9.
20. Çelikaş M., Gölpinar A., Köse Ö., Sütölk Z., Çelebi K., Sarpel Y. Prediction of the quadruple hamstring autograft thickness in ACL reconstruction using anthropometric measures. *Acta. Orthop. Traumatol. Turc.* 2013;47(1):14–18. Doi: 10.3944/aott.2013.2814.
21. Park S. Y., Oh H., Park S., Lee J. H., Lee S. H., Yoon K. H. Factors predicting hamstring tendon autograft diameters and resulting failure rates after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2012;21(5):1111–1118. Doi: 10.1007/s00167-012-2085-4.
22. Treme G., Diduch D. R., Billante M. J., Miller M. D., Hart J. M. Hamstring graft size prediction. *Am. J. Sports. Med.* 2008;36(11):2204–2209. Doi: 10.1177/0363546508319901.

## Информация об авторе

**Зяц Виталий Викторович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, руководитель травматолого-ортопедического отделения НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0819-8782.

## Information about author

**Zayats Vitaly V.** — Cand. of Sci. (Med.), assistant Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopaedics, Head of the Department of Trauma and Orthopaedic of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0819-8782.



© CC BY О. В. Иванов, В. Н. Клименко, А. В. Решетов, 2020  
УДК 616.25-002-006-089-039.57:338.001.36  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-68-74

О. В. Иванов<sup>1\*</sup>, В. Н. Клименко<sup>1</sup>, А. В. Решетов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

## ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМБУЛАТОРНОГО ПЛЕВРОДЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ЭКССУДАТИВНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ

Поступила в редакцию 01.11.19 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### Резюме

**Введение.** Экссудативные опухолевые плевриты поражают до 100 000 человек в год в России, до 400 000 человек в год в Европе, при этом стационарное лечение таких больных сопряжено с определенными затратами, а также имеются очереди на лечение в онкологических стационарах. Проведение плевродеза амбулаторно может сократить данные затраты при сохранении достаточно высокой интенсивности лечения.

**Цель** — сопоставить фармакоэкономические параметры при стационарном плевродезе и амбулаторном плевродезе для определения наиболее экономически выгодного варианта лечения.

**Методы и материалы.** 179 пациентам амбулаторно был выполнен плевродез различными методами (тальковый, блеоциновый, комбинированный). Оценены эффективность методов, прямые медицинские затраты на лечение. Эффективность стационарного торакоскопического плевродеза оценена по данным зарубежной литературы, подсчитаны прямые медицинские затраты на лечение. На основании полученных результатов подсчитаны фармакоэкономические показатели CER и ICER.

**Результаты.** Прямые медицинские затраты при стационарном торакоскопическом плевродезе составили 35 056,4 р. при эффективности 89 %. Прямые медицинские затраты при амбулаторном плевродезе составили для талькового плевродеза — 8051,7 р., для блеоцинового и комбинированного плевродеза — 11 799,2 р. CER составил для торакоскопического плевродеза в стационаре — 393,9, для талькового плевродеза — 115,35, для блеоцинового плевродеза — 188,7, для комбинированного плевродеза — 155,8. ICER по отношению к стационарному плевродезу составил для талькового плевродеза 1406,4, для блеоцинового плевродеза — 877,6, для комбинированного плевродеза — 1748,6.

**Заключение.** CER оказался почти в 3 раза ниже при амбулаторном плевродезе, что делает его наиболее экономически выгодным вариантом лечения опухолевых экссудативных плевритов. ICER оказался максимальным при комбинированном плевродезе, что делает его предпочтительным среди вариантов амбулаторного плевродеза. С учетом полученных данных, можно утверждать, что экономически обосновано использование амбулаторного плевродеза в качестве первого этапа помощи больным с опухолевыми экссудативными плевритами.

**Ключевые слова:** экссудативные опухолевые плевриты, амбулаторный плевродез, фармакоэкономика, прямые медицинские затраты, CER, ICER

**Для цитирования:** Иванов О. В., Клименко В. Н., Решетов А. В. Экономическое обоснование использования амбулаторного плевродеза в лечении экссудативных опухолевых плевритов. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(1):68–74. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-68-74.

\* Автор для связи: Олег Владимирович Иванов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Rezusfr@mail.ru.

## Oleg V. Ivanov<sup>1\*</sup>, Vasily N. Klimenko<sup>1</sup>, Aleksey V. Reshetov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Hospital № 26, Saint Petersburg, Russia

# THE ECONOMIC RATIONALE FOR THE USE OF OUTPATIENT PLEURODESIS IN THE TREATMENT OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS

Received 01.11.19; accepted 18.03.20

**Introduction.** Exudative tumor pleurisy affects up to 100 000 people a year in Russia, up to 400 000 people a year in Europe. Inpatient treatment of such patients is associated with certain costs, and there are also queues for treatment in oncology hospitals. An outpatient pleurodesis can reduce these problems.

**The objective** was to compare pharmacoeconomic parameters for inpatient pleurodesis and outpatient pleurodesis to determine the most cost-effective treatment option.

**Methods and materials.** 179 patients in the clinic of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Oncology named after N. N. Petrov of the Russian Ministry of Health underwent pleurodesis using various methods (talc, bleocin, combined). The effectiveness of the methods and the direct medical costs of treatment were evaluated. The effectiveness of a stationary thoracoscopic pleurodesis was evaluated according to foreign literature, and the direct medical costs of treatment were calculated. Based on the obtained results, the pharmacoeconomic indicators of CER and ICER were calculated.

**Results.** Direct medical costs for stationary thoracoscopic pleurodesis amounted to 35056.4 rubles with an efficiency of 89 %. Direct medical costs for outpatient pleurodesis were: for talc pleurodesis – 8051.7 rubles, for bleocin and combined pleurodesis – 11799.2 rubles. CER amounted to: for a thoracoscopic pleurodesis in the hospital – 393.9, for talc pleurodesis – 115.35, for bleocin pleurodesis – 188.7, for combined pleurodesis – 155.8. ICER in relation to stationary pleurodesis was 1406.4 for talc pleurodesis, 877.6 for bleocin pleurodesis, 1748.6 for combined pleurodesis.

**Conclusion.** CER was almost 3 times lower with outpatient pleurodesis, which makes it the most cost-effective option for the treatment of tumor exudative pleurisy. ICER was maximal in combined pleurodesis, which makes it preferred among outpatient pleurodesis options. Based on the obtained data, it can be argued that the use of ambulatory pleurodesis as an initial stage of care for patients with tumor exudative pleurisy is economically justified.

**Keywords:** malignant pleural effusion, outpatient pleurodesis, pharmacoeconomics, direct medical costs, CER, ICER

**For citation:** Ivanov O. V., Klimenko V. N., Reshetov A. V. The economic rationale for the use of outpatient pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):68–74. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-68-74.

\* **Corresponding author:** Oleg V. Ivanov, Pavlov University, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia, E-mail: Rezusfr@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Экссудативные опухолевые плевриты являются острой проблемой в современной онкологии. В общей доле плевральных выпотов они составляют 42–77 % [1] и поражают до 100 000 человек в год в России, до 400 000 человек в год в Европе и до 200 000 человек в США [2]. В настоящее время Британское торакальное сообщество рекомендует в качестве первого этапа лечения таких больных тальковый плевродез [3]. В России же на данный момент не существует единого мнения среди онкологов и торакальных хирургов на этот счет. В таких случаях рекомендуется госпитализация пациентов с выполнением торакоскопического плевродеза, который, по данным разных авторов, имеет эффективность от 88 до 95 %. При этом на госпитализацию таких больных имеется определенная очередь, а затраты на лечение в стационаре могут достигать достаточно больших цифр. Так, V. Puri et al. (2012) [4] провели фармакоэкономическое исследование, по результатам которого пришли к заключению, что для пациентов с большей предполагаемой продолжительностью жизни наиболее предпочтительным по соотношению «цена/качество» является амбулаторный плевродез тальковой суспензией. Также в зарубежной литературе встречаются исследования [5, 6], где сравниваются фармако-

экономические показатели при плевродезе тальковой суспензией и установке постоянного плеврального катетера. В России подобных исследований до настоящего момента не проводилось. С целью сравнения торакоскопического плевродеза в стационаре и вариантов амбулаторного плевродеза с точки зрения фармакоэкономики было проведено данное исследование.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Материалом для исследования явились медицинские карты 179 пациентов, которые находились на амбулаторном обследовании и лечении по поводу рецидивирующего экссудативного опухолевого плеврита неустановленной первичной локализации в период с 2013 по 2017 г. Всем пациентам выполняли тот или иной вид амбулаторного плевродеза – тальковый, блеоциновый, комбинированный (тальк, блеоцин). В качестве критерия эффективности было избрано отсутствие рецидива клиники дыхательной недостаточности у пациентов за весь период наблюдения.

В ходе исследования были подсчитаны прямые затраты на выполнение торакоскопического плевродеза в стационаре и амбулаторного плевродеза (тальковый, блеоциновый, комбинированный). Основным источником информации о ценах на

Таблица 1

## Прямые медицинские затраты при стационарном плевродезе

Table 1

Direct medical costs for stationary pleurodesis	
Наименование	Стоимость, р.
Стационарное лечение плеврита в течение 6 дней	17 818,8
Операция – торакоскопия, плевродез	6442
Анестезиологическое пособие	10 795,6
Общая стоимость	35 056,4

Таблица 2

## Прямые медицинские затраты при амбулаторном плевродезе, р.

Table 2

Direct medical costs for outpatient pleurodesis, rub.			
Статья затрат	Амбулаторный тальковый плевродез	Амбулаторный блеоциновый плевродез	Амбулаторный комбинированный плевродез
Посещение онколога	4 515	3762,5	3762,5
Стоимость PleuroCap	2500	2500	2500
Стоимость препаратов	–	4500	4500
Операция 1-й сложности под местной анестезией	1036,7	1036,7	1036,7
Итоговая стоимость	8051,7	11 799,2	11 799,2

диагностические процедуры, лабораторные анализы, оперативное лечение, анестезиологическое пособие были действующие на 2019 г. тарифы в системе ОМС, установленные в рамках Генерального тарифного соглашения на 2019 г. [7].

На основании вышеуказанных значений вычисляли основные фармакоэкономические показатели.

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis/CEA). Для каждого из исследуемых способов плевродеза был проведен расчет показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). Показатель CER отражает затраты, понесенные системой здравоохранения для достижения определенных показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) была выражена в процентном соотношении больных, у которых плевродез привел к стойкому клиническому эффекту (прекращение одышки и симптомов дыхательной недостаточности), по отношению к тем больным, у которых развился рецидив после проведения плевродеза. Учитывали только прямые медицинские затраты. Доминирующим считался метод, обладающий наименьшим показателем CER. Расчет показателя CER осуществляли по следующей формуле [8]:  $CER = DC/Ef$ , где CER – показатель эффективности затрат; DC – прямые медицинские затраты; Ef – эффективность.

В случаях, когда применение более эффективного метода сопряжено с увеличением затрат,

применяется расчет показателя ICER (Incremental cost-effectiveness ratio) – инкрементального соотношения «затраты/эффективность», отражающего стоимость каждой дополнительной единицы эффективности, связанной с применением более эффективного метода [8]. Результатом анализа является инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность», рассчитываемый по формуле:  $ICER = (DC_1 - DC_2)/(Ef_1 - Ef_2)$ , где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность»;  $DC_1, DC_2$  – соответственно затраты на анализируемые методы сравнения;  $Ef_1, Ef_2$  – соответственно показатели эффективности анализируемого метода и метода сравнения [9–11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ прямых медицинских затрат (Direct medical Costs/DC). Если говорить про лечение опухолевых экссудативных плевритов в стационаре, то большинство авторов [1, 3, 12] считают, что средний срок госпитализации составляет порядка 6 дней. В системе ОМС для лечения опухолевых плевритов, согласно Генеральному тарифному соглашению на 2019 г. (приложение № 4/март-декабрь), действует тариф 321660 «Плевриты, бронхоэктатическая болезнь и другие болезни легкого» [7, 13]. Согласно этому документу, 6 дней стационарного лечения больного с опухолевым плевритом оплачивается в размере 17 818,8 р. Отдельно оплачивается операция торакоскопии и плевродеза. Согласно приложению

№ 10 к генеральному тарифному соглашению (с 01.06.2019 г.), операция 631318 «Эндоскопическая торакоскопия под наркозом» оплачивается средствами ОМС в размере 6442 р. Также отдельно оплачивается анестезиологическое пособие. Тариф НК0350 «Общая комб. анестезия с инвазивной ИВЛ с применением фторсодержащих анест. (ФТА +) при операциях длит. менее 1 часа при ОАР III – V», применяющийся у отягощенных соматически больных с метастатическими плевритами, составляет 10 795,6 р. (табл. 1).

Таким образом, затраты на лечение больного опухолевым плевритом в течение 6 койко-дней в системе ОМС составляют 35 056,4 р.

Необходимо также отметить, что возможно стационарное лечение опухолевых экссудативных плевритов по тарифам высокотехнологичной медицинской помощи. Так, согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов», для диагноза С78.2 «Вторичное злокачественное новообразование плевры» предусмотрены следующие методы лечения: внутриплевральная установка диффузоров для фотодинамической терапии под видеоэндоскопическим контролем, под ультразвуковой навигацией и (или) под контролем компьютерной томографии с дальнейшей пролонгированной внутриплевральной фотодинамической терапией, внутриплевральная фотодинамическая терапия, биоэлектротерапия, пролонгированная внутриплевральная гипертермическая химиоперфузия, фотодинамическая терапия. При этом норматив финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи при данном

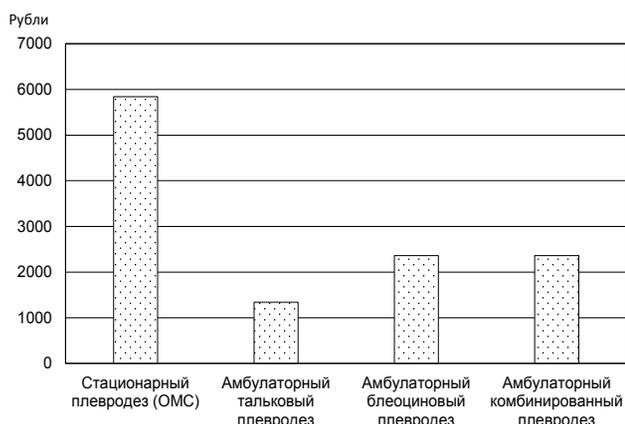


Рис. 1. Сравнение стоимости 1 дня лечения  
Fig. 1. Comparison of the cost of 1 day of treatment

виде высокотехнологичной медицинской помощи (номер группы ВМП 20) составляет 132 922 р. [7].

При амбулаторном лечении, согласно приложению № 12 (март-декабрь) к Генеральному тарифному соглашению на 2019 г., посещение пациентом врача-онколога оплачивается из тарифа 752,5 р. за одно посещение. Согласно результатам нашего исследования, средний срок дренирования плевральной полости при тальковом плевродезе составил  $(5 \pm 1,5)$  суток, при блеоциновом –  $(4,1 \pm 1,5)$  суток, при комбинированном –  $(3,9 \pm 1,5)$  суток. Следовательно, при тальковом плевродезе необходимо 6 посещений (4 515 р.), при блеоциновом плевродезе – 5 посещений (3762,5 р.) и при комбинированном плевродезе – 5 посещений (3762,5 р.). Стоимость системы Pleugosan фирмы *B. Braun* по прайс-листу компании составляет 2500 р. Стоимость очищенного от асбеста порошка талька сравнительно невысока и составляет не

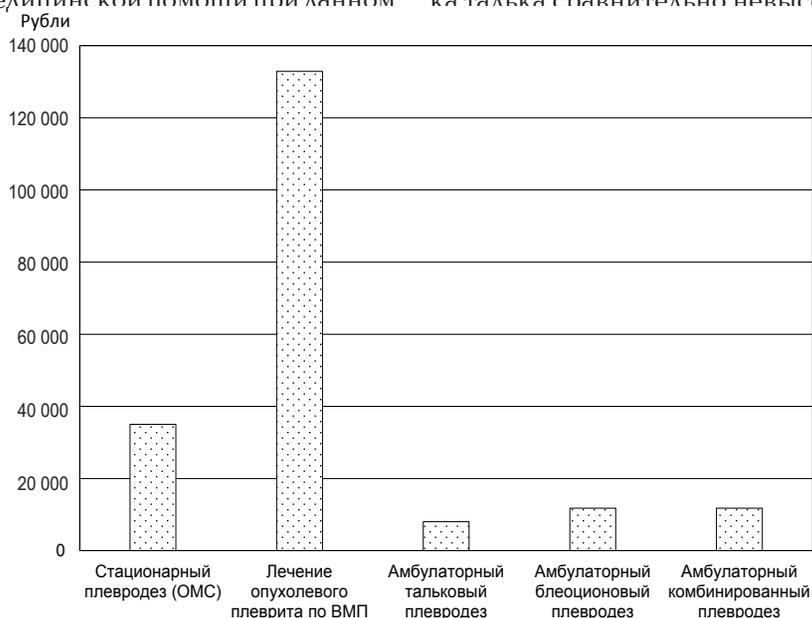


Рис. 2. Сравнение стоимости законченного случая лечения опухолевого экссудативного плеврита  
Fig. 2. Comparison of the cost of a completed case of treatment of tumor exudative pleurisy

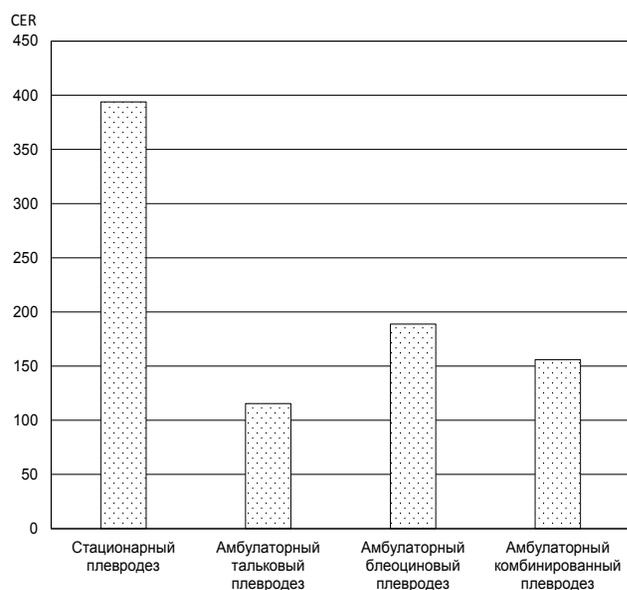


Рис. 3. CER при различных методиках плевродеза  
Fig. 3. Cost-effectiveness ratio with various pleurodesis techniques

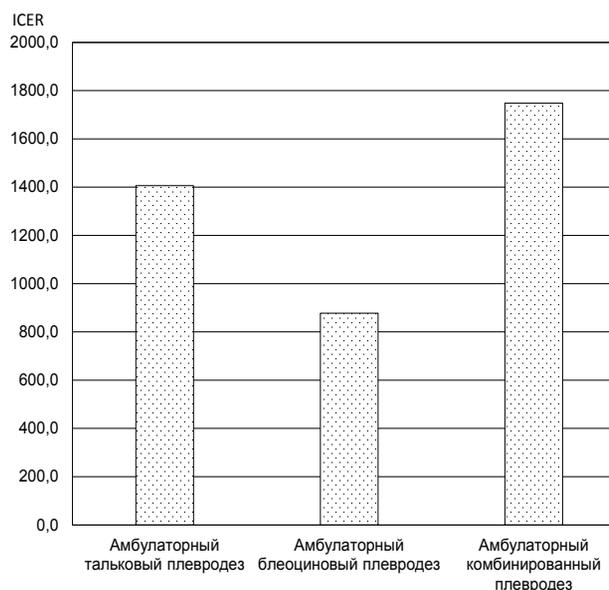


Рис. 4. ICER при различных методиках плевродеза  
Fig. 4. Incremental cost-effectiveness ratio with various pleurodesis techniques

более 500 р. за 0,5 кг, поэтому не учитывается в нашем исследовании. Средняя стоимость 15 мг Блеоцина в аптеках Санкт-Петербурга составляет 1500 р. (при использовании для плевродеза 45 мг Блеоцина – 4500 р.). Согласно приложению № 3 к Генеральному тарифному соглашению на 2019 г., операция 1-й сложности под местной анестезией в условиях центра амбулаторной хирургии, к которой можно отнести торакоцентез с последующим плевродезом, оплачивается средствами ОМС в объеме 1036,7 р. Исходя из вышесказанного, можно заключить, что стоимость талькового плевродеза в амбулаторных условиях составляет 8051,7 р., стоимость блеоцинового и комбинированного плевродеза – 11 799,2 р. (табл. 2).

В переводе на 1 койко-день лечение опухолевых экссудативных плевритов в стационаре по каналу ОМС обойдется в 5842,7 р., а 1 день амбулаторного лечения опухолевых экссудативных плевритов: для талькового плевродеза – 1341,95 р., для блеоцинового и комбинированного плевродеза – 2359,84 р. (рис. 1).

Таким образом, затраты на амбулаторное лечение пациентов с экссудативными опухолевыми плевритами оказываются почти в 3 раза меньше, чем лечение их в стационаре по каналу ОМС, и почти в 10 раз меньше, чем лечение в стационаре по каналу высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) (рис. 2).

*Анализ эффективности затрат.* На основании полученных результатов подсчитаны основные фармакоэкономические показатели: коэффициент «затраты – эффективность» (CER), показатель «приращение эффективности затрат» (ICER). Так, исходя из данных литературы [1, 3], эффективность стационарного торакоскопического плевродеза явилась равной 77 – 100 % (в среднем – 89 %).

С учетом вышеуказанного анализа DC, показатель CER для плевродеза в стационаре явился равным  $35\,056,4/89 = 393,9$ . Для талькового плевродеза:  $CER = 8051,7/69,8 = 115,35$ . Для блеоцинового плевродеза:  $CER = 11\,799,2/62,5 = 188,7$ . Для комбинированного плевродеза:  $CER = 11\,799,2/75,7 = 155,8$ .

С учетом того, что эффективность торакоскопического плевродеза выше, чем таковая у амбулаторного, был рассчитан ICER, отдельно для каждого из вариантов амбулаторного плевродеза по отношению к стационарному. Так, для талькового плевродеза ICER равен:  $(35\,056,4 - 8051,7) / (89 - 69,8) = 1406,4$ . Для блеоцинового плевродеза:  $ICER = (35\,056,4 - 11\,799,2) / (89 - 62,5) = 877,6$ . Для комбинированного плевродеза:  $ICER = (35\,056,4 - 11\,799,2) / (89 - 75,7) = 1748,6$ .

Как видно из приведенных выше расчетов (рис. 3), амбулаторный плевродез тальком обладает наименьшим CER и, следовательно, доминирует по этому показателю над другими вышеописанными методиками. В целом показатель CER у всех методик амбулаторного плевродеза оказался меньше, чем у стационарного. По отношению к стационарному торакоскопическому плевродезу показатель ICER оказался наименьшим у амбулаторного блеоцинового плевродеза, максимальная же величина ICER была у комбинированного амбулаторного плевродеза (рис. 4). Учитывая логический смысл инкрементального коэффициента «затраты/эффективность», который представляет собой стоимость дополнительной единицы эффективности на более эффективной технологии, следует заключить, что наибольшие затраты на увеличение эффективности за счет выполнения стационарного торакоскопического плевродеза регистрируются при выполнении комбинированного плевродеза.

Следовательно, комбинированный амбулаторный плевродез по этому показателю доминирует.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что наибольшую эффективность в лечении опухолевых экссудативных плевритов показывает стационарный торакоскопический плевродез. При этом, как показало наше исследование, он сопряжен с наибольшими экономическими затратами на лечение этих больных. Вместе с тем амбулаторные способы плевродеза, примененные при наличии у пациентов соответствующих показаний и отсутствии противопоказаний, также демонстрируют достаточно высокую эффективность (согласно нашему исследованию, 69%). При этом при анализе фармакоэкономических показателей коэффициент CER оказывается существенно ниже при амбулаторных способах плевродеза, что свидетельствует о выгоде его применения в экономическом плане. Коэффициент ICER при сравнении стационарного торакоскопического плевродеза и различных способов амбулаторного плевродеза оказался наибольшим при комбинированном плевродезе, что свидетельствует о том, что для увеличения эффективности метода придется понести наибольшие экономические затраты. Это делает комбинированный плевродез наиболее предпочтительным методом в амбулаторном лечении опухолевых плевритов. Перераспределение больных с опухолевыми плевритами из стационарных онкологических учреждений в амбулаторные позволит экономить бюджетные средства и сократить имеющиеся очереди на госпитализацию в стационарах. При этом необходимо упомянуть, что амбулаторный плевродез должен использоваться в качестве первого этапа помощи таким больным, при его неэффективности больной должен быть направлен в стационар.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Antony V., Lodderkemper R., Astoul P. et al. Management of Malignant Pleural Effusions // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – № 162. – С. 1987–2001.
2. Nikbakhsh N., Pourhasan Amiri A., Hoseinzadeh D. Bleomycinin the treatment of 50 cases with malignant pleural effusion // *Caspian J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – С. 274–278.
3. Roberts M. E., Neville E., Berrisford R. G. et al. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65, № 2. – С. 32–40.
4. Puri V., Pyrdeck T. L., Crabtree T. D. et al. Treatment of malignant pleural effusion: a cost-effectiveness analysis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94, № 2. – С. 374–380.
5. Olden A. M., Holloway R. Treatment of Malignant Pleural Effusion: PleuRx Catheter or Talc Pleurodesis? A Cost-Effectiveness Analysis // *Journal Of Palliative Medicine.* – 2010. – Vol. 13, № 1. – С. 59–65.
6. Olfert Jordan A. P., Penz Erika D., Manns Braden J. et al. Cost-effectiveness of indwelling pleural catheter compared with talc in malignant pleural effusion // *Respirology.* – 2017. – Vol. 22. – С. 764–770.
7. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Санкт-Петербурга на 2019 год с приложениями. URL: [https://spboms.ru/sites/default/files/terrpro/gts\\_na\\_2019\\_0.zip](https://spboms.ru/sites/default/files/terrpro/gts_na_2019_0.zip) (дата обращения: 10.10.2019).
8. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163. URL: [http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:qq&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:qq&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104) (дата обращения: 10.10.2019).
9. Мусина Н. З., Федяева В. К. Методы расчета qaly как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов // *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 66–71.
10. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика.* – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 3–8.
11. Ягудина Р. И., Сертик В. Г., Куликов А. Ю. Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки. // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 5–12.
12. Nafees B., Stafford M., Gavriel S. et al. Health state utilities for non small cell lung cancer // *Health Qual Life Outcomes.* – 2008. – Т. 6. – С. 84.
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1592н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при плеврите».

## REFERENCES

1. Antony V., Lodderkemper R., Astoul P., Boutin K., Golddraw P., Hott J., Panadero F. R., Sahn S. A. Management of Malignant Pleural Effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1987–2001.
2. Nikbakhsh N., Pourhasan Amiri A., Hoseinzadeh D. Bleomycinin the treatment of 50 cases with malignant pleural effusion. *Caspian J Intern Med.* 2011;2(3):274–278.
3. Roberts M. E., Neville E., Berrisford R. G., Antunes G., Ali N. J., BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(2):32–40.

4. Puri V., Pyrdeck T. L., Crabtree T. D., Kreisel D., Krupnick A. S., Colditz G. A., Patterson G. A., Meyers B. F. Treatment of malignant pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):374–380.
5. Olden A. M., Holloway R. Treatment of Malignant Pleural Effusion: PleuRx Catheter or Talc Pleurodesis? A Cost-Effectiveness Analysis. *Journal Of Palliative Medicine.* 2010;13(1):59–65.
6. Olfert Jordan A. P., Penz Erika D., Manns Braden J., Mishra E. K., Davies H. E., Miller R. F., Luengo-Fernandez R., Gao S., Rahman N. M. Cost-effectiveness of indwelling pleural catheter compared with talc in malignant pleural effusion. *Respirology.* 2017;22:764–770.
7. Tarifnoe soglasenie na oplatu medicinskoj pomoshchi, okazyvaemoj po territorial'noj programme obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya goroda Sankt-Peterburga na 2019 god s prilozheniyami. (In Russ.). Available at: [https://spboms.ru/sites/default/files/terrpro/gts\\_na\\_2019\\_0.zip](https://spboms.ru/sites/default/files/terrpro/gts_na_2019_0.zip) (accessed: 10.10.2019).
8. Otrasleyoj standart «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 № 163 vmeste s ost 91500.14.0001-2002. (In Russ.). Available at: [http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-qq&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-qq&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104) (accessed: 10.10.2019).
9. Musina N. Z., Fedyaeva V. K. Metody rascheta qaly kak integral'nogo pokazatelya effektivnosti v processe kompleksnoj ocenki lekarstvennyh preparatov. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya.* 2017;10(1):66–71. (In Russ.).
10. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Metelkin I. A. Metodologiya analiza «zatraty-effektivnost'» pri provedenii farmakoeconomicheskikh issledovanij. *Farmakoeconomika.* 2012;5(4):3–8. (In Russ.).
11. Yagudina R. I., Serpik V. G., Kulikov A. Yu. Farmakoeconomika dlya organizatorov zdravoohraneniya. algoritm primenyatiya reshenij na osnove farmakoeconomicheskoy ocenki. *Farmakoeconomika: Teoriya i praktika.* 2014;2(1):5–12. (In Russ.).
12. Nafees B., Stafford M., Gavriel S., Bhalla S., Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:84.
13. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 28 dekabrya 2012 g. № 1592n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri plevrite». (In Russ.).

#### Информация об авторах

**Иванов Олег Владимирович**, аспирант, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8221-3242; **Клименко Василий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6585-1047; **Решетов Алексей Викторович**, кандидат медицинских наук, торакальный хирург, Городская больница № 26 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7392-6654.

#### Information about authors

**Ivanov Oleg V.**, graduate student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8221-3242; **Klimenko Vasily N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6585-1047; **Reshetov Aleksey V.**, Cand. of Sci. (Med.), thoracic surgeon, City Hospital № 26 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7392-6654.



© CC BY Коллектив авторов, 2020  
УДК 616.831-006.484.04:616.153.96]-036.8  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-75-85

Б. Э. Гальковский<sup>1\*</sup>, Л. Б. Митрофанова<sup>1</sup>, Ю. С. Лахина<sup>1</sup>, Д. А. Гуляев<sup>1</sup>,  
В. Ю. Чиркин<sup>1</sup>, Н. А. Митрофанов<sup>2</sup>, И. В. Чистова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЛКОВ PROX1, CD133 И CD38 В ГЛИБЛАСТОМАХ ВЕНТРИКУЛЯРНО-СУБВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Поступила в редакцию 20.12.19 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Глиобlastома (ГБМ) — одна из самых злокачественных опухолей. На текущий момент варианты лечения ГБМ ограничены, а показатели выживаемости пациентов за последние десятилетия значительно не изменились.

**Цель** — сравнительное изучение экспрессии белков Prox1, CD38 и CD133 в ГБМ, контактирующих (BCV3+) и не контактирующих с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (BCV3-).

**Методы и материалы.** Иммуногистохимическое исследование с антителами к Prox1, Ki-67, CD38, CD133 и морфометрический анализ фрагментов ГБМ 10 пациентов BCV3+ и 8 пациентов BCV3-.

**Результаты.** Медиана числа CD133+ -клеток в BCV3+ и BCV3- ГБМ составила 34,5 и 10% соответственно. CD38+ -клетки были обнаружены во всех BCV3+ ГБМ и только в 1 BCV3- ГБМ. PROX1 экспрессировался в 34,6% клеток BCV3- ГБМ и в 79% BCV3+ ГБМ. Медиана продолжительности жизни была статистически значимо больше в группе ГБМ BCV3-, чем в ГБМ BCV3+ (6 против 4 месяцев). Были обнаружены прямые корреляционные связи между числом CD38+ - и CD133+ -клеток ( $r=0,596$ ), между локализацией опухоли и числом CD133+ -клеток ( $r=0,760$ ), обратные корреляционные связи между продолжительностью жизни и локализацией опухоли ( $r=-0,607$ ), а также числом CD38+ - ( $r=-0,755$ ) и CD133+ -клеток ( $r=-0,630$ ). При проведении регрессионного анализа число CD133+ -клеток было связано с продолжительностью жизни линейной функцией.

**Выводы.** ГБМ BCV3+ имеют больше CD133+ - и CD38+ -клеток и обладают меньшей медианой выживаемости по сравнению с ГБМ BCV3-.

**Ключевые слова:** иммуногистохимия, глиобlastома, CD38, CD133, PROX1, вентрикулярно-субвентрикулярная зона, таргетная терапия

**Для цитирования:** Гальковский Б. Э., Митрофанова Л. Б., Лахина Ю. С., Гуляев Д. А., Чиркин В. Ю., Митрофанов Н. А., Чистова И. В. Иммуногистохимическое исследование белков Prox1, CD133 и CD38 в глиобlastомах вентрикулярно-субвентрикулярной зоны и их влияние на продолжительность жизни пациентов. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(1):75–85. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-75-85.

\* Автор для связи: Борис Эдуардович Гальковский, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: mrc4se@gmail.com.

Boris E. Galkovsky<sup>1\*</sup>, Lubov B. Mitrofanova<sup>1</sup>, Iuliia S. Lakhina<sup>1</sup>, Dmitriy A. Gulyaev<sup>1</sup>, Vladislav Yu. Chirkin<sup>1</sup>, Nikolay A. Mitrofanov<sup>2</sup>, Inga V. Chistova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

## IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF PROTEINS PROX1, CD133 AND CD38 IN GLIOBLASTOMAS OF THE VENTRICULAR-SUBVENTRICULAR ZONE AND THEIR EFFECT ON THE LIFE EXPECTANCY OF PATIENTS

Received 20.12.19; accepted 18.03.20

**Introduction.** Glioblastoma (GBM) is one of the most malignant tumors. Currently, treatment options for GBM are limited, and patient survival rates over the past decades have not changed significantly.

**The objective** of the study was a comparative study of the expression of proteins Prox1, CD38, and CD133 in GBM in contact (VSVZ+) and not in contact with the ventricular-subventricular zone (VSVZ-).

**Methods and materials.** Immunohistochemical study with antibodies to Prox1, Ki-67, CD38, CD133 and morphometric analysis of GBM fragments of 10 patients of VSVZ+ and 8 patients of VSVZ-.

**Results.** The median of the number of CD133+ cells in VSVZ+ and VSVZ-GBM was 34.5% and 10%, respectively. CD38+ cells were found in all of the VSVZ+ GBM and only in one of the VSVZ- GBM. PROX1 was expressed in 34.6% of VSVZ- GBM cells and in 79% of VSVZ+ GBM cells. The median life expectancy was statistically significantly greater in the GBM VSVZ- group than in the GBM VSVZ+ group (6 versus 4 months). Direct correlations were found between the number of CD38+ and CD133+ cells ( $r = 0.596$ ), between tumor localization and the number of CD133+ cells ( $r = 0.760$ ), inverse correlations between life expectancy and tumor localization ( $r = -0.607$ ), and the number of CD38+ ( $r = -0.755$ ) and CD133+ cells ( $r = -0.630$ ). Regression analysis showed that the number of CD133+ cells was associated with a lifespan of linear function.

**Conclusions.** VSVZ+ GBM have more CD133+ and CD38+ cells and have a lower median survival compared to VSVZ- GBM.

**Keywords:** immunohistochemistry, glioblastoma, CD38, CD133, PROX1, ventriculo-subventricular zone, targeted therapy

**For citation:** Galkovsky B. E., Mitrofanova L. B., Lakhina I. S., Gulyaev D. A., Chirkin V. Yu., Mitrofanov N. A., Chistova I. V. Immunohistochemical study of proteins Prox1, CD133 and CD38 in glioblastomas of the ventricular-subventricular zone and their effect on the life expectancy of patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):75–85. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-75-85.

\* **Corresponding author:** Boris E. Galkovsky, Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia. E-mail: mrc4se@gmail.com.

### ВВЕДЕНИЕ

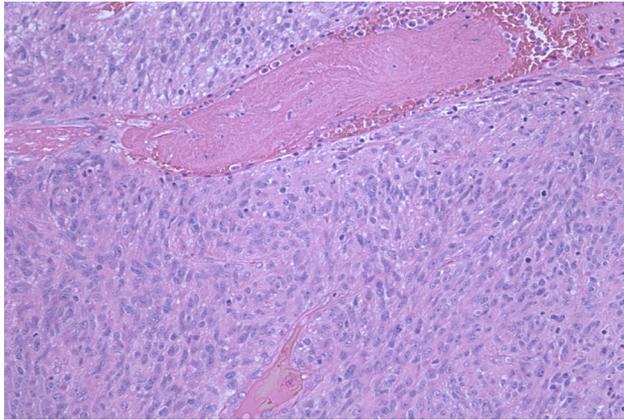
По данным Всемирной организации здравоохранения [1], глиобластома (ГБМ) является наиболее распространенным первичным новообразованием головного мозга. Эта опухоль составляет 15% всех внутричерепных и 60–75% астроцитарных новообразований [2]. На сегодняшний день стандарт лечения для ГБМ включает в себя максимальную хирургическую резекцию с последующей лучевой терапией и химиотерапией Темозоломидом, а затем поддерживающую терапию Темозоломидом в течение 6–12 месяцев в качестве монотерапии [3]. Средняя продолжительность жизни пациентов после постановки диагноза составляет 9 месяцев [4]. Было отмечено, что прогноз ГБМ, в том числе, зависит и от ее локализации в головном мозге. Пациенты с опухолью, расположенной или контактирующей с вентрикулярной и субвентрикулярной зонами головного мозга (VSVZ+), имеют меньшую продолжительность жизни и более короткий безрецидивный период [5]. Однако при генетическом анализе существенных отличий в геноме ГБМ, контактирующих с желудочком или субвентрикулярной зоной, от ГБМ, не имеющих контакт с этой анатомической зоной, не было выявлено.

Считается, что в патогенезе ГБМ важную роль играют белки, осуществляющие взаимодействие

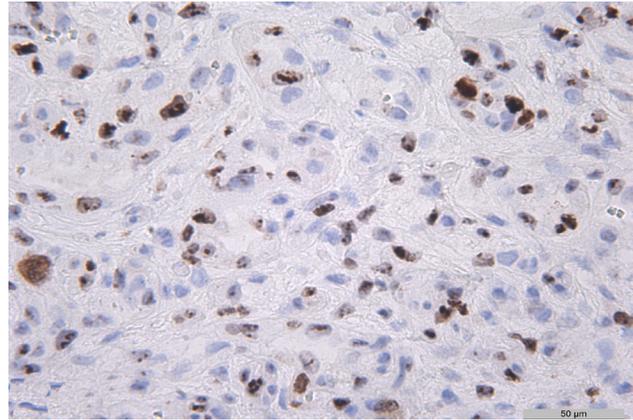
между опухолевыми клетками и их микроокружением [6]. В качестве объектов изучения предлагаются транскрипционные факторы и мембранные рецепторы. Например, Prox1 – транскрипционный фактор, его сверхэкспрессия приводит к повышенной онкогенности и инвазивности клеток ГБМ [7]. CD133 – мембранный гликопротеин, наиболее известный маркер стволовых клеток злокачественных опухолей, в том числе обнаруженных в ГБМ [8]. Известно, что CD133 принимает участие в туморогенезе, метастазировании, радио- и химиорезистентности клеток ГБМ [9]. С другой стороны, экспериментально было показано, что подавление экспрессии CD38 замедляет прогрессию глиомы путем нарушения взаимодействия микроокружения опухоли и опухолевых клеток [10].

К сожалению, на текущий момент варианты лечения ГБМ ограничены, а показатели выживаемости пациентов за последние десятилетия значительно не изменились, особенно по сравнению с ситуацией при карциномах молочной железы и легких [11].

**Цель исследования** – сравнительное изучение экспрессии белков Prox1, CD38 и CD133 в глиобластомах, контактирующих и не контактирующих с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной.



*a*



*б*

Рис. 1. Мультиформная глиобластома: *a* – обширные поля атипичных клеток, пролиферация сосудов; гематоксилин-эозин,  $\times 200$ ; *б* – экспрессия Ki-67 в ядрах клеток глиобластомы,  $\times 400$

Fig. 1. Glioblastoma multiforme: *a* – vast fields of atypical cells, vascular proliferation; hematoxylin-eosin,  $\times 200$ ; *б* – expression of Ki-67 in glioblastoma cell nuclei,  $\times 400$



Рис. 2. Глиобластома, не имеющая контакта с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ –). На представленной постконтрастной магнитно-резонансной томограмме, выполненной в режиме T1 взвешенности в сагиттальной плоскости, в левой гемисфере мозга визуализировано образование с накоплением контрастного вещества в виде капсулы и отсутствием накопления основной массы опухоли за счет некроза. Опухоль располагается преимущественно в субкортикальной зоне белого вещества передних отделов лобной доли, окружена зоной перифокального отека, не накапливающего контрастное вещество

Fig. 2. Glioblastoma without contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ –). On the presented post-contrast magnetic resonance imaging scan, performed in T1 mode of sagittal balance, the left hemisphere of the brain shows the formation with the accumulation of contrast medium in the form of a capsule and the absence of accumulation of the bulk of the tumor due to necrosis. The tumor is located mainly in the subcortical zone of white matter of the anterior frontal lobe, surrounded by a zone of perifocal edema that does not accumulate contrast medium



Рис. 3. Глиобластома, контактирующая с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ +). На представленной постконтрастной магнитно-резонансной томограмме, выполненной в режиме T1 взвешенности в коронарной плоскости, в правой гемисфере мозга визуализировано образование с интенсивным накоплением контрастного вещества, преимущественно по периферии, которое распространяется от субкортикальной до субэпендимальной зон белого вещества задних отделов лобной доли. Образование окружено массивной зоной перифокального отека, не накапливающего контрастное вещество

Fig. 3. Glioblastoma in contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ +). The presented post-contrast magnetic resonance tomogram, performed in the T1 mode of weighting in the coronal plane, visualizes the formation of intensive accumulation of contrast medium in the right hemisphere of the brain, mainly along the periphery, which extends from the subcortical to subependymal zones of white matter of the posterior frontal lobe. The formation is surrounded by a massive zone of perifocal edema, which does not accumulate contrast medium

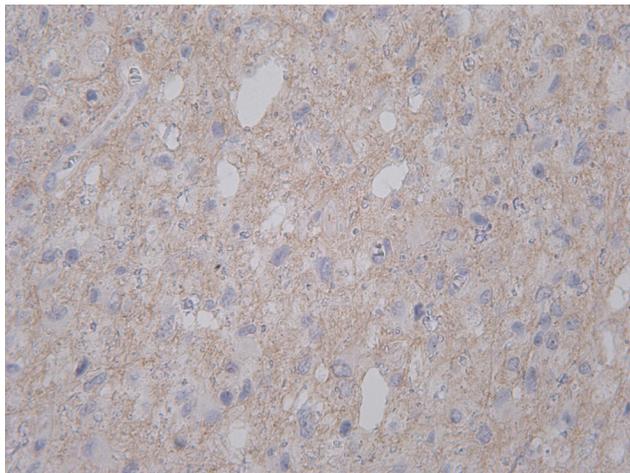


Рис. 4. Мембранная экспрессия CD38 на клетках глиобластомы, контактирующей с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (VSVZ+) (коричневое окрашивание),  $\times 400$

Fig. 4. Membrane expression of CD38 on glioblastoma cells in contact with the ventricular-subventricular zone (VSVZ+) (brown staining),  $\times 400$

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследовали 18 первичных ГБМ пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Для оценки локализации опухоли и наличия ее контакта с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной использовали данные магнитно-резонансной томографии. Опухоль считалась контактирующей с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной, если прорастала эпандиму стенок желудочков (ГБМ ВСВЗ+). Настоящее исследование осуществлялось в соответствии со стандартами «Good clinical practice». Были обследованы 7 мужчин (39%), 11 женщин (61%). Медиана возраста пациентов составила 60 лет с интерквартильным размахом 55–66 лет. Гистологическое исследование включало в себя окраску препаратов гематоксилином-эозином. Во всех случаях на парафиновых срезах проводили иммуногистохимический анализ с антителами к CD133, PROX1, CD38, Ki-67. Морфометрический анализ осуществляли с помощью анализатора изображения LeicaScoreM, а также с помощью программы «Fiji» [12]. Уровень экспрессии белков определяли как соотношение клеток с экспрессией антигенов к общему числу клеток в поле зрения при увеличении  $\times 400$  (в процентах). Средний уровень вычисляли по 10 полям зрения. Послеоперационное клиническое наблюдение вели в течение 12 месяцев с оценкой продолжительности жизни после оперативного вмешательства. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «IBM SPSS Statistics 23», при уровне доверительности  $p = 0,05$ . Оценку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка, распределение ряда полученных данных отличалось от

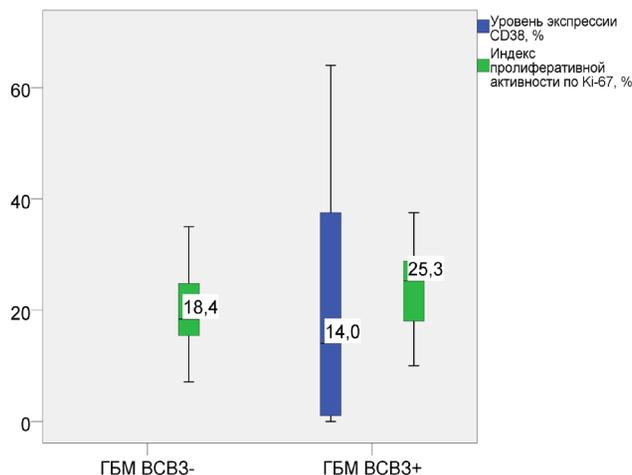


Рис. 5. Сравнение уровня пролиферативной активности и уровня экспрессии CD38 в группах глиобластом, контактирующих и не контактирующих с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ+ и ГБМ ВСВЗ-)

Fig. 5. Comparison of the level of proliferative activity and the level of expression of CD38 in glioblastoma groups in contact and not in contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ+ and GBM VSVZ-)

нормального. Оценку достоверности различий между выборками проводили с помощью критерия Манна – Уитни, при корреляционном анализе использовали коэффициент Спирмена и точечный бисериальный корреляционный коэффициент.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При гистологическом исследовании в 15 опухолях была обнаружена характерная морфологическая картина в виде обширных полей атипичных полиморфных отростчатых клеток со множественными митозами, в том числе патологическими, коагуляционных некрозов с палисадным расположением клеток опухоли (рис. 1), пролиферации сосудов. Подавляющее большинство ГБМ были полиморфными, 1 имела мелкоклеточное строение, 1 содержала примитивный нейрональный компонент, 1 – гигантские многоядерные клетки.

При анализе томограмм было установлено, что 8 ГБМ не имели контакта с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ-; рис. 2), 10 ГБМ имели контакт с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ+; рис. 3).

Экспрессия CD38 на клетках ГБМ в группе ВСВЗ- была обнаружена только в 1 наблюдении (доля позитивных клеток составила 14%); тогда как в группе ГБМ ВСВЗ+ все опухоли экспрессировали CD38, а медиана уровня его экспрессии (рис. 4; 5) составила 14% с интерквартильным размахом 0,75–40,6 (табл. 1). Число клеток, экспрессирующих CD133 (рис. 6; 7), статистически значимо ( $U = 6,0$  при  $p = 0,001$ ) было больше в группе ГБМ ВСВЗ+ (медиана – 34,5%), чем в ГБМ ВСВЗ- (медиана – 10%). В группе пациентов ГБМ ВСВЗ+ отмечалась статистически значимо меньшая продолжительность жизни ( $U = 12,0$  при  $p = 0,012$ ).

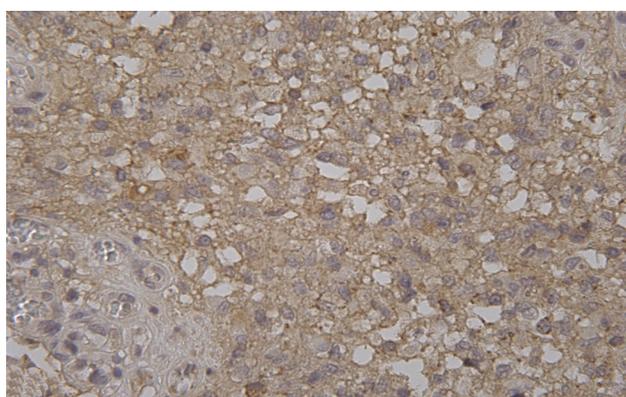
Таблица 1

## Результаты статистического анализа полученных данных

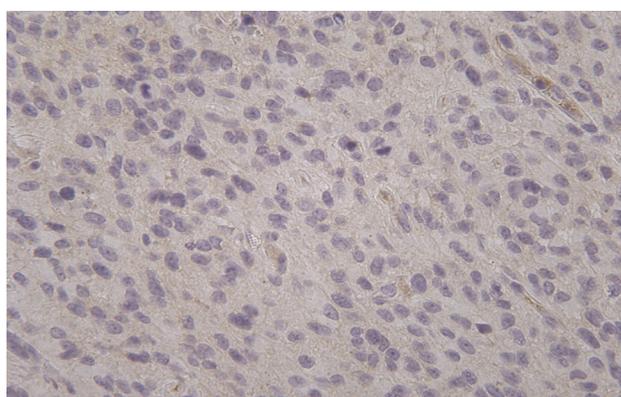
Table 1

## The results of statistical analysis of the data

Параметр	Группа			
	глиобластомы, не контактирующие с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ –) (n=8)		глиобластомы, контактирующие с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ +) (n=10)	
	медиана	межквартильный размах	медиана	межквартильный размах
Средний возраст пациентов, лет	61	58 – 67	59	53 – 65
Число CD133+ -клеток, %	10	0,7 – 22	34,5	29,5 – 40,8
Число PROX1+ -клеток, %	34,6	20,3 – 85,1	79	42,1 – 88,9
Число CD38+ -клеток, %	–	–	14	0,75 – 40,6
Индекс пролиферативной активности по Ki-67, %	18	13,2 – 26,4	25,3	16,9 – 30,1
Продолжительность жизни, месяцев	6	5 – 8	4	2,8 – 5,3



а



б

Рис. 6. Экспрессия CD133 на клетках глиобластомы: а – цитоплазматическая и мембранная экспрессия (коричневое окрашивание) на клетках глиобластомы, контактирующей с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ +); б – отсутствие экспрессии на клетках глиобластомы, не имеющей контакта с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ –),  $\times 400$

Fig. 6. Expression of CD133 on glioblastoma cells: а – cytoplasmic and membrane expression (brown staining) on glioblastoma cells in contact with the ventriculo-subventricular zone (GBM VSVZ+); б – lack of expression on glioblastoma cells without contact with the ventriculo-subventricular zone (GBM VSVZ –),  $\times 400$

При сравнении выживаемости между группами ГБМ ВСВЗ+ и ВСВЗ–, а также между группами ГБМ с экспрессией Prox1 в более и менее 50 % клеток (рис. 8) статистически значимых отличий в выживаемости выявлено не было (табл. 2). Не было определено достоверных отличий между группами ГБМ в уровне экспрессии Prox1 и индексом пролиферативной активности по Ki-67 ( $U_{\text{Prox1}} = 20,0$  при  $p = 0,161$ ;  $U_{\text{ki-67}} = 28,0$  при  $p = 0,315$ ). При корреляционном анализе была обнаружена умеренная прямая двусторонняя корреляционная связь между уровнем экспрессии CD38 и числом CD133+ -клеток ( $r_0$  Спирмена = 0,596 при  $p = 0,01$ ), обратно пропорциональная двусторонняя заметная корреляционная связь между CD38 и продолжительностью жизни ( $r_0$  Спирмена = –0,630 при  $p = 0,01$ ), обратно пропорциональная двусторонняя связь высокой силы между числом CD133+ -клеток и продолжительностью жизни ( $r_0$  Спирмена = –0,775 при  $p = 0,01$ ), прямая корреляционная значимая связь между контактом опухоли с ВСВЗ

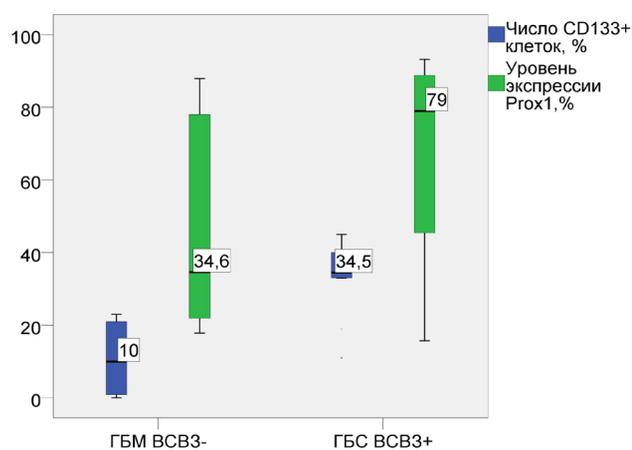


Рис. 7. Сравнение числа CD133+ -клеток и уровня экспрессии Prox1 в группах глиобластом, контактирующих и не контактирующих с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВЗ+ и ГБМ ВСВЗ–)

Fig. 7. Comparison of the number of CD133+ cells and the level of Prox1 expression in glioblastoma groups in contact and non-contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ + and GBM VSVZ –)

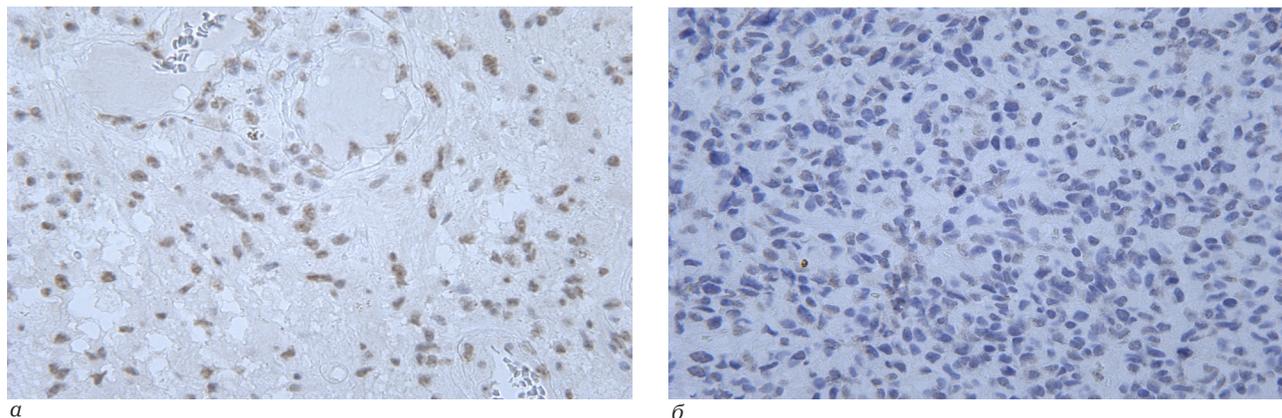


Рис. 8. Экспрессия Prox1 в ядрах клеток глиобластомы: а – высокий уровень (>50 % клеток) экспрессии Prox1 (коричневое окрашивание); б – низкий уровень (<50 % клеток) экспрессии Prox1, ×400  
 Fig. 8. Expression of Prox1 in the nuclei of glioblastoma cells: а – High level (> 50 % of cells) of Prox1 expression (brown staining); б – Low (<50 % of cells) Prox1 expression, ×400

Таблица 2

Анализ выживаемости между группами пациентов с глиобластомами, контактирующими с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВ3+) и не контактирующими с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной (ГБМ ВСВ3-), а также экспрессией PROX1 в <50 % и >50 % клеток методом Каплана – Майера

Table 2

Survival analysis between groups of patients with glioblastomas in contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ+) and non-in contact with the ventricular-subventricular zone (GBM VSVZ-), as well as the expression of PROX1 in <50 % and >50 % of cells by the Kaplan – Mayer method

Критерий	$\chi^2$		Степени свободы		Значимость*	
	расположение опухоли относительно желудочков	уровень экспрессии Prox1	расположение опухоли относительно желудочков	уровень экспрессии Prox1	расположение опухоли относительно желудочков	уровень экспрессии Prox1
Log Rank (Mantel – Cox)	3,22	0,02	1	1	0,07	0,88
Breslow	3,32	0,08	1	1	0,07	0,78
Tarone – Ware	3,32	0,08	1	1	0,07	0,78

\* – уровень значимости  $p < 0,05$ .

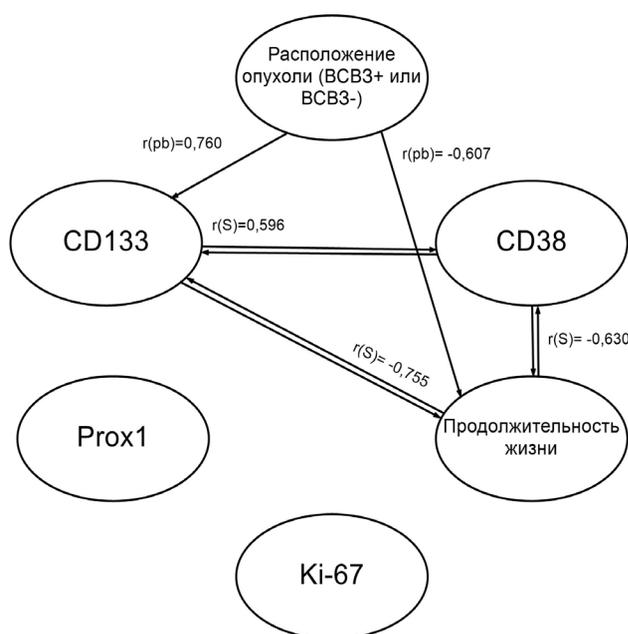


Рис. 9. Схема корреляционных связей при  $p = 0,01$   
 Fig. 9. Scheme of correlation at  $p = 0,01$

и числом CD133+ -клеток ( $r_{pb} = 0,760$ ;  $r_{pb}$  критическое = 0,59 при  $p = 0,01$ ), а также обратно пропорциональная заметная связь между контактом опухоли с ВСВ3 и продолжительностью жизни ( $r_{pb} = -0,607$ ;  $r_{pb}$  критическое = 0,59 при  $p = 0,01$ ; рис. 9). При выполнении однофакторного регрессионного анализа была отмечена обратная линейная зависимость между числом CD133+ -клеток и продолжительностью жизни (рис. 10).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие головного мозга происходит из ростральной части нервной трубки. Матричные клетки располагаются в эпендимном слое желудочков. После усиленного деления они мигрируют за пределы эпендимы, но часть клеток остается. В этот период эмбриогенеза клетки разделяются на нейробласты и глиобласты. Вентрикулярно-субвентрикулярная зона (ВСВ3) расположена в боковых стенках I и II желудочков головного мозга. Вдоль этой зоны происходит миграция незрелых нейрональных прогениторов [13]. У взрослых зона содержит стволовые клетки, экспрессирующие

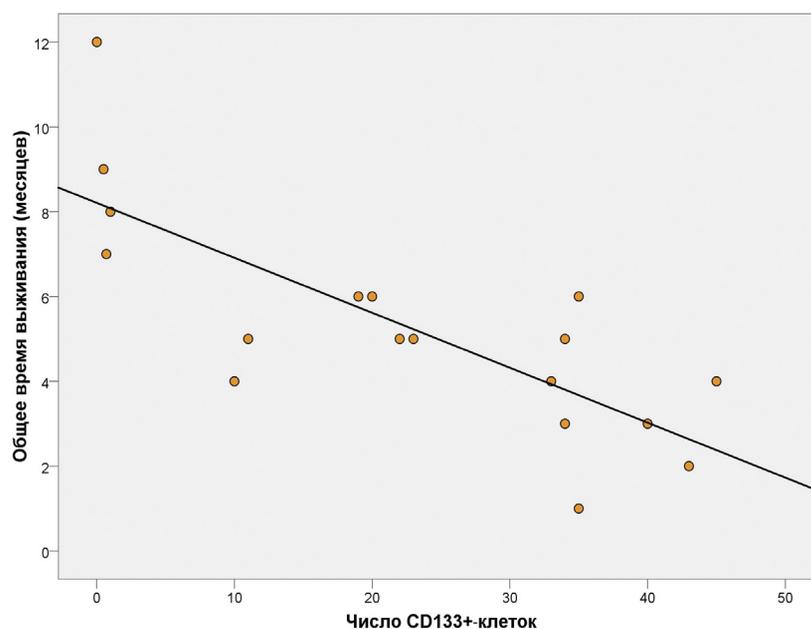


Рис. 10. График линейной функции, полученной при регрессионном анализе и описывающей связь между продолжительностью жизни и числом CD133 + -клеток в глиобластоме

Fig. 10. A graph of the linear function obtained by regression analysis and describing the relationship between life expectancy and the number of CD133 + cells in glioblastoma

CD133 и участвующие в самоподдержании и самообновлении ткани головного мозга [14]. Существуют теории, что эти клетки либо сами могут быть источником возникновения ГБМ, либо образуют мутантные нейрональные прогениторы, привлекающиеся в зону роста опухоли. Эти прогениторы также экспрессируют CD133 [15]. Таким образом, повышенное число CD133 + -клеток в ГБМ, имеющих контакт с ВСВЗ, может быть объяснено тем, что эти опухоли располагаются ближе к месту скопления стволовых клеток головного мозга, которые могут являться их источником или образовывать прогениторы, рекрутируемые в зону роста опухоли.

Большую роль для поддержания опухолевых стволовых клеток играет их микроокружение — клеточная ниша [16]. CD38 был обнаружен в клеточной нише клеток миеломы в костном мозге, а также на клетках ГБМ [17, 18]. Он участвует в активации и пролиферации Т-клеток, дифференцировке В-клеток и адгезии клеток через несубстратный лиганд CD31 [19]. Кроме того, CD38 действует как метаболический сенсор, который преобразует НАД+ в циклическую АДФ-рибозу, либо в АДФ-рибозу и никотинамидадениндинуклеотид (НАД+) в аденин динуклеотид фосфат никотиновой кислоты (НААДФ+), в зависимости от уровня pH [20]. Доказано, что CD38 обеспечивает взаимодействие клеток глиом и их микроокружения, механизмы иммуносупрессии и миграцию нейрональных клеток [21–23]. Несколько исследований показали, что опухолевые клетки ГБМ проявляют тропизм к ВСВЗ, распространяясь вдоль путей

белого вещества, в частности, мозолистого тела [24]. Таким образом, обнаруженная в нашем исследовании корреляционная связь между уровнем экспрессии CD133 и CD38, возможно, обусловлена взаимодействием стволовых клеток с их микроокружением. В свою очередь, отрицательная корреляционная связь между уровнем экспрессии CD38, CD133, контактом опухоли с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной и продолжительностью жизни, а также линейная отрицательная зависимость между числом CD133 + -клеток и продолжительностью жизни могут быть объяснены тем, что чем больше число стволовых опухолевых клеток (CD133 +), тем шире инвазивный фронт ГБМ, что затрудняет ее хирургическую резекцию и увеличивает устойчивость к радио- и химиотерапии [25, 26]. Несмотря на статистически достоверные различные медианы выживаемости в группах ГБМ ВСВЗ+ и ВСВЗ–, анализ выживаемости методом Каплана–Майера в представленной выборке не показал значимой разницы в продолжительности жизни, что противоречит данным А. М. Mistry et al. [27]. Это может быть обусловлено недостаточным объемом выборки, а также действием дополнительных факторов, не рассматриваемых в данном исследовании. Например, тем, что зарубежные и российская популяция генетически отличаются друг от друга. В частности, частота встречаемости IDH-мутаций в немецкой популяции составляет 7,2 %, в американской популяции — 14,3 %, в азиатской — около 10 %, а в российской — 4 %, что также может приводить к несовпадению данных [28–33].

Генетическая и иммунофенотипическая гетерогенность ГБМ диктует условия невозможности стандартного унифицированного подхода к лечению пациентов. Требуется персонализированный подход с учетом индивидуального иммунофено- и генотипа опухоли. Более высокий уровень экспрессии CD133 в ГБМ ВСВЗ+ позволяет предположить эффективность таргетной анти-CD133-терапии: АС141 (моноклональные антитела к CD133), конъюгированные с наночастицами, нагруженными паклитаксом, биспецифический активатор клеток-киллеров (BiKE), MS133 (биспецифическое антитело к CD133) с активированными Т-клетками, АС133, конъюгированный с генетически модифицированным цитолетальным токсином (С178АВС-CD133Маб) [34]. Экспрессия CD38 на клетках ГБМ может стать точкой приложения для таргетной терапии Daratumumab-ом (моноклональное антитело к CD38, зарегистрированное в России).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГБМ, контактирующие с вентрикулярно-субвентрикулярной зоной, имеют больше клеток, экспрессирующих CD133 и CD38, и обладают меньшей медианой продолжительности жизни пациентов по сравнению с не контактирующими с этой зоной. Число CD133+ -клеток является предиктором выживаемости пациентов с ГБМ. Полученные данные позволяют предположить пользу персонализированного подхода к лечению ГБМ с использованием индивидуального спектра таргетных препаратов.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность медицинскому лабораторному технику Виктории Геннадьевне Миренбург за проведение иммуногистохимических реакций, ординатору 2-го года обучения патолого-анатомического отделения НМИЦ им. В. А. Алмазова Ольге Андреевне Мартыновой за помощь в обработке полученных данных.

## Acknowledgments

The authors want to thank the medical laboratory technician Victoria Gennadyevna Mirenborg for performing immunohistochemical reactions, the 2nd year resident of the pathology department of the Almazov National Medical Research Centre Olga Andreevna Martynova for help in processing the data.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Louis D. N., *Cancer L., Al E.* WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. – 4th ed. – Lyon: International Agency For Research On Cancer, 2016.
2. Ostrom Q. T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011 // *Neuro-Oncology*. – 2014. – Vol. 16 (suppl. 4). – P. iv1–iv63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193675/> (дата обращения: 04.03.2019).
3. Stupp R., Mason W. P., van den Bent M. J. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 987–996. URL: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043330?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub\\_%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043330?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub_%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov) (дата обращения: 19.11.2019).
4. Eriksson M., Kahari J., Vestman A. et al. Improved Treatment of Glioblastoma – Changes in Survival over Two Decades at a Single Regional Centre // *Acta Oncologica*. – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 334–341. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2019.1571278> (дата обращения: 19.11.2019).
5. Mistry A. M., Dewan M. C., White-Dzuro G. A. et al. Decreased Survival in Glioblastomas Is Specific to Contact with the Ventricular-Subventricular Zone, Not Subgranular Zone or Corpus Callosum // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2017. – Vol. 132, № 2. – P. 341–349. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771712/> (дата обращения: 19.11.2019).
6. Mistry A. M., Wooten D. J., Davis L. T. et al. Ventricular-Subventricular Zone Contact by Glioblastoma is Not Associated with Molecular Signatures in Bulk Tumor Data // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37734-w> (дата обращения: 19.11.2019).
7. Xu X., Wan X., Wei X. PROX1 Promotes Human Glioblastoma Cell Proliferation and Invasion via Activation of the Nuclear Factor-κB Signaling Pathway // *Molecular Medicine Reports*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 963–968. URL: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/15/2/963> (дата обращения: 05.09.2019).
8. Никифорова З. Н., Кудрявцев И. А., Арноцкая Н. Е. и др. Опухолевые Стволовые Клетки Мультиформной Глиобластомы // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 26–33.
9. Li Z. CD133: a Stem Cell Biomarker and beyond // *Experimental Hematology & Oncology*. – 2013. – Vol. 2, № 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701589/> (дата обращения: 19.11.2019).
10. Levy A., Blacher E., Vaknine H. et al. CD38 Deficiency in the Tumor Microenvironment Attenuates Glioma Progression and Modulates Features of Tumor-Associated Microglia/Macrophages // *Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 14, № 8. – P. 1037–1049. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408254/> (дата обращения: 19.11.2019).
11. deSouza R. M., Shaweis H., Han C. et al. Erratum: Has the survival of patients with glioblastoma changed over the years? // *British Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 114, № 12. – P. e20–e20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815808/> (дата обращения: 19.11.2019).

12. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E. et al. Fiji: an Open-source Platform for Biological-image Analysis // *Nature Methods*. – 2012. – Vol. 9, № 7. – P. 676–682. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743772> (дата обращения: 30.04.2019).
13. Sanai N., Nguyen T., Ihrie R. A. et al. Corridors of Migrating Neurons in the Human Brain and Their Decline during Infancy // *Nature*. – 2011. – Vol. 478, № 7369. – P. 382–386. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3197903/> (дата обращения: 22.11.2019).
14. Gonzalez-Perez O. Neural Stem Cells in the Adult Human Brain // *Biological and Biomedical Reports*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 59–69. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Neural-stem-cells-in-the-adult-human-brain.-Gonzalez-Perez/6e6185d06e11b04ee4570d1b34368d9df1a7b245> (дата обращения: 05.09.2019).
15. Altmann C., Keller S., Schmidt M. H. H. The Role of SVZ Stem Cells in Glioblastoma // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 448. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521108/> (дата обращения: 22.11.2019).
16. Schiffer D., Annovazzi L., Casalone C. et al. Glioblastoma: Microenvironment and Niche Concept // *Cancers*. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357107/> (дата обращения: 20.12.2019).
17. Costa F., Toscani D., Chillemi A. et al. Expression of CD38 in Myeloma Bone Niche: a Rational Basis for the Use of Anti-CD38 Immunotherapy to Inhibit Osteoclast Formation // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593586/> (дата обращения: 16.05.2019).
18. Aulakh S., Manna A., Schiapparelli P. et al. CD38-targeted Therapy in Glioblastoma: a Step forward // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 15 (suppl). – P. e14030–e14030. URL: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.e14030](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e14030) (дата обращения: 22.11.2019).
19. Deaglio S., Morra M., Mallone R. et al. Human CD38 (ADP-Ribosyl Cyclase) Is a Counter-Receptor of CD31, an Ig Superfamily Member // *The Journal of Immunology*. – 1998. – Vol. 198, № 1. – P. 395–402. URL: <https://www.jimmunol.org/content/160/1/395.long> (дата обращения: 05.09.2019).
20. Aarhus R., Graeff R. M., Dickey D. M. et al. ADP-ribosyl Cyclase and CD38 Catalyze the Synthesis of a Calcium-mobilizing Metabolite from NADP+ // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, № 51. – P. 30327–30333.
21. Blacher E., Ben Baruch B., Levy A. et al. Inhibition of Glioma Progression by a Newly Discovered CD38 Inhibitor // *International Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 136, № 6. – P. 1422–1433. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29095> (дата обращения: 22.11.2019).
22. Chen L., Diao L., Yang Y. et al. CD38-Mediated Immunosuppression as a Mechanism of Tumor Cell Escape from PD-1/PD-L1 Blockade // *Cancer Discovery*. – 2018. – Vol. 8, № 9. – P. 1156–1175. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205194/> (дата обращения: 22.11.2019).
23. Role of Human CD38/ADP Ribosyl Cyclase for Cell Migration / M. Hashii, S. Amina, O. Lopatina, H. Higashida // *Neuroscience Research*. – 2010. – Vol. 68. – P. e135. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010210023874?via%3Dihub> (дата обращения: 22.11.2019).
24. Kroonen J., Nassen J., Boulanger Y.-G. et al. Human Glioblastoma-initiating Cells Invade Specifically the Subventricular Zones and Olfactory Bulbs of Mice after Striatal Injection // *International Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 129, № 3. – P. 574–585. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25709> (дата обращения: 22.11.2019).
25. Liu X., Chen L., Jiang Z. et al. Malignant Behavioral Characteristics of CD133+/- Glioblastoma Cells from a Northern Chinese Population // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 65–72. URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2012.747> (дата обращения: 26.11.2019).
26. Brown D. V., Filiz G., Daniel P. M. et al. Expression of CD133 and CD44 in Glioblastoma Stem Cells Correlates with Cell Proliferation, Phenotype Stability and Intra-tumor Heterogeneity. Harrison J. K., editor // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0172791. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328356/> (дата обращения: 22.11.2019).
27. Mistry A. M., Hale A. T., Chambless L. B. et al. Influence of Glioblastoma Contact with the Lateral Ventricle on Survival: a Meta-analysis // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 131, № 1. – P. 125–133. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5262526/> (дата обращения: 08.12.2019).
28. Hartmann C., Hentschel B., Wick W. et al. Patients with IDH1 Wild Type Anaplastic Astrocytomas Exhibit Worse Prognosis than IDH1-mutated Glioblastomas, and IDH1 Mutation Status Accounts for the Unfavorable Prognostic Effect of Higher Age: Implications for Classification of Gliomas // *Acta Neuropathologica*. – 2010. – Vol. 120, № 6. – P. 707–718. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-010-0781-z> (дата обращения: 25.11.2019).
29. Yan H., Parsons D. W., Jin G. et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 8. – P. 765–773. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0808710> (дата обращения: 05.09.2019).
30. Tateishi K., Yamamoto T. IDH-Mutant Gliomas. Brain and Spinal Tumors – Primary and Secondary [Working Title]. – 2019 Feb 23. URL: <https://www.intechopen.com/online-first/idh-mutant-gliomas> (дата обращения: 08.12.2019).
31. Khrunin A. V., Khokhrin D. V., Filipova I. N. et al. A Genome-Wide Analysis of Populations from European Russia Reveals a New Pole of Genetic Diversity in Northern Europe. Oleksyk T. K., editor // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e58552. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591355/> (дата обращения: 05.12.2019).
32. Chen N., Yu T., Gong J. et al. IDH1/2 Gene Hotspot Mutations in Central Nervous System Tumours: Analysis of 922 Chinese Patients // *Pathology*. – 2016. – Vol. 48, № 7. – P. 675–683. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302516397707?via%3Dihub> (дата обращения: 08.12.2019).
33. Korshunov A., Casalini B., Chavez L. et al. Integrated molecular characterization of IDH -mutant glioblastomas // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2018. – Vol. 45, № 2. – P. 108–118. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nan.12523> (дата обращения: 08.12.2019).
34. Glumac P. M., LeBeau A. M. The Role of CD133 in Cancer: a Concise Review // *Clinical and Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 7, № 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035906/> (дата обращения: 26.11.2019).

## REFERENCES

- Louis D. N., Cancer L., Al E. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon, International Agency For Research On Cancer, 2016.
- Ostrom Q. T., Gittleman H., Liao P., Rouse C., Chen Y., Dowling J. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology*. 2014;16(suppl 4):iv1–63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193675/> (accessed: 04.03.2019).

3. Stupp R., Mason W. P., van den Bent M. J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M. J. B. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987–996. Available at: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043330?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043330?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov) (accessed: 19.11.2019).
4. Eriksson M., Kahari J., Vestman A., Hallmans M., Johansson M., Bergenheim A. T. et al. Improved Treatment of Glioblastoma – Changes in Survival over Two Decades at a Single Regional Centre. *Acta Oncologica*. 2019;58(3):334–341. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2019.1571278> (accessed: 19.11.2019).
5. Mistry A. M., Dewan M. C., White-Dzuro G. A., Brinson P. R., Weaver K. D., Thompson R. C. et al. Decreased Survival in Glioblastomas Is Specific to Contact with the Ventricular-Subventricular Zone, Not Subgranular Zone or Corpus Callosum. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;132(2):341–349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771712/> (accessed: 19.11.2019).
6. Mistry A. M., Wooten D. J., Davis L. T., Mobley B. C., Quaranta V., Ihrle R. A. Ventricular-Subventricular Zone Contact by Glioblastoma is Not Associated with Molecular Signatures in Bulk Tumor Data. *Scientific Reports*. 2019;9(1). Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37734-w> (accessed: 19.11.2019).
7. Xu X., Wan X., Wei X. PROX1 Promotes Human Glioblastoma Cell Proliferation and Invasion via Activation of the Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2016;15(2):963–968. Available at: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/15/2/963> (accessed: 05.09.2019).
8. Nikiforova Z. N., Kudryavtsev I. A., Arnotskaya N. E., Bryukhovetskiy I. S., Shevchenko V. E. Tumor Stem Cells from Glioblastoma Multiforme. *Advances in molecular oncology*. 2016;3(2):26–33. (In Russ.).
9. Li Z. CD133: a Stem Cell Biomarker and beyond. *Experimental Hematology & Oncology*. 2013;2(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701589/> (accessed: 19.11.2019).
10. Levy A., Blacher E., Vaknine H., Lund F. E., Stein R., Mayo L. CD38 Deficiency in the Tumor Microenvironment Attenuates Glioma Progression and Modulates Features of Tumor-Associated Microglia/Macrophages. *Neuro-Oncology*. 2012;14(8):1037–1049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408254/> (accessed: 19.11.2019).
11. deSouza R. M., Shaweis H., Han C., Sivasubramanian V., Brazil L., Beaney R. et al. Erratum: Has the survival of patients with glioblastoma changed over the years? *British Journal of Cancer*. 2016;114(12):e20–e20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815808/> (accessed: 19.11.2019).
12. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T. et al. Fiji: an Open-source Platform for Biological-image Analysis. *Nature Methods*. 2012;9(7):676–682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743772> (accessed: 30.03.2019).
13. Sanai N., Nguyen T., Ihrle R. A., Mirzadeh Z., Tsai H.-H., Wong M. et al. Corridors of Migrating Neurons in the Human Brain and Their Decline during Infancy. *Nature*. 2011;478(7369):382–386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3197903/> (accessed: 22.11.2019).
14. Gonzalez-Perez O. Neural Stem Cells in the Adult Human Brain Biological and Biomedical Reports. 2012;2(1):59–69. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Neural-stem-cells-in-the-adult-human-brain.-Gonzalez-Perez/6e6185d06e11b04ee4570d1b34368d9df1a7b245> (accessed: 05.09.2019).
15. Altmann C., Keller S., Schmidt M. H. H. The Role of SVZ Stem Cells in Glioblastoma. *Cancers*. 2019;11(4):448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521108/> (accessed: 22.11.2019).
16. Schiffer D., Annovazzi L., Casalone C., Corona C., Mellai M. Glioblastoma: Microenvironment and Niche Concept. *Cancers*. 2018;11(1):5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357107/> (accessed: 22.11.2019).
17. Costa F., Toscani D., Chillemi A., Quarona V., Bolzoni M., Marchica V. et al. Expression of CD38 in Myeloma Bone Niche: a Rational Basis for the Use of Anti-CD38 Immunotherapy to Inhibit Osteoclast Formation. *Oncotarget*. 2017;8(34). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593586/> (accessed: 22.11.2019).
18. Aulakh S., Manna A., Schiapparelli P., Ailawadhi S., Paulus A., Rosenfeld S. et al. CD38-targeted Therapy in Glioblastoma: a Step forward. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):e14030–e14030. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.e14030](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e14030) (accessed: 22.11.2019).
19. Deaglio S., Morra M., Mallone R., Ausiello C., Prager E., Garbarino G. et al. Human CD38 (ADP-Ribosyl Cyclase) Is a Counter-Receptor of CD31, an Ig Superfamily Member. *The Journal of Immunology*. 1998;198(1):395–402. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/160/1/395>. long (accessed: 05.09.2019).
20. Aarhus R., Graeff R. M., Dickey D. M., Walseth T. F., Hon C. L. ADP-ribosyl Cyclase and CD38 Catalyze the Synthesis of a Calcium-mobilizing Metabolite from NADP+. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(51):30327–30333.
21. Blacher E., Ben Baruch B., Levy A., Geva N., Green K. D., Garneau-Tsodikova S. et al. Inhibition of Glioma Progression by a Newly Discovered CD38 Inhibitor. *International Journal of Cancer*. 2014;136(6):1422–1433. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29095> (accessed: 22.11.2019).
22. Chen L., Diao L., Yang Y., Yi X., Rodriguez B. L., Li Y. et al. CD38-Mediated Immunosuppression as a Mechanism of Tumor Cell Escape from PD-1/PD-L1 Blockade. *Cancer Discovery*. 2018;8(9):1156–1175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205194/> (accessed: 22.11.2019).
23. Hashii M., Amina S., Lopatina O., Higashida H. Role of Human CD38/ADP Ribosyl Cyclase for Cell Migration. *Neuroscience Research*. 2010;68:e135. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016810210023874?via%3Dihub> (accessed: 22.11.2019).
24. Kroonen J., Nassen J., Boulanger Y.-G., Provenzano F., Capraro V., Bours V. et al. Human Glioblastoma-initiating Cells Invade Specifically the Subventricular Zones and Olfactory Bulbs of Mice after Striatal Injection. *International Journal of Cancer*. 2010;129(3):574–585. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25709> (accessed: 22.11.2019).
25. Liu X., Chen L., Jiang Z., Wang J., Su Z., Li G. et al. Malignant Behavioral Characteristics of CD133+/- Glioblastoma Cells from a Northern Chinese Population. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;5(1):65–72. Available at: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2012.747> (accessed: 26.11.2019).
26. Brown D. V., Filiz G., Daniel P. M., Hollande F., Dworkin S., Amiridis S. et al. Expression of CD133 and CD44 in Glioblastoma Stem Cells Correlates with Cell Proliferation, Phenotype Stability and Intra-tumor Heterogeneity. *Harrison J. K., editor. PLOS One*. 2017;12(2):e0172791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328356/> (accessed: 22.11.2019).
27. Mistry A. M., Hale A. T., Chambless L. B., Weaver K. D., Thompson R. C., Ihrle R. A. Influence of Glioblastoma

toma Contact with the Lateral Ventricle on Survival: a Meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*. 2016;131(1):125–33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5262526/> (accessed: 08.12.2019).

28. Hartmann C., Hentschel B., Wick W., Capper D., Felsberg J., Simon M. et al. Patients with IDH1 Wild Type Anaplastic Astrocytomas Exhibit Worse Prognosis than IDH1-mutated Glioblastomas, and IDH1 Mutation Status Accounts for the Unfavorable Prognostic Effect of Higher Age: Implications for Classification of Gliomas. *Acta Neuropathologica*. 2010;120(6):707–718. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-010-0781-z> (accessed: 25.11.2019).

29. Yan H., Parsons D. W., Jin G., McLendon R., Rashied B. A., Yuan W. et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(8):765–773. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0808710> (accessed: 05.09.2019).

30. Tateishi K., Yamamoto T. IDH-Mutant Gliomas. *Brain and Spinal Tumors – Primary and Secondary* [Working Title]. 2019 Feb 23. Available at: <https://www.intechopen.com/online-first/idh-mutant-gliomas> (accessed: 08.12.2019).

31. Khrunin A. V., Khokhrin D. V., Filippova I. N., Esko T., Nelis M., Bebyakova N. A. et al. A Genome-Wide Analysis of Populations from European Russia Reveals a New Pole of Genetic Diversity in Northern Europe. Oleksyk T. K., editor. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591355/> (accessed: 05.12.2019).

32. Chen N., Yu T., Gong J., Nie L., Chen X., Zhang M. et al. IDH1/2 Gene Hotspot Mutations in Central Nervous System Tumours: Analysis of 922 Chinese Patients. *Pathology*. 2016;48(7):675–683. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302516397707?via%3DIuh> (accessed: 08.12.2019).

33. Korshunov A., Casalini B., Chavez L., Hielscher T., Sill M., Ryzhova M. et al. Integrated molecular characterization of IDH -mutant glioblastomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2018;45(2):108–118. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nan.12523> (accessed: 08.12.2019).

34. Glumac P. M., LeBeau A. M. The Role of CD133 in Cancer: a Concise Review. *Clinical and Translational Medicine*. 2018;7(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035906/> (accessed: 26.11.2019).

### Информация об авторах

**Гальковский Борис Эдуардович**, врач-патологоанатом, очный аспирант 2-го года обучения ИМО, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5252-483X; **Митрофанова Любовь Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии ИМО, главный научный сотрудник НИЛ патоморфологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0735-7822; **Лахина Юлия Сергеевна**, врач-лаборант НИЛ интегративных нейрохирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5454-6397; **Гуляев Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, руководитель НИЛ интегративных нейрохирургических технологий, врач-нейрохирург, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5509-5612; **Чиркин Владислав Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0610-1131; **Митрофанов Николай Алексеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, врач-рентгенолог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9462-9226; **Чистова Инга Викторовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова, врач-невролог, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3307-0083.

### Information about authors

**Galkovsky Boris E.**, pathologist, PhD student, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5252-483X; **Mitrofanova Lubov B.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathology, Chief Researcher of the Scientific Research Laboratory of Pathomorphology, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0735-7822; **Lakhina Iuliia S.**, laboratory assistant at the Research Laboratory of Integrative Neurosurgical Technologies, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5454-6397; **Gulyaev Dmitry A.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Integrative Neurosurgical Technologies, neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5509-5612; **Chirkin Vladislav Y.**, Cand. of Sci. (Med.), neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0610-1131; **Mitrofanov Nikolay A.**, Cand. of Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9462-9226; **Chistova Inga V.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3307-0083.



© СС 0 Коллектив авторов, 2020  
УДК 618.19-006.6-082-036.22  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-86-92

Н. С. Романенков\*, К. Н. Мовчан, В. В. Хижа, Ю. М. Морозов, А. В. Жарков,  
О. И. Яковенко, Е. В. Железный

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр»,  
Санкт-Петербург, Россия

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБЪЕМОВ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СЛУЧАЯХ РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Поступила в редакцию 20.12.19 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### Резюме

**Введение.** Возможности диагностики рака молочных желез (РМолЖ) расширяются. Улучшаются результаты лечения больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочных желез. Параметры 5-летней выживаемости больных РМолЖ увеличиваются. Число случаев проведения мастэктомии (МЭ) по поводу ЗНО МолЖ не снижается. Поэтому анализ эпидемиологических данных о наблюдениях ЗНО МолЖ у женского населения России востребован для прогнозирования необходимости оптимизации объемов восстановительного компонента оказания медицинской помощи (МП) пациенткам, подвергшимся МЭ.

**Методы и материалы.** Проведено ретроспективное когортное исследование. Проанализированы сведения о случаях РМолЖ у жительниц Санкт-Петербурга в 2011 – 2018 гг. Статистическая обработка проведена с применением программ «Statistica 12,0» для Windows, «Популяционный раковый регистр».

**Результаты.** В 2017 г. в Санкт-Петербурге заболеваемость РМолЖ зарегистрирована на уровне  $60,11 \text{ }^0/_{0000}$ . Распространенность ЗНО МолЖ за анализируемый период выше общероссийского показателя на 19,3 %. В 2018 г. РМолЖ у горожанок трудоспособного возраста диагностирован на 16,6 % чаще, чем в 2011 г. Удельный вес случаев верификации РМолЖ I – II стадии опухолевого процесса в 2011 – 2018 гг. возрос в 1,2 раза, достигнув 72,2 % в 2018 г. В 2018 г. параметр 5-летней выживаемости больных РМолЖ составил 63,4 %.

**Заключение.** В связи с ежегодным увеличением численности больных РМолЖ, перенесших МЭ, допустимо ожидать рост потенциальных потребностей в протезировании МолЖ, что обусловит необходимость расширения объемов высокотехнологичных видов МП, оказываемой пациенткам с ЗНО МолЖ.

**Ключевые слова:** эпидемиология опухолей, рак молочных желез, мастэктомия, реконструктивные операции, протезирование молочных желез, маммопластика

**Для цитирования:** Романенков Н. С., Мовчан К. Н., Хижа В. В., Морозов Ю. М., Жарков А. В., Яковенко О. И., Железный Е. В. Эпидемиологические индикаторы прогнозирования объемов высокотехнологичных видов медицинской помощи в случаях рака молочных желез. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(1):86 – 92. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-86-92.

\* Автор для связи: Николай Сергеевич Романенков, СПбГБУЗ «МИАЦ», 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 30. E-mail: nickrom@inbox.ru.

Nikolay S. Romanenkov\*, Konstantin N. Movchan, Valentin V. Hizha, Yuriy M. Morozov,  
Aleksandr V. Zharkov, Olga I. Yakovenko, Evgenij V. Zheleznyj

Medical Information and Analytical Center, Saint Petersburg, Russia

## EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS PREDICTING THE HIGH-TECHNOLOGICAL TYPES OF MEDICAL CARE VOLUMES IN BREAST CANCER CASES

Received 20.12.19; accepted 18.03.20

**Introduction.** The diagnostic possibilities for breast cancer (BC) are expanding. The results of BC patients treatment are also improving. The 5-year survival rate in BC patients is increasing. The number of mastectomy (ME) in BC patients does

not decrease. Therefore, the BC epidemiological data analysis in the female population of Russia is in demand to predict the need of the volumes of the breast reconstruction after ME.

**Methods and materials.** A retrospective cohort study was conducted. The information on BC cases in St. Petersburg residents in 2011 – 2018 yr. was analyzed. Statistical processing was carried out using the programs Statistica 12.0 for Windows, «Population cancer registry».

**Results and discussion.** In 2017 yr., in St. Petersburg, the incidence of BC was 60.11 ‰. The prevalence of BC in the analyzed period is higher than the national indicator by 19.3 %. In 2018 yr., women of working age were diagnosed with BC 16.6 % more often than in 2011. The frequency of the I – II stage BC verification in 2011 – 2018 yr. increased 1.2 times, reaching 72.2 % in 2018 yr. In 2018 yr., the 5-year survival rate in BC patients was 63.4 %.

**Conclusion.** In connection with the annual increase in the number of BC patients undergoing ME, it is reasonable to expect an increase in potential needs for breast reconstruction, which will necessitate the expansion of the volume of high-tech types of medical care provided to BC patients

**Keywords:** tumor epidemiology, breast cancer, mastectomy, reconstructive surgery, breast prosthetics, mammoplasty

**For citation:** Romanenkov N. S., Movchan K. N., Hizha V. V., Morozov Yu. M., Zharkov A. V., Yakovenko O. I., Zheleznyj E. V. Epidemiological indicators predicting the high-technological types of medical care volumes in breast cancer cases. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):86 – 92. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-86-92.

\* **Corresponding author:** Nikolay S. Romanenkov, Medical Information and Analytical Center, 30, Shkapina str., Saint Petersburg, 198095, Russia. E-mail: nickrom@inbox.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Как в России, так и в других странах мира рак молочных желез (РМолЖ) в настоящее время сохраняет первенство в структуре заболеваемости женщин патологией онкологического профиля [1 – 8]. Совершенствование мероприятий скрининга и своевременная диагностика РМолЖ обуславливают улучшение результатов лечения этого контингента больных. Это подтверждается увеличением параметров 5-летней выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочных желез [1 – 6]. Существующий тренд эскалации объемов хирургических вмешательств с расширением показаний к проведению пациенткам с ЗНО МолЖ онкопластических операций очевиден. В то же время частота осуществления мастэктомии (МЭ) больным РМолЖ пока не снижается. Поэтому оценка базисных эпидемиологических сведений о случаях ЗНО МолЖ в России – актуальная задача здравоохранения, прежде всего, для обоснования потребностей в оптимизации объемов медицинской помощи (МП). Особенно актуально решение этой задачи для жительниц Санкт-Петербурга, так как возможности оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи (ВгВ МП) в случаях РМолЖ многогранны.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В Санкт-Петербургском медицинском информационно-аналитическом центре осуществлено ретроспективное когортное исследование. Для этого отобраны сведения о случаях РМолЖ, зарегистрированных в Санкт-Петербурге в 2011 – 2018 гг. В ходе исследования проанализированы основные эпидемиологические показатели о наблюдениях ЗНО МолЖ: заболеваемость, распространенность, частота активного выявления, особенности возраста больных, распределение случаев с учетом стадий неопластического процесса, виды осуществленных хирургических вмешательств, параметры 5-летней выживаемости и годичной летальности больных.

Статистическая обработка данных проведена с применением программы «Statistica 12,0» для Windows. Распределение случаев по стадиям, параметры 5-летней выживаемости рассчитаны с помощью компьютерной программы «Популяционный раковый регистр» (ООО «Новел»). Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных данных пользовались t-критерием Стюдента. В случаях, когда гипотеза о нормальности распределения отвергалась, применяли критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных данных применяли критерий  $\chi^2$ . Различия в группах исследования считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Санкт-Петербурге, как и в Российской Федерации в целом, отмечается ежегодный рост числа случаев злокачественных новообразований молочных желез. Среди жительниц города в 2018 г. во всех возрастных группах число случаев РМолЖ увеличилось на 34,9 % ( $p = 0,0213$ ) по сравнению с 2011 г. (2240 случаев в 2011 г. и 3023 в 2018 г.). Этот показатель более чем в 2 раза превышает суммарное число случаев ЗНО матки и более чем в 4 раза – неоплазий яичников, впервые диагностируемых у горожанок (рис. 1).

Очевидно, что в Санкт-Петербурге заболеваемость женщин РМолЖ выше, чем в Москве и РФ в целом (рис. 2). Этот показатель за 6 лет повысился на 31,6 % (с 45,67 ‰ в 2011 г. до 60,11 ‰ в 2017 г.), а его ежегодный прирост в 2017 г. составил 4,2 %.

Распространенность РМолЖ у жительниц Санкт-Петербурга находится в пределах от 532,6 на 100 000 населения в 2011 г. до 562,3 в 2018 г. (545,0 ‰ – 2012 г., 562,4 ‰ – 2013 г., 561,4 ‰ – 2014 г., 554,8 ‰ – 2015 г., 560,9 ‰ – 2016 г., 561,1 ‰ – 2017 г.) (табл. 1). Показатель распространенности РМолЖ в Санкт-

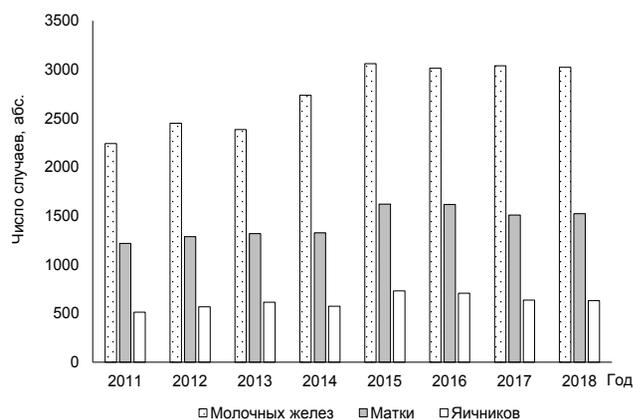


Рис. 1. Распределение случаев злокачественных новообразований органов женской половой сферы, верифицированных у жительниц Санкт-Петербурга впервые в жизни в 2011 – 2018 гг.

Fig. 1. Distribution of malignant neoplasms of female reproductive system verified in Saint Petersburg residents for the first time in life in 2011 – 2018

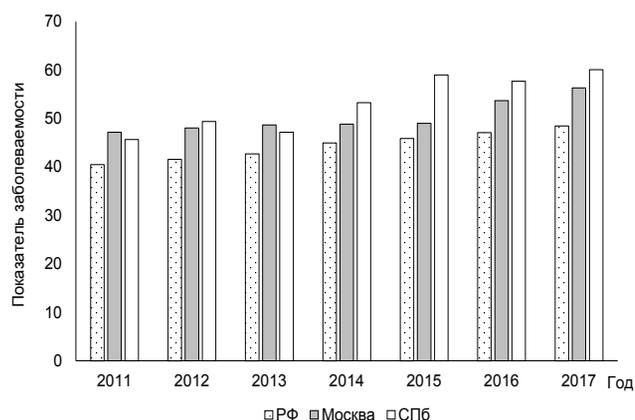


Рис. 2. Распределение показателя заболеваемости раком молочных желез в 2011 – 2017 гг. с учетом территории наблюдения

Fig. 2. Breast cancer incidence rate in 2011 – 2017 considering the observation territory

Таблица 1

Распределение показателей распространенности случаев рака молочных желез в 2011–2018 гг. с учетом территории проживания больных, ‰/0000

Table 1

Breast cancer prevalence in 2011–2018 considering patients residence area, ‰/0000

Территория проживания	Показатели распространенности случаев РМолЖ							
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
РФ	369,5	381,2	392,5	411,1	426,4	439	456,6	471,5
СПб.	532,6	545	562,4	561,4	554,8	560,9	561,1	562,3

Петербурге с 2011 по 2018 г. увеличился на 5,6 %. По сравнению с распространенностью ЗНО МолЖ в РФ в целом, в Санкт-Петербурге этот параметр выше на 19,3 %.

Данное обстоятельство подтверждает сохранение тенденции к увеличению числа обращений больных за МП по поводу впервые выявленных случаев РМолЖ в исследуемом периоде и повышению уровня 5-летней выживаемости больных, обусловленное как увеличением частоты верификации РМолЖ на ранних стадиях в ходе скрининговых мероприятий, так и совершенствованием технологий диагностики и лечения больных ЗНО МолЖ.

Частота случаев активного выявления РМолЖ у женского населения Санкт-Петербурга в 2011 – 2018 гг. увеличилась в 7,2 раза. Это позволяет сделать вывод о повышении информированности врачей общего профиля о необходимости целенаправленного осмотра пациенток для верификации у них ЗНО МолЖ. Последнее, на фоне ежегодного повышения показателей заболеваемости РМолЖ в динамике и относительно стабильных параметров распространенности данной неоплазии, позволяет полагать, что мероприятия противораковой борьбы, проводимые в административном центре

Северо-Западного федерального округа, оказываются явно эффективными.

В Санкт-Петербурге в 2011 – 2018 гг. число случаев РМолЖ, диагностированного у женщин трудоспособного возраста, увеличилось на 16,6 %. Такая тенденция, с одной стороны, вероятно, обусловлена тем, что трудоспособные горожанки ведут социально активный образ жизни и поэтому более информированы о необходимости регулярных профилактических осмотров, проведения ультразвукового исследования (УЗИ) МолЖ, маммографии с целью своевременной верификации РМолЖ, а с другой – эффективностью программ скрининга опухолей МолЖ и диагностических мероприятий, реализуемых Правительством Санкт-Петербурга.

Эффективность комплекса мероприятий, реализуемых с целью своевременной диагностики ЗНО, прослеживается и на основании оценки частоты случаев верификации опухолей на ранних (I–II) стадиях онкологического процесса. При ЗНО молочных желез в 2018 г. этот параметр в Санкт-Петербурге выше, чем в целом по РФ, – 72,2 и 71,2 % соответственно, но на 1 % ниже, чем в Москве (рис. 3).

Данные, показанные на рис. 3, позволяют констатировать, что в административном центре Северо-Западного федерального округа при РМолЖ

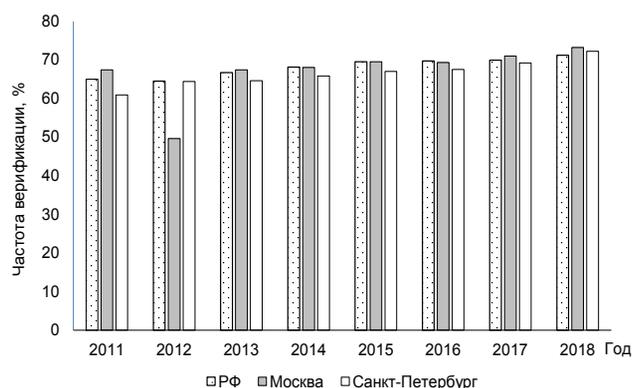


Рис. 3. Распределение случаев рака молочных желез I–II стадий, выявленных в 2011–2018 гг., с учетом территории проживания больных

Fig. 3. Distribution of breast cancer cases I–II stages detected in 2011–2018 considering patients residence area

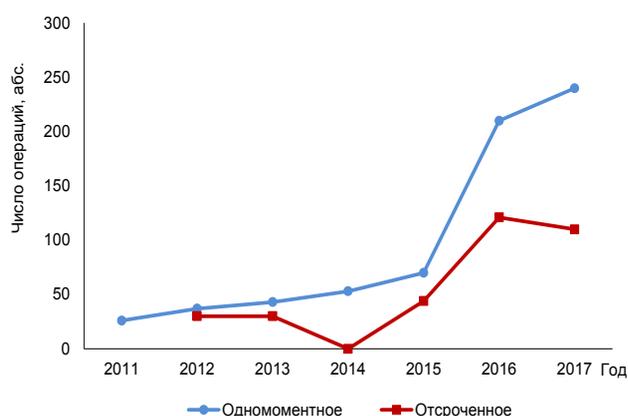


Рис. 5. Распределение случаев одномоментного и отсроченного протезирования молочных желез у пациенток с РМолЖ в Санкт-Петербурге в 2011–2017 гг.

Fig. 5. Distribution of immediate and delayed breast reconstruction cases in breast cancer patients in Saint Petersburg in 2011–2017

удельный вес верификации случаев I–II стадии опухолевого роста с 2011 по 2018 г. увеличился в 1,2 раза, что соответствует 18,5 % ( $p=0,0341$ ). В 2011–2018 гг. ежегодный прирост случаев РМолЖ, верифицированных у жительниц Санкт-Петербурга на ранних стадиях, варьировал от 0,2 до 3,5 %, в среднем составив 1,6 %.

В составе комбинированного и комплексного лечения больных РМолЖ основополагающим компонентом остается хирургическое вмешательство, о чем косвенно позволяет судить отсутствие снижения числа операций при ЗНО МолЖ (рис. 4). В Санкт-Петербурге этот параметр в 2011–2018 гг. увеличился на 33,8 %, достигнув в 2018 г. 1986 операций в течение года ( $p<0,05$ ).

Тенденция к выполнению пациенткам в случаях верификации ЗНО МолЖ органосохраняющих, онкопластических операций очевидна, а их эффективность и онкологическая безопасность доказаны в проспективных рандомизированных клинических исследованиях [9–12]. В то же время

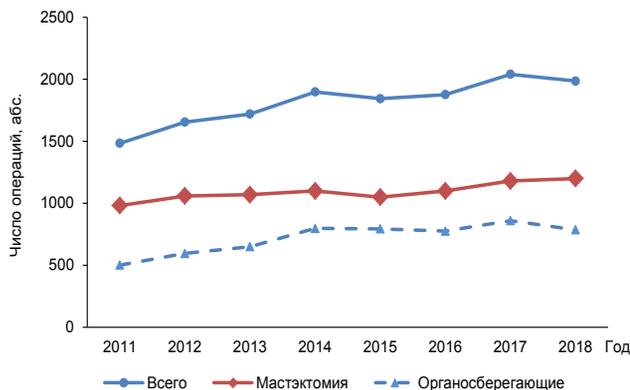


Рис. 4. Распределение хирургических вмешательств, выполненных при РМолЖ в Санкт-Петербурге в 2011–2018 гг., с учетом вида операции

Fig. 4. Distribution of surgeries types performed in breast cancer cases in Saint Petersburg in 2011–2018

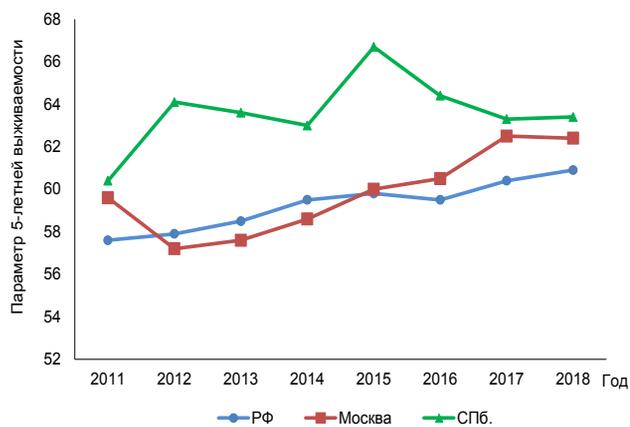


Рис. 6. Параметры 5-летней выживаемости в случаях оказания медицинской помощи больным раком молочных желез в 2011–2018 гг. с учетом территории проживания больных

Fig. 6. Five-year survival rate in breast cancer patients in 2011–2018 considering residence area

в 2011–2018 гг. хирурги Санкт-Петербурга при лечении больных РМолЖ в  $2/3$  случаев осуществляли мастэктомию. Последнее, вероятно, обусловлено не только медицинскими показаниями к осуществлению МЭ, но и осознанным выбором данного вида вмешательства пациентками, испытывающими страх потенциальной угрозы жизни в случае местного рецидива опухоли или возобновления злокачественного неопластического процесса в тканях оставшейся части МолЖ. При этом удельный вес случаев одномоментного протезирования молочных желез после МЭ в формате оказания ВтВМП пациенткам в общей структуре хирургических вмешательств, осуществленных по поводу РМЖ, увеличился в динамике более чем в 6,5 раза (с 1,75 % в 2011 г. до 11,76 % в 2017 г.), а частота отсроченных реконструктивных вмешательств на МолЖ в динамике возросла в 3,7 раза с 0,2 % в 2012 г. до 5,4 % в 2017 г. ( $p<0,05$ ), приблизившись к аналогичным показателям ведущих зарубежных клиник,

Таблица 2

Параметры годичной летальности при РМолЖ в 2011–2018 гг. с учетом территории проживания больных, %

Table 2

One-year mortality rates in breast cancer patients in 2011–2018 considering the residence area, %

Территория проживания	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Россия	8,7	8,3	7,4	7,3	6,6	6,4	6	5,8
Москва	8,1	8,1	7,8	7,3	6,7	6,1	5,7	6,1
Санкт-Петербург	8,1	11,1	8,3	8,7	6,2	6	6,6	6,2

специализирующихся на лечении больных ЗНО МолЖ (рис. 5).

В целом в 2011–2017 гг. в Санкт-Петербурге число наблюдений протезирования МолЖ после МЭ в формате оказания ВтВМП больным РМолЖ увеличилось в 13,5 раза – с 26 до 350 операций в год ( $p=0,0000$ ) (рис. 5).

В 2018 г. удельный вес случаев сугубо хирургического лечения больных ЗНО МолЖ в Санкт-Петербурге составил 38,4 %, что на 3,9 и 17,2 % выше, чем в РФ и Москве соответственно. Тенденция к увеличению частоты случаев сугубо хирургического лечения больных РМолЖ в Санкт-Петербурге отчетливо прослеживается с 2011 по 2018 г. Данный параметр за 7 лет возрос на 16,4 %. Однако в большинстве случаев оказания МП больным РМолЖ онкологами по показаниям избирается комбинированный/комплексный подход к обследованию и лечению.

Значимым критерием эффективности оказания МП больным РМолЖ является соотношение числа пациентов, состоящих на учете в онкологических медицинских организациях (МО) более 5 лет, к числу контингента больных ЗНО. Показатель 5-летней выживаемости больных при РМолЖ в Санкт-Петербурге увеличивается (рис. 6). С 2011 по 2018 г. его прирост зарегистрирован на уровне 4,9 %. В то же время необходимо констатировать, что в 2011–2015 гг. этот параметр возрос на 10,4 %, а в последующие 3 года снизился на 5 %, достигнув в 2018 г. уровня в 63,4 %. Эти изменения, вероятно, соотносятся с общей тенденцией к старению населения, внутренней миграцией жителей России, а также снижением в Санкт-Петербурге числа больных ЗНО МолЖ, состоящих на учете в медицинских организациях онкологической направленности по причине улучшения медико-статистического учета таких больных и уточнения в связи с этим регистра онкобольных.

Еще одним критерием оценки качества оказания МП и ранней диагностики при ЗНО считается показатель годичной летальности. Параметр годичной летальности при РМолЖ в России снижается (табл. 2). В 2011 г. он составил 8,7 %, а в 2018 г. зарегистрирован на уровне 5,8 %, т. е. уменьшился в 1,5 раза. В Москве и Санкт-Петербурге в исследуемый период величина данного показателя снизилась на 30,6 %. В целом данные, приведенные в табл. 2, позволяют констатировать,

что за прошедшие с 2011 по 2018 г. 7 лет, как в РФ в целом, так и в столичных мегаполисах (Москва, Санкт-Петербург), сформировалась устойчивая тенденция к улучшению качества обследования и лечения больных РМолЖ.

Таким образом, показатели заболеваемости РМолЖ жительниц Санкт-Петербурга выходят на 1-е место в общей структуре онкопатологии органов женской половой сферы, достигнув в 2017 г. 60,11 ‰<sub>0000</sub>. При этом распространенность ЗНО МолЖ в Санкт-Петербурге в 2011–2018 гг. остается на стабильно высоком уровне, превышая аналогичный общероссийский параметр на 19,3 %. Показатель частоты случаев активного выявления РМолЖ у женщин, проживающих в Санкт-Петербурге, в 2011–2018 гг. увеличился в 7,2 раза, это позволяет констатировать факт повышения информированности врачей общего профиля о необходимости целенаправленного осмотра пациенток в ракурсе верификации у них ЗНО МолЖ.

В 2011–2018 гг. число женщин трудоспособного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге, у которых диагностирован РМолЖ, увеличилось на 16,6 %.

В Санкт-Петербурге при РМолЖ удельный вес случаев верификации неоплазий молочных желез I–II стадии в 2011–2018 гг. увеличился в 1,2 раза, что соответствует 18,5 %, достигнув максимума в 2018 г. (72,2 %).

Показатель 5-летней выживаемости больных при РМолЖ в Санкт-Петербурге увеличивается. С 2011 по 2018 г. его прирост зарегистрирован на уровне 4,9 %, составив в 2018 г. 63,4 %. Параметр годичной летальности при РМолЖ в Санкт-Петербурге снижается. В исследуемый период величина данного показателя снизилась на 30,6 %.

В целом, анализируя данные по Санкт-Петербургу (с учетом сведений о снижении показателя годичной летальности при ЗНО МолЖ и одного из самых высоких показателей 5-летней выживаемости на территории РФ при данном виде неоплазий) допустимо полагать, что качество оказания МП жителям города надлежащее и по своим характеристикам не уступает таковому в других регионах РФ. Оценка основных эпидемиологических параметров о случаях РМолЖ позволяет констатировать позитивные тенденции в работе по организации в городе системы противораковой

борьбы. Большинство показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга по лечению больных данной патологией сопоставимо с аналогичными параметрами в столице и России в целом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение заболеваемости жительниц Санкт-Петербурга РМЖ, стабильно высокие показатели распространенности ЗНО МолЖ в мегаполисе, увеличивающиеся в динамике, а также возрастание параметров 5-летней выживаемости и снижение смертности позволяют полагать, что в городе ежегодно не только увеличивается численность контингента женщин (в том числе трудоспособного возраста), перенесших лечение по поводу РМолЖ, но и возрастает число пациенток, подвергшихся МЭ. В то же время частота осуществления одномоментных реконструктивных операций на МолЖ от общего числа случаев выполнения МЭ в 2017 г. не превышает 12 % клинических наблюдений. Этот факт позволяет констатировать безусловно позитивную тенденцию организации в Санкт-Петербурге мероприятий противораковой борьбы. Учитывая увеличение потенциальных потребностей в протезировании МолЖ в связи с ростом численности больных РМолЖ, подвергшихся МЭ, логично учесть в перспективе необходимость оптимизации и увеличения объемов ВтВМП, оказание которой потребуется пациенткам с ЗНО МолЖ, проживающим в Санкт-Петербурге.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.  
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (забо-

леваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2016. – 250 с.

3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2017. – 250 с.

4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2019. – 250 с.

5. Хижа Вал. Вас., Мовчан К. Н., Романенков Н. С. и др. Основные эпидемиологические данные о случаях злокачественных новообразований молочных желез у жительниц Санкт-Петербурга в 2011–2015 гг. // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 1 (298). – С. 20–23. Doi: 10.35627/2219-5238/2018-298-1-20-23.

6. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. – 236 с.

7. Carioli G., Malvezzi M., Rodriguez T. et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe // Breast. – 2017. – Vol. 36. – P. 89–95. Doi: 10.1016/j.breast.2017.06.003.

8. Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2016. – Vol. 17 (S3). – P. 43–46. Doi: 10.7314/apjcp.2016.17.s3.43.

9. Breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy in treatment of early stage breast cancer: A retrospective study of 107 cases / Z. Chen, Y. Xu, J. Shu, N. Xu // J. Cancer Res. Ther. – 2015. – Vol. 11, Suppl 1. – P. C29–31. Doi: 10.4103/0973-1482.163835.

10. Christiansen P., Carstensen S. L., Ejlersen B. et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival—a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) // Acta Oncol. – 2018. – Vol. 57, № 1. – P. 19–25. Doi: 10.1080/0284186x.2017.1403042

11. Breast-conserving surgery followed by whole-breast irradiation offers survival benefits over mastectomy without irradiation / J. de Boniface, J. Frisell, L. Bergkvist, Y. Andersson // Br. J. Surg. – 2018. – Vol. 105, № 12. – P. 1607–1614. Doi: 10.1002/bjs.10889.

12. Hamelinck V. C., Bastiaannet E., Pieterse A. H. et al. A prospective comparison of younger and older patients' preferences for breast-conserving surgery versus mastectomy in early breast cancer // J. Geriatr. Oncol. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 170–173. Doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.011.

## REFERENCES

1. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 year (incidence and mortality). Moscow, MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU «FMIC im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2014:250. (In Russ.).  
2. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2014 year (incidence and mortality). Moscow, MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU «FMIC im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2016:250. (In Russ.).  
3. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 year (incidence and mortality). Moscow, MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU «FMIC im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2017:250. (In Russ.).  
4. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 year (incidence and mortality). Moscow, MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU «FMIC im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2019:250. (In Russ.).

5. Hizha Val. Vas., Movchan K. N., Romanenkov N. S., Rusakevich K. I., Hizha Vit. Val. Main Breast Cancer Epidemiological Data in St. Petersburg Residents in 2011–2015. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2018;1(298):20–23. Doi: 10.35627/2219-5238/2018-298-1-20-23 (In Russ.).
6. Chissov V. I., Starinskij V. V., Petrova G. V. The status of cancer care in population of Russia in 2018. Moscow, MNIIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii, 2019:236. (In Russ.).
7. Carioli G., Malvezzi M., Rodriguez T., Bertuccio P., Negri E., La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast*. 2017;36:89–95. Doi: 10.1016/j.breast.2017.06.003.
8. Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(S3):43–46. Doi: 10.7314/apjcp.2016.17.s3.43.
9. Chen Z., Xu Y., Shu J., Xu N. Breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy in treatment of early stage breast cancer: A retrospective study of 107 cases. *J Cancer Res Ther*. 2015;11 Suppl 1:C29–31. Doi: 10.4103/0973-1482.163835.
10. Christiansen P., Carstensen S. L., Ejlertsen B., Kroman N., Offersen B., Bodilsen A., Jensen M. B. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol*. 2018;57(1):19–25. Doi: 10.1080/0284186x.2017.1403042.
11. de Boniface J., Frisell J., Bergkvist L., Andersson Y. Breast-conserving surgery followed by whole-breast irradiation offers survival benefits over mastectomy without irradiation. *Br J Surg*. 2018;105(12):1607–1614. Doi: 10.1002/bjs.10889.
12. Hamelinck V. C., Bastiaannet E., Pieterse A. H., Merkus J. W. S., Jannink I., den Hoed I. D. M., van de Velde C. J. H., Liefers G. J., Stiggenbout A. M. A prospective comparison of younger and older patients' preferences for breast-conserving surgery versus mastectomy in early breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(2):170–173. Doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.011.

### Информация об авторах

**Романенков Николай Сергеевич**, кандидат медицинских наук, врач-эксперт, Медицинский информационно-аналитический центр (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2715-7396; **Мовчан Константин Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий сектором организации экспертизы качества медицинской помощи, Медицинский информационно-аналитический центр (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5969-9918; **Хижа Валентин Васильевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом медицинской статистики опухолевых заболеваний, Медицинский информационно-аналитический центр (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2618-6583; **Морозов Юрий Михайлович**, доктор медицинских наук, врач-эксперт, Медицинский информационно-аналитический центр (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2315-7186; **Жарков Александр Владимирович**, кандидат медицинских наук, врач-эксперт, Медицинский информационно-аналитический центр (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2431-1543; **Яковенко Ольга Игоревна**, кандидат медицинских наук, врач-эксперт, Медицинский информационно-аналитический центр (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2351-1603; **Железный Евгений Владиславович**, врач-методист, Медицинский информационно-аналитический центр (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2351-1243.

### Information about authors

**Romanenkov Nikolay S.**, Cand. of Sci. (Med.), Expert, Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2715-7396; **Movchan Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Monitoring of the Quality of Medical Activities, Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5969-9918; **Hizha Valentin V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Medical Statistics of Neoplastic Diseases, Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2618-6583; **Morozov Yuriy M.**, Dr. of Sci. (Med.), Expert, Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2315-7186; **Zharkov Aleksandr V.**, Cand. of Sci. (Med.), Expert, Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2431-1543; **Yakovenko Olga I.**, Cand. of Sci. (Med.), Expert, Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2351-1603; **Zheleznyj Evgenij V.**, Doctor Methodist, Medical Information and Analytical Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2351-1243.

© CC © А. Л. Павлов, Д. Г. Кореньков, 2020  
УДК 616.613-003.7-055.2:616.61-002.3 + 616.62-002]-079.4:615.276.2  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-93-97

А. Л. Павлов<sup>1, 2\*</sup>, Д. Г. Кореньков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия  
<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПИЕЛОНЕФРИТА И ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ

Поступила в редакцию 23.01.20 г.; принята к печати 18.03.20 г.

### Резюме

**Цель.** Оптимизация топической диагностики воспалительного процесса в почке и мочевом пузыре у женщин при мочекаменной болезни.

**Методы и материалы.** Обследована 31 женщина в возрасте от 25 до 65 лет, которые были госпитализированы по поводу обострения хронического цистита на фоне мочекаменной болезни. Группу сравнения сформировали 15 здоровых людей без урологических заболеваний в анамнезе. В моче, раздельно взятой из мочевого пузыря и мочеточника, методом иммуноферментного анализа определяли уровень провоспалительного интерлейкина-8 (ИЛ-8).

**Результаты.** При изолированном обострении хронического цистита в моче, полученной из мочеточников, концентрация ИЛ-8 ( $(39 \pm 7,6)$  пг/мл) не выходила за пределы нормативных показателей ( $(35 \pm 7)$  пг/мл), в то время как содержание этого цитокина в мочевом пузыре превышало норму не менее чем в 3 раза ( $(120 \pm 3,5)$  пг/мл). При сочетании обострений воспаления в мочевом пузыре и в почках концентрация ИЛ-8 в мочевом пузыре возрастала примерно в 10 раз относительно контрольных значений ( $(350 \pm 27)$  пг/мл), а в мочеточнике с пораженной стороны — не менее чем в 8 раз ( $(280 \pm 16)$  пг/мл).

**Выводы.** Таким образом, сравнение содержания ИЛ-8 в моче из предположительно пораженных воспалительным процессом органов (почек, мочевого пузыря) дает возможность уточнить локализацию очага воспаления в мочевыделительной системе.

**Ключевые слова:** цистит, пиелонефрит, моча, цитокины, интерлейкин-8, воспаление

**Для цитирования:** Павлов А. Л., Кореньков Д. Г. Значимость определения интерлейкина-8 для дифференциальной диагностики пиелонефрита и цистита у женщин при нефролитиазе. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(1):93–97. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-93-97.

\* Автор для связи: Антон Леонидович Павлов, СПбГБУЗ «Александровская больница», 193312, Россия, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4. E-mail: antonp.1979@mail.ru.

Anton L. Pavlov<sup>1, 2\*</sup>, Dmitriy G. Koren'kov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aleksandrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Metchnikov, Saint Petersburg, Russia

## THE IMPORTANCE OF DETERMINING INTERLEUKIN-8 FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PYELONEPHRITIS AND CYSTITIS IN WOMEN WITH NEPHROLITHIASIS

Received 23.01.20; accepted 18.03.20

**The objective** was to optimize the topical diagnosis of the inflammatory process in the kidney and bladder in women with urolithiasis

**Methods and materials.** Examined were 31 women aged 25 to 65 y. o., hospitalized for exacerbation of chronic cystitis with urolithiasis. The comparison group consisted of 15 healthy people without a history of urological diseases. In urine taken

separately from the bladder and ureter, the level of pro-inflammatory interleukin 8 (IL 8) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** With an isolated exacerbation of chronic cystitis in the urine taken from the ureters, the concentration of IL 8 ( $(39 \pm 7.6)$  pg/ml) did not go beyond the normal indicators ( $(35 \pm 7)$  pg/ml), while the content of this cytokine in the bladder exceeded the norm by at least 3 times ( $(120 \pm 3.5)$  pg/ml). With a combination of exacerbations of inflammation in the bladder and kidneys, the concentration of IL 8 in the bladder was about 10 times higher than the control values ( $(350 \pm 27)$  pg/ml), and in the ureter from the affected side, no less than 8 times ( $(280 \pm 16)$  pg/ml).

**Conclusions.** A comparison of the content of IL 8 in urine from organs (kidneys, bladder) that are supposedly affected by the inflammatory process makes it possible to clarify the localization of the focus of inflammation in the urinary system.

**Keywords:** cystitis, pyelonephritis, urine, cytokines, interleukin 8, inflammation

**For citation:** Pavlov A. L., Koren'kov D. G. The importance of determining interleukin-8 for the differential diagnosis of pyelonephritis and cystitis in women with nephrolithiasis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):93–97. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-93-97.

\* **Corresponding author:** Anton L. Pavlov, Aleksandrovskaia Hospital, 4, Solidsrnosti pr., Saint Petersburg, 193312, Russia. E-mail: antonp.1979@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Топическая диагностика инфекционных поражений мочевыводящей системы — основа эффективной терапии изолированных и сочетанных воспалительных заболеваний почек и мочевого пузыря. В первую очередь, это относится к обострениям хронического цистита и сочетаниям цистита и хронического пиелонефрита, ассоциированного с нефролитоазом. Несмотря на то, что в настоящее время наиболее распространенным методом верификации инфекций мочевыводящей системы остается определение степени бактериурии, ее достоверный уровень до сих пор не установлен, а неучет так называемой «бактериурии малой степени» часто влечет за собой диагностические ошибки [1–4]. Другие способы локализации очага воспаления в мочевыделительной системе — оценка лейкоцитурии и различных клинических феноменов (дизурии, поллакиурии, болевого и других синдромов) — считаются малоинформативными [1, 3, 5, 6]. Ряд авторов также утверждают, что и тщательный сбор анамнеза, и результаты рутинных клинико-лабораторных исследований не позволяют в повседневной клинической практике точно установить локализацию воспаления в органах мочевыделительной системы [4, 7].

Большинство специалистов к «золотому стандарту» диагностики активной фазы хронического пиелонефрита относят скинтиграфию почек с димеркаптосукциновой кислотой [8, 9]. Этот метод позволяет выделить функционирующие и нефункционирующие участки паренхимы органа, в том числе зоны нефросклероза, и провести дифференциальную диагностику, обосновав прогностические критерии нефропатий. Считается, что реноскintiграфия с димеркаптосукциновой кислотой в несколько раз информативнее, чем ультразвуковое исследование почек [3]. Однако и этот метод не позволяет определить, имеется ли у пациента хронический пиелонефрит в активной фазе, или пиелонефрит стал результатом распространения воспалительного процесса из мочевого пузыря.

Пиелонефрит протекает на фоне системных и местных изменений иммунной реактивности. При этом в моче регистрируется значительное

увеличение концентрации провоспалительных цитокинов [4, 10]. Будучи низкомолекулярными протеинами, цитокины продуцируются различными клетками, в том числе элементами крови и эндотелием сосудов. Они регулируют взаимодействие клеток, их рост и дифференцировку, активность и апоптоз. Обострение любого местного воспалительного процесса характеризуется контактом микробных антигенов с рецепторным аппаратом эндотелия, моноцитов (макрофагов), нейтрофилов и других клеток крови, а также клеток слизистых оболочек. Это активирует экспрессию и выход в кровоток различных биологически активных молекул, в том числе цитокинов, включая провоспалительные и противовоспалительные интерлейкины. К провоспалительным цитокинам причисляют интерлейкины-1 $\beta$ , -6 и -8, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$ , к противовоспалительным — интерлейкины-2, -4, -10, -13 и трансформирующий ростковый фактор- $\beta$  [5–8].

Экспрессия провоспалительных агентов цитокинового каскада приводит к повышению проницаемости клеточных мембран, активации свертывающей системы крови, микротромбообразованию и нарушениям микроциркуляции. Противовоспалительные цитокины служат антагонистами провоспалительных. Представляется, что определение концентраций этих групп биологически активных веществ в моче, взятой из мочеточника в активную фазу хронического пиелонефрита, и в моче, полученной из мочевого пузыря, может стать объективным показателем не только тяжести воспалительного процесса, но и его локализации в органах мочевыделительной системы.

Однако в клинической практике для диагностики воспалительного процесса мочевых путей достаточно информативным может оказаться и сравнение концентраций какого-либо одного цитокина в моче, полученного из разных участков мочевыделительной системы при ее воспалении. Здесь наиболее репрезентативным показателем можно априори считать уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) — одного из основных интерлейкинов, стимулирующих миграцию нейтрофильных лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления

### Уровень ИЛ-8 в различных отделах мочевыделительной системы при обострении хронического цистита и пиелонефрита

#### The level of IL-8 in various parts of the urinary system with exacerbation of chronic cystitis and pyelonephritis

Группа наблюдения	Уровень ИЛ-8 (M±m), пг/мл	
	мочеточник	мочевой пузырь
Цистит (n = 22)	(39,0±7,6)	(120,0±3,5)*
Цистит + пиелонефрит (n = 9)	(280,0±16,0)*	(350,0±27,0)*
Контроль (n = 15)	(35,0±7,0)	

\* – разница статистически значима по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

[11]. Как показали предварительные результаты нашей работы [12, 13], уровень именно этого цитокина в моче наиболее точно коррелирует с тяжестью инфекционного поражения мочевыделительной системы.

**Целью** исследования послужила оптимизация топической диагностики воспалительного процесса мочевыделительной системы у женщин при нефролитиазе для дифференциации изолированного цистита и сочетания обострения цистита с активной фазой хронического пиелонефрита.

#### МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Обследована 31 женщина в возрасте от 25 до 65 лет, которые были госпитализированы по поводу обострения хронического цистита на фоне мочекаменной болезни. Группу сравнения (контроля) сформировали 15 здоровых людей 25–32 лет – 9 женщин и 6 мужчин, без урологических заболеваний в анамнезе.

У пациенток основной группы исследовали мочу из утренней порции, которую получали во время цистоскопии. Сначала отбирали 2–3 мл из мочевого пузыря, затем после его опорожнения и заполнения физиологическим раствором проводили катетеризацию каждого из мочеточников. Из них раздельно с использованием одноразовых катетеров № 4–5 длиной 50–60 см, проведенных на глубину 2–3 см от устья, стерильным шприцем забирали по 2–3 мл мочи. С учетом того, что содержание цитокинов в моче из мочеточника и в моче из мочевого пузыря в условиях физиологической нормы практически одинаковое [12], пациенты группы сравнения сдавали утреннюю порцию мочи в стандартных условиях с использованием стерильного контейнера после тщательного туалета половых органов. При необходимости биоматериал сохранялся при температуре  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2–3 недель.

Содержание ИЛ-8 в моче определяли с использованием наборов коммерческих тест-систем ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург) на базе лаборатории ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России. Применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа с двойными антителами. Исследование образцов осуществляли спектрометрическим способом при длине волны 450 нм [14].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических (M) и их стандартных отклонений (m) с привлечением программы «Statistica 10» (StatSoft, США). Статистическую значимость разности полученных величин определяли с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексное обследование пациенток, поступивших в специализированный стационар с клиникой обострения хронического цистита, показало, что в 9 (29 %) случаях обострение воспаления в мочевом пузыре сочеталось с активной фазой хронического пиелонефрита (группа «цистит + пиелонефрит»).

Уровень ИЛ-8 в моче представителей группы сравнения был принят за норму. При изолированном обострении хронического цистита – 22 наблюдения (группа «цистит») – в моче из мочеточников концентрация данного цитокина не выходила за пределы референсных значений, в то же время как содержание ИЛ-8 в мочевом пузыре превышало норму не менее чем в 3 раза. При сочетании обострений воспаления в мочевом пузыре и в почках концентрация ИЛ-8 в мочевом пузыре возрастала примерно в 10 раз относительно контрольных значений, а в мочеточнике с пораженной стороны – не менее чем в 8 раз (таблица).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что разница в уровнях цитокина в моче, полученной из мочевого пузыря при его изолированном воспалении и при сочетании с активной фазой хронического пиелонефрита, также оказалась статистически значимой. Этот феномен, очевидно, можно объяснить с позиций «суммации» ИЛ-8, поступающего из лоханки почки и мочеточника в мочевой пузырь, и ИЛ-8, вырабатывающегося собственно в мочевом пузыре. Однако объем исследованной выборки недостаточен для определения пороговых значений концентраций изученного цитокина в мочевом пузыре для диагностики изолированного цистита и сочетания цистита с пиелонефритом.

Таким образом, сравнение содержания ИЛ-8 в моче из предположительно пораженных воспалительным процессом органов (почек, мочевого пузыря) дает возможность уточнить локализацию очага воспаления в мочевыделительной системе.

## ВЫВОДЫ

1. Повышение уровня ИЛ-8 в моче, полученной из мочевого пузыря при его нормальном содержании, и в моче из мочеточников свидетельствует об изолированном обострении хронического цистита.

2. Высокий уровень ИЛ-8 в моче, полученной из мочеточника/мочеточников, при высоком содержании этого цитокина в моче, полученной из мочевого пузыря, свидетельствует о сочетании активной фазы хронического пиелонефрита и обострения хронического цистита.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fihn C. D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 259–266. Doi: 10.1056/NEJMcp030027.
2. Relevance of significant bacteriuria to aetiology and diagnosis of urinary-tract infection / J. W. Tapsall, P. C. Taylor, S. M. Bell, D. D. Smith // Lancet. – 1975. – Vol. 2. – P. 637–639.
3. Kunin C. M., Buesching W. J. Novel screening method for urine cultures using a filter paper dilution system // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38, № 3. – P. 1187–1190.
4. Степанова Н. М. Диагностика инфекций мочевой системы: хронический цистит – реальность или миф? // Нефрология. – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 82–87. Doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-2-82-87.
5. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – С. 336.
6. Rehmani R. Accuracy of urine dipstick to predict urinary tract infections in an emergency department // J. Ayub Med. Coll. Abbottabad. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 4–7.
7. Wilson M. L., Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infection in adult patients // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, № 8. – P. 1150–1158. Doi: 10.1086/383029.

8. Atasever T., Özkaya O., Abamor E. et al. 99mTc ethylene dicycysteine scintigraphy for diagnosing cortical defects in acute pyelonephritis: a comparative study with 99mTc dimercaptosuccinic acid // Nucl. Med. Commun. – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 967–970. Doi: 10.1097/00006231-200409000-00016.

9. Buyudereli G., Guney I. Role of technetium-99m N,N-ethylenedicycysteine renal scintigraphy in the evaluation of differential renal function and cortical defects // Clin. Nucl. Med. – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 134–138. Doi: 10.1097/01.rlu.0000200460.41091.13.

10. Меркоданова Ю. А., Утц И. А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский науч.-мед. журн. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 901–904.

11. Меняйло М. Е., Малащенко В. В., Шмаров В. А. и др. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека // Гены и клетки. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 65–69. Doi: 10.23868/201805007.

12. Провоспалительные цитокины в определении степени активности хронического пиелонефрита / Д. Г. Кореньков, В. Е. Марусанов, Т. П. Мишина, А. Л. Павлов // Урол. вед. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 13–18. Doi: 10.17816/uroved5413-19.

13. Павлов А. Л., Кореньков Д. Г. Провоспалительные цитокины в диагностике пиелонефрита // Урол. вед. – 2019. – Т. 9 (S). – С. 70–71.

14. Шабанова Л. Ф., Сафронов Б. Н. Иммунологические исследования в клинической практике. – Л., 1986. – 32 с.

## REFERENCES

1. Fihn S. D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med. 2003;349:259–266. Doi: 10.1056/NEJMcp030027.
2. Tapsall J. W., Taylor P. C., Bell S. M., Smith D. D. Relevance of «significant bacteriuria» to aetiology and diagnosis of urinary-tract infection. Lancet. 1975;2:637–639.
3. Kunin C. M., Buesching W. J. Novel screening method for urine cultures using a filter paper dilution system. J Clin Microbiol. 2000;38(3):1187–1190.
4. Stepanova N. M. The diagnostics of the urinary tract infections: chronic cystitis – reality or myth? Nephrology. (Saint Petersburg). 2007;11(2):82–87. (In Russ.). Doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-2-82-87
5. Menshikov V. V. Laboratory research methods in the clinic. Moscow, Meditsina, 1987:336. (In Russ.).
6. Rehmani R. Accuracy of urine dipstick to predict urinary tract infections in an emergency department. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2004;16(1):4–7.
7. Wilson M. L., Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infection in adult patients. Clin Infect Dis. 2004;38(8): 1150–1158. Doi: 10.1086/383029.
8. Atasever T., Özkaya O., Abamor E., Söylemezoğlu O., Buyan N., Ünlü M. 99mTc ethylene dicycysteine scintigraphy for diagnosing cortical defects in acute pyelonephritis: a comparative study with 99mTc dimercaptosuccinic acid. Nucl Med Commun. 2004;25(9):967–970. Doi: 10.1097/00006231-200409000-00016.
9. Buyudereli G., Guney I. Role of technetium-99m N,N-ethylenedicycysteine renal scintigraphy in the evaluation of differential renal function and cortical defects. Clin Nucl Med. 2006;31(3):134–138. Doi: 10.1097/01.rlu.0000200460.41091.13.
10. Merkodanova Yu. A., Utz I. A. Urinary cytokines spectrum of different etiologic and pathogenic types at children with chronic pyelonephritis. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011;7(4):901–904. (In Russ.).

11. Meniailo M. E., Malashchenko V. V., Shmarov V. A., Gazatova N. D., Melashchenko O. B., Goncharov A. G., Seledtsova G. V., Seledtsov V. I. Interleukin-8 is able to promote pro-inflammatory activity of human monocytes (macrophages). *Genes & Cells*. 2018;13(1):65–69. (In Russ.). Doi: 10.23868/201805007.
12. Korenkov D. G., Marusanov V. E., Mishina T. P., Pavlov A. L. Pro-inflammatory cytokines in determining of the active phase severity of chronic pyelonephritis. *Urologicheskie Vedomosti*. 2015;5(4):13–18. (In Russ.). Doi: 10.17816/uroved5413-19.
13. Pavlov A. L., Korenkov D. G. Pro-inflammatory cytokines in determining of the chronic pyelonephritis. *Urologicheskie Vedomosti*. 2019;9(Suppl):70–71. (In Russ.).
14. Shabanova L. F., Safronov B. N. Immunological studies in clinical practice. Leningrad, 1986:32. (In Russ.).

### Информация об авторах

**Павлов Антон Леонидович**, врач, Городская Александровская больница; аспирант кафедры урологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9838-4174; **Кореньков Дмитрий Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6215-8098.

### Information about authors

**Pavlov Anton L.**, MD, Aleksandrovskaya Hospital, postgraduate student of the Urology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Metchnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9838-4174; **Koren'kov Dmitriy G.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Urology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Metchnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6215-8098.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

### РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

### ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

### ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

#### I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

## II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

## III. Оформление рукописи

**1. Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**2. Объем полного текста рукописи** должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

**3. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте должны приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

**4. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

*Правила оформления списка литературы*

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

*Примеры оформления*

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54–58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, прилагаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

#### IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

### МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07  
факс: 8 (812) 338-66-77  
e-mail: nauka@spb-gmu.ru  
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор – академик РАН, профессор С. Ф. Багненко  
Зам. главного редактора – профессор Э. Э. Звартау  
Зам. главного редактора – академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

## REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

### PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

### INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

### AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

#### I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 – 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

## II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

## III. Manuscript preparation

1. **Manuscript.** Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (\*.doc, \*.docx, \*.rtf.).

2. **The length of the full text** of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. **Manuscript formatting.** The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and **bold** formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. **The file with the text** of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stated before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scienceditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the OFFICIAL ENGLISH NAME of an INSTITUTION. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine – Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pagebypage footnotes);

– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

*Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E.* Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // *The Scientific Notes of Pavlov University*. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient

and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in \*.jpg, \*.bmp or \*.gif (\*.doc and \*.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (\*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

#### IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

**SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL**

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,  
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07  
Fax: 7 (812) 338-66-77  
e-mail: [nauka@spb-gmu.ru](mailto:nauka@spb-gmu.ru)

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS  
Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor  
Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

---

---

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!**

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц – 29248.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

*Адрес:* 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8  
*Телефон:* (812) 338-70-07  
*Факс:* (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*  
Корректор *В. А. Черникова*

---

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.  
Подписано в печать 18.05.2020 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 13,25. Тираж 1000 экз. № 67/20.  
РИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2020