



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-93-98

Синдром старческой астении у больных гепатобилиарной патологией описторхозной этиологии

Пальцев А. И.

Новосибирский государственный медицинский университет ФГБОУ ВО НГМУ, 630091, Новосибирск, Россия

Senile asthenic syndrome in patients with hepatobiliary damage of opisthorchosis etiology

A. I. Paltsev

Novosibirsk state medical university, Krasnyi prospect, 52, Novosibirsk 630091, Russia

Для цитирования: Пальцев А. И. Синдром старческой астении у больных гепатобилиарной патологией описторхозной этиологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 93–98. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-93-98

For citation: Paltsev A. I. Senile asthenic syndrome in patients with hepatobiliary damage of opisthorchosis etiology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 93–98. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-93-98

Пальцев Александр Иванович, д.м.н., профессор, руководитель отдела медико-экологических исследований и лаборатории гастроэнтерологии и гепатологии, *Scopus Author ID: 23474269200*

Aleksandr I. Paltsev, *Scopus Author ID: 23474269200*

✉ **Corresponding author:**

Пальцев Александр Иванович
Aleksandr I. Paltsev
paltsev-fotina@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются особенности клиники, диагностики, лечения синдрома старческой астении у больных хроническим описторхозом с поражением печени и желчевыводящих путей.

Показаны значения образа жизни, роль этиотропной и патогенетической терапии. Отдельно рассматривается роль применения лаеннека как важного фактора патогенетической и антивозрастной медицины.

Ключевые слова: синдром старческой астении, описторхоз, гепатобилиарная система, лаеннек

Summary

The article deals with some features of clinical course, diagnostics, treatment of the senile asthenic syndrome in patients with chronic opisthorchosis and hepatobiliary damage.

Values of a life style, a role of etiotropny and pathogenic therapy are shown.

Separately the role of application of laennec as an important factor of pathogenetic and anti-aging medicine is considered.

Key words: senile asthenic syndrome, opisthorchosis, hepatobiliary system, laennec

Печень является одним из самых крупных и сложных органов человека. Нет практически ни одной функции в организме, в которой она бы не играла важную роль. Её основными функциями являются образование и экскреция желчи в процессе метаболизма билирубина, регуляция обмена углеводов, синтез липидов и секреция плазменных липопротеинов, определённый контроль метаболизма холестерина, образование альбумина, факторов свертывающей системы крови, ферментов, ряда других белков, а также образование мочевины. Особую роль в функции печени занимает её участие в метаболизме и детоксикации лекарств, других чужеродных субстанций, называемых ксенобиотиками. Особое значение названные метаболические функции печени человека приобретают в возрастном аспекте.

Следует отметить, что физиологические изменения в организме человека идут непрерывно, а что касается проблем старения, то в молодом организме они идут более интенсивно. Уже с начала четвертого десятилетия, несомненно, цветущего возраста, снижаются тощая масса тела, содержание калия, минеральная плотность костей, содержание воды на 17% у женщин и на 11% у мужчины и это связано с уменьшением внутриклеточной жидкости. Уменьшается и уровень тестостерона, в результате чего нередко снижается аппетит.

Однако одновременно может увеличиваться количество жира в организме, особенно центрального, в результате мы всё чаще наблюдаем лиц с абдоминальным ожирением. Что касается системы пищеварения, то с возрастом действительно происходят системные изменения. Их можно разделить на 3 группы:

1. Изменения, связанные с нейромышечной функцией;
2. Изменения, связанные с секрецией и абсорбцией;
3. Изменения стенок полых органов.

Достаточно отметить, что в полости рта развивается слабость жевательной мускулатуры, уменьшается активность слюнных желез, в результате снижается количество слюны, её бактерицидные свойства, ухудшается смачиваемость пищи, в результате затрудняется глотание. Если же при этом человек не следит за состоянием зубочелюстной системы, то в пищевод, желудок поступает не достаточно обработанная (тщательно пережеванная) пища, в результате развиваются атрофические изменения, как в слизистом, так и мышечном слое. И вместе с тем в этих органах наблюдаются дискинетические нарушения, как правило эзофаго-гастро-дуоденостаз, что может приводить к синдрому Ремхельда-Уидена, а в отдельных случаях и это бывает, как правило, при старческой астении – к невозможности проглатывания пищи.

Панкреатические инволютивные изменения заключаются в развитии атрофических изменений в ткани органа, замещение секретирующих гранул соединительной тканью. В результате существенно ухудшается интенсивность и качество пищеварительных процессов, неполностью перевариваются белки, жиры и углеводы; непереваренные

компоненты пищи организм не способен усваивать. Вследствие этого развивается хронический дефицит незаменимых питательных веществ, гиповитаминозы, иммунодефицит, нарушаются многие функции организма.

Как ранее отмечалось известными гепатологами, геронтологами [1,2], печень относится к медленно стареющим органам, и поэтому долгое время она может адекватно участвовать во всех механизмах жизнедеятельности организма. Вместе с тем и в ней происходят возрастные изменения: так к 90 годам её масса уменьшается на 36–38% по сравнению с 30-летним человеком, изменяются ядра гепатоцитов, появляются двуядерные; уменьшается количество митохондрий, постепенно нарастает портальный фиброз. Накопление жира в гепатоцитах приводит к стеатогепатозу и стеатогепатиту. Всё это в итоге, наряду со снижением детоксикационных процессов, приводит к недостаточной выработке энергии. Последнее клинически выражается в развитии слабости, хронической усталости, апатии, снижению сексуальной активности, депрессии. При этих изменениях развивается дислипидемия, отнесенная на XXIII конгрессе Европейского общества кардиологов к модифицируемым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Количество гепатоцитов может снижаться, в результате скорость синтеза белков уменьшается на 30% и более. Компromетированная по разным причинам печень не способна утилизировать старые гормоны, в результате они циркулируют в крови, а новые гормоны в должном количестве не вырабатываются. В результате развивается быстрое и преждевременное старение и, в частности, синдром старческой астении. Распространенность его популяции достаточно высока и колеблется от 7 до 73,4%.

Существенные изменения претерпевает желчевыводящая система, что выражается в увеличении объёма желчного пузыря за счёт его удлинения и увеличения передне-заднего размера. В результате снижается тонус его мускулатуры, ослабляется двигательная функция, что приводит к замедлению токи желчи, нередко присоединению инфекции, изменению биохимизма желчи развития желчно-каменной болезни.

Старческая астения определяется как характеристика состояния здоровья человека пожилого и старческого возраста, которая отражает потребность в уходе [3].

Вопросы этиологии данного клинического синдрома нельзя считать достаточно изученными и четко определенными. Но среди основных этиологических факторов выделяют – фенотип, передающийся генетически и совокупность приобретенного дефицита функций на фоне полиморбидности.

Среди основных патогенетических факторов K. Rockwool (2011) [4] выделял следующие органы мишени синдрома старческой астении:

1. Костно-мышечная система: снижается мышечная масса, происходит нарушение мышечной терморегуляции, снижается потребление кислорода мышцами, нарушается иннервация мышечной ткани, её выносливость.

2. Изменения иммунной системы: снижается продукция и содержание иммуноглобулинов А, G, интерлейкина 2, активируется продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6).
3. Изменения нейроэндокринной системы: снижается продукция и содержание гормона роста, эстрогенов и тестостерона, инсулиноподобного фактора роста – 1, витамина D. Повышаются инсулинорезистентность, симпатический тонус, изменяется стероидная регуляция.

В свете ранее нами изложенного можно утверждать, что ни один из перечисленных патогенетических факторов не может осуществляться без вовлечения в процесс гепатобилиарной системы, с её многочисленными факторами.

Исходя из представленных этиопатогенетических факторов Х. Уао (2011) [5] выделил три состояния, зависящие от возраста человека, а именно:

Синдром мальнутриции. Процесс старения, как правило, сопряжен со снижением орального здоровья, изменением вкусовой чувствительности к потребляемой пище, отмечаются частые повторные госпитализации, тревожно-депрессивный синдром, деменция. Физиологическое старение ассоциировано с синдромом «быстрого насыщения», при котором значительно снижается объем потребляемой пищи вследствие повышенной чувствительности центров насыщения продолговатого мозга. Все это вместе взятое приводит к снижению аппетита, снижению объема и качества принимаемой пищи и синдрому недостаточности питания. Его основными клиническими проявлениями яв-

ляются снижение мышечной силы и выносливости, уменьшение объема физической активности, активности в повседневной жизни, снижение массы тела.

Саркопения. Процесс старения сопряжен с провоспалительной цитокинемией, оксидативным стрессом, которые, совместно с мальнутрицией, обуславливают формирование возраст-ассоциированной мышечной слабости или саркопении. Данное состояние является пусковым патогенетическим фактором формирования нарушений баланса с синдромом падений; остеопенией; снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, интенсивность метаболических процессов.

Снижение интенсивности метаболических процессов и физической активности. Данное состояние является закономерным следствием синдрома мальнутриции, саркопении, а также характерных для пожилого и старческого возраста множества острых и хронических заболеваний, полипрагмазии. Данные процессы приводят к нарушению функционирования всех органов и систем, в том числе снижаются когнитивные способности.

Таким образом, как видно из изложенного, указанные состояния носят системный характер и не могут происходить без вовлечения в патологические процессы печени и желчевыводящей системы.

Цель нашего исследования заключалась в изучении проявлений синдрома старческой астении у больных пожилого и старческого возраста с гепатобилиарной патологией, описторхозной этиологии и определении принципов патогенетической терапии.

Клиническая характеристика пациентов. Методы исследования

Нами наблюдалось 27 человек, в возрасте от 68 до 89 лет, мужчин – 11 и женщин 16, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в Областном клиническом госпитале ветеранов войн. Из числа наблюдающихся пациентов у 20 был диагностирован холангиохолецистит, и у 7 холангиогепатит.

тит описторхозной этиологии в сочетании с синдромом старческой астении. Группа сравнения была представлена 15 пациентами со старческой астенией. Проводились исследования клинико-лабораторные, функциональные, лучевые, бактериологические, иммунологические, серологические.

Результаты проведенных исследований. Принципы терапии

Как показали наши исследования, паразитарное заболевание – хронический описторхоз, гиперэндемичным очагом которого является Обь-Иртышский бассейн, оказывает существенное влияние на проявление старческой астении.

Из числа наблюдаемых пациентов преобладали женщины, жители сельской местности. Как было показано в наших работах [6] это связано с тем, что приготавливая рыбные блюда, женщины часто используют рыбный фарш, который может быть инвазирован *Opisthorchis felinus*. Индекс массы тела 18,5 кг/м² и ниже наблюдался у 3 пациентов с описторхозным холангиогепатитом из 7 человек, что составило 42,9% и у 6 пациентов с описторхозным холангиохолециститом, что составило 30%. Все пациенты с хроническим описторхозным холангиогепатитом жаловались на постоянную слабость, утомляемость разной степени выраженности. Для её оценки нами применялась

пятибалльная система: 0 – отсутствие слабости, 1 – незначительная слабость, 2 – умеренная слабость, 3 – сильная слабость, 4 – очень сильная слабость. Больные хроническим описторхозным гепатитом отметили следующие показатели: 2 человека – 1 балл, 3 человека – 2 балла и 2 человека 3 балла. Что касается показателей утомляемости, то только один пациент отметил 1 балл или незначительную утомляемость, 3 человека – 2 балла и ещё 3 пациента – 3 балла.

У больных хроническим холангиохолециститом отмечались следующие показатели: 1 балл – четыре человека, 2 балла – двенадцать человек и четыре человека – 3 балла. Что касается показателей утомляемости, то они так же, как и у больных хроническим описторхозным гепатитом, были более выражены и представлены следующими показателями: 1 балл – 2 человека, 2 балла – 13 человек и 3 балла – 5 человек.

Проведение динамометрической пробы с целью определения силы кисти проводили отдельно у мужчин и женщин, вследствие её разницы в норме. Сила правой кисти у мужчин составила $14 \pm 1,7$ кг, при норме 35–50 кг и у женщин $8 \pm 0,9$ кг, при норме 25–33 кг. Все пациенты и пациентки были правшами.

При оценке скорости передвижения пациентов во время ходьбы было отмечено её снижение: у мужчин в течение минуты $37 \pm 2,5$ шагов, у женщин $35 \pm 1,9$ шагов. Таким образом приведенные данные свидетельствуют о наличии типичных признаков старческой астении у наблюдаемых больных хроническим описторхозом с преимущественным поражением печени и желчевыводящих путей.

Считается, что синдром старческой астении может быть физиологической особенностью некоторых людей в возрасте старше 65 лет. У других людей старческая астения бывает обусловлена сочетанием хронических заболеваний. И наконец, ещё одна группа пациентов может характеризоваться генетическими особенностями и приобретенными в жизни болезнями. В нашей стране синдром старческой астении чаще бывает обусловлен приобретенными заболеваниями или сочетанием генетических факторов и хронических заболеваний.

В связи с этим представлялось важным изучить показатели биохимических синдромов у наблюдаемых пациентов и в группе сравнения – у больных синдромом старческой астенией без хронического описторхоза (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, определенные изменения биохимических показателей наблюдались у пациентов со старческой астенией в сочетании с паразитарной инвазией; наиболее это выражено у больных хроническим описторхозным холангиогепатитом. Повышенный уровень АСТ и АЛТ свидетельствуют о повреждении клеток печени, в результате чего ферменты попадают в кровь. У этой же группы больных и у пациентов с хроническим описторхозным холангиохолициститом отмечалось повышение активности ГГТП и ЩФ, что являлось свидетельством застойных явлений в гепатобилиарной системе, связанных с нарушением оттока желчи, из-за возможного препятствия, вызванных скоплением паразитов. Вместе с тем в первой группе пациентов наблюдалось снижение показателей общего белка и альбуминов, указывающих на прямое следствие нарушения синтетической функции печени при хроническом описторхозе. У больных хроническим описторхозным холангиогепатитом наблюдалось повышение прямой фракции билирубина, при этом параллельно повышались такие показатели, как АСТ, ЩФ, ГГТП, это свидетельствовало о нарушении выведения желчи. А, как известно, механический фактор является одним из ведущих в патогенезе хронического описторхоза.

Из нашей работы видно, что старческая астения, в том числе и при сочетании с описторхозной инвазией, чаще наблюдалась у женщин, несомненно старых. Из 27 пациентов 22 человека были из сельских поселений и районных центров области, 17 человек из них были работниками физического труда, со средним и неполным средним образованием.

При диагностике старческой астении целесообразно использовать опросники, один из таковых называется «Возраст не помеха». Он предлагает отвечать «да» или «нет» на 7 следующих вопросов:

1. Похудел ли человек на 5 кг или больше за последние 6 месяцев?
2. Не чувствует ли человек снижения слуха и зрения?
3. Не было ли травм, связанных с падением, в последний год?
4. Чувствует ли человек себя подавленным, грустным или встревоженным в последние несколько недель?
5. Нет ли проблем с памятью, ориентацией, пониманием, способностью планировать?
6. Есть ли недержание мочи?
7. Тяжело ли ходить до 100м по улице и дому? Подниматься на один лестничный пролет?

Если 3 и больше положительных ответа – это синдром старческой астении (так называемые «хрупкие» пациенты). Она требует обязательного обращения к гериатру.

Ответов «да» 1–2. Это *предастения* (так называемая «*прехрупкость*»). В этом случае нужно проконсультироваться с врачом гериатром и заняться *профилактикой синдрома старческой астении*.

О положительных ответов означает отсутствие старческой астении. Такой пациент должен наблюдаться у участкового терапевта, но профилактика астении ему тоже необходима.

Лечение пациентов со старческой астенией представляет определенные трудности, а при сочетании с описторхозной инвазией, особенно при поражении печени, они существенно утяжеляются. **Синдром старческой астении следует оценивать как системное заболевание, требующее системного подхода.** В этом плане мы абсолютно согласны с всемирно известным психиатром, психотерапевтом, философом, создателем логотерапии Виктором Эмилем Франклом [7], который ссылаясь на работы Ганса Гюффа заявляя: «Способность наполнить свою жизнь смыслом, а значит пробудить у себя интерес к будущему, могла бы уберечь многих пожилых людей от преждевременного старческого маразма». И ещё одна его ссылка на мудрые слова величайшего нейрохирурга Харви Кушинга: «Единственный способ выжить – это постоянно ставить перед собой новые задачи».

Нам представляется, что в цепи лечебных факторов больных старческой астенией эти послы должны являться главными. Вместе с тем пожилым и старым людям необходимо регулярно заниматься физическими упражнениями, делать упражнения на равновесие. Весьма важным является организация правильного рационального и по показаниям диетического питания. Необходимо, чтобы полость рта была санирована, зубо-челюстной аппарат должен быть в норме, своевременно должно проводиться протезирование зубов.

Пожилым, старым человеком не должен переедать, но недолжен и недоедать, суточная потребность в калориях в среднем составляет около 1600 ккал, однако, если перед нами пациент со сниженной массой тела, индекс Кетле ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$, суточная

Биохимические показатели	Норма		Больные хроническим описторхозом, холангиогепатитом N=7	Больные хроническим холангиохолециститом N=20	Больные старческой астенией N=15
	мужчины	женщины	Абсол.	Абсол.	Абсол.
АСТ	До 47 ед/л	До 31 ед/л	57±2,9	63,2±2,7	43,2±2,3
АЛТ	До 37 ед/л	До 31 ед/л	49±2,4	35,4±1,2	32,4±1,2
ГГТП	До 49 ед/л	До 37 ед/л	46±1,4	47,3±2,1	29,3±3,4
Билирубин общий	8,5–20,5	8,5–20,5	17,3±2,1	18,2±1,2	15,1±0,9
Билирубин прямой	До 15,4 мм/л	До 15,5 мм/л	16,6±2,3	16,4±3,1	9,2±0,7
Общий белок	60–80 г/л	60–80 г/л	56,2±1,2	67,2±1,9	58,2±1,3
Альбумин	40–60%	40–60%	36,5±1,2%	51,7±2,3	42,2±1,3
Щелочная фосфатаза	1–3 ммоль/час/л	1–3 ммоль/час/л	2,7±0,5	2,9±3,4	1,2±0,3

Таблица 1.
Показатели печеночных проб у больных старческой астенией в сочетании с хроническим описторхозом и без него

калорийность может повышаться до 3000 ккалорий: 5–7 порций углеводов, 4–5 порций овощей, 2 порций мясных продуктов, содержание белка должно составлять 1,2 гр. на один килограмм идеальной массы тела, 1–2 порции жиров; жидкость должна поставляться из расчета 30 мл/кг массы тела, даже при наличии сердечной недостаточности. При приготовлении пищи могут использоваться минорные вещества.

Следует помнить о синдроме падений и профилактировать их. Важнейшим в этом плане является обеспечение безопасного быта: оборудование ванной и туалетной комнат поручнями, в ванной и душевых комнатах должны быть постелены безопасные коврики, пол в квартире не должен быть скользким. Пациенту необходимо подобрать трость.

Особое значение у больных старческой астенией придается вопросам фармакотерапии. Каждый врач, назначая лекарственные препараты, должен быть уверен, что показания к фармакотерапии определены правильно, дозы лекарств соответствуют индивидуальным особенностям пациента, указания врача полностью поняты и его назначения исполняются должным образом.

Пожилой возраст – это фактор риска нежелательных реакций, так как изменяется фармакокинетика, вследствие инволютивных изменений, в органах биотрансформации и выведения: замедляется метаболизм, увеличивается период полувыведения, что приводит к их кумуляции и развитию нежелательных реакций.

Вместе с тем полипрогмазия у пожилых бывает вынужденной. В США разработаны критерии Бирса, в которых указаны препараты, потенциально не рекомендованные к применению у пожилых.

В лечении описторхоза нами разработана трехэтапная система лечения больных хроническим

описторхозом, в которых выделены подготовительная терапия, специфическая химиотерапия и реабилитационное лечение [8]. Четкое соблюдение всех трех этапов позволяет решить вопросы противопаразитарного излечения и клинической эффективности. Что касается лечения празиквантелом лиц пожилого и старческого возраста, то с целью существенного снижения токсического влияния препарата, нами разработана щадящая методика лечения.

Академик РАН В. П. Скулачев с соавторами [9] в предисловии книги «Жизнь без старости» пишет: «В этой книге приводятся доказательства, что старение не является неизбежным. Авторы уверены, что на современном этапе развития биологии и медицины этот процесс должен быть взят под контроль человека».

Именно этим, полагаем, занимаются японские исследователи, изучив опыт нашего отечественного ученого, академика В. П. Филатова по применению препаратов плаценты. В 1951 году они получили очищенный гидролизат плаценты, который называли лаеннек. Группа отечественных ученых подготовили пособие для врачей, где привели схемы патогенетической и симптоматической терапии возраст-ассоциированных заболеваний печени [10]. В работе показано значение лаеннека в элиминации токсинов, ликвидации аутоинтоксикации, повышение антиоксидантного потенциала, восполнение дефицита нутриентов, микроэлементов и ферментов, поддержание гомеостаза регенерации, повышение реактивности. Указанные механизмы действия лаеннека совпадают с результатами проведенных ранее нами исследований по использованию препарата в комплексной терапии хронического описторхоза с поражением гепатобилиарной системы.

Литература | References

1. Лазебник Л. Б., Дроздов В. И. Заболевания органов пищеварения у пожилых – М., – Анахарсис – 2003–2007 с.
Lazebnik L. B., Drozdov V. I. Diseases of the digestive organs in the elderly. Moscow, Anakharsis Publ. 2003, 207 p.
2. Лазебник Л. Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы. // Тер. Арх. – 2005 – #2, с 5–9.
Lazebnik L. B. Cholelithiasis. Ways to solve the problem. Ter. Arh. 2005, no. 2, pp. 5–9.
3. Ильницкий А. И., Прощаев К. И. Старческая остения (FRAILTY) как концепция современной геронтологии. – // Геронтология, 2013 – Т. 1 – № 1.
Ilitskiy A. N., Prashchayev K. I. Frailty as the concept of modern gerontology. GERONTOLOGY. 2013;1(1):5–16.
4. Rockwood K. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty // Clin. Geriatr. Med. – 2011 – № 27(1) – p.7–26
5. Yao X. Inflammation and immune system alterations in frailty // Clin. Geriatr. Med. – 2011 – #27(1) – p. 79–87
6. Пальцев А. И. Заболевания органов пищеварения при хроническом описторхозе – Новосибирск – 1995–147с.
Pal'tsev A. I. Zabolevaniya organov pishchevareniya pri khronicheskom opistorkhoze [Diseases of the digestive organs in chronic opisthorchiasis]. Novosibirsk. 1995, 147 p.
7. Франкл В. Э. Страдания от бессмысленности жизни. Актуальная психотерапия – Сибирский универ. Изд-во – 2008 – с. 69
Frankl V. E. [Suffering from the meaninglessness of life. Actual psychotherapy] Siberian university Publ. 2008, 69 p.
8. Пальцев А. И. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта при описторхозе. В кн.: Гастроэнтерология. Под общей редакцией Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова. Болезни взрослых. – Руководство для врачей.
Paltsev A. I. Features of lesion of the gastrointestinal tract in opisthorchiasis. In the book: Gastroenterology. Edited by L. B. Lazebnik and P. L. Shcherbakov. Diseases of adults. – A guide for doctors.
9. Скулачев В. П., Скулачев М. В., Фенюк Б. А. Жизнь без старости – М., «Эксмо» – 2013 – с. 11
Skulachev V. P., Skulachev M. V., Fenyuk B. A. Zhizn' bez starosti. [Life without old age] Moscow, Eksmo Publ., 2013, 11 p.
10. Антивозрастная медицина: вопросы гепатологии. Пособие для врачей – М., 2016 г. – 38 с. Подготовили: Ильницкий А. Н., Максимов В. А., Каримова И. М., Позднякова Н. М.
Ilitskiy A. N., Maximov V. A., Karimova I. M., Pozdnyakova N. M. Antivozrastnaya meditsina: voprosy gepatologii. Posobiye dlya vrachey. [Anti-aging medicine: issues of hepatology. Manual for doctors]. Moscow, 2016, 38 p.