

of teachers of medical universities based on competence approach. Modernization of the professional education system based on the controlled evolution // Materials of the XI International scientific-practical conference in 6 parts. Moscow, 2012. P. 20–28.)

10. Нет нормативных актов, обязывающих медиков вступать в НМО: разъяснительное письмо из Минздрава РФ. (There are no statutory acts obliging medical doctors to join the NMO: an explanatory letter from the Ministry of Health of the Russian Federation.) URL: <https://www.zdrav.ru/news/1086332-net-normativnyh-aktov-obyazyvayushchih-medikov-vstupat-v-nmo> (date of access: 25.05.2017).
11. Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования специалистов с высшим медицинским образованием в организациях, осуществляющих образовательную деятельность, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации, с участием медицинских профессиональных некоммерческих организаций: приказ МЗ РФ № 837 от 11.11.2013 г. (On approval of the model working out the basic principles of continuous medical education of specialists with higher medical education in educational organizations under the jurisdiction of the Russian Federation Ministry of Health, with the participation of medical professional non-profit organizations: the Order of November 11, 2013. No. 837.) URL: <http://docs.cntd.ru/document/499072081> (date of access: 25.05.2017).
12. Решетников А.В. Социология медицины. М.: Медицина, 2002. 975 с. (Reshetnikov A.V. Sotsiologiya meditsiny. Moscow: Meditsina, 2002. 975 p.)
13. Семенова Т.В., Купеева И.А., Сон И.М. [и др.]. Кадровые ресурсы учреждений здравоохранения. М., 2014. 80 с. (Semenova T.V., Kupyeva I.A., Son I. M. [et al.]. Human resources of health institutes. Moscow, 2014. 80 p.)
14. Davis D.A., Thomson M.A., Oxman A.D., Hayes R.B. Evidence for the effectiveness of CME. A review of 50 randomized controlled trails // JAMA. 1992. Vol. 268, No. 9. P. 11–17.
15. Peck C., McCall M., McLaren B., Roten T. Continuing medical education and continuing professional development: international comparisons // British Medical Journal. 2000. Vol. 320, No. 7232. P. 432–435.

Поступила в редакцию 07.09.2017.

#### ABOUT A FORMING SYSTEM OF CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION IN RUSSIA IN OPINIONS OF DOCTORS AND HEALTH CARE MANAGERS IN FAR-EAST FEDERAL REGION

S.A. Bogachevskaya<sup>1</sup>, I.V. Pchelina<sup>1</sup>, V.Yu. Semenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Centre of Cardiovascular Surgery (2b Krasnodarskaya St. Khabarovsk 680009 Russian Federation), <sup>2</sup> Bakoulev National Scientific-Practical Center for Cardiovascular Surgery (8/7 Leninsky Ave. Moscow 119049 Russian Federation)

**Objective.** To identify awareness and accepting changes in the system of medical education, a sociological survey of medical workers of the Far Eastern Federal District was conducted.

**Methods.** The selection of the units was carried out by a simple random sampling method. The follow-up period was 2.5 years (2013–2015). The study involved 174 doctors and 167 public health officials. Primary information was collected by questionnaire.

**Results.** Among the doctors surveyed, more than half (52.9%) did not qualify, 71.3% did not leave the region for professional improvement or retraining, 86.2% felt the need for new information on their specialty. 11.5% of respondents did not use the Internet. Half of all respondents were negative to the planned abolition of certification and the introduction of the standard of continuous medical education, and a third was difficult to answer this question. At the same time, 19.1% of respondents noted the need to improve the level of professional training of personnel under the present conditions.

**Conclusions.** By the end of the initial phase of the reform of medical education, the bulk of the target audience remains unprepared. The reasons for the rejection of the new system are an increased level of distrust of specialists to the actions of the Ministry of Health of Russia, as well as their low motivation to change the education system. Expected employee turnover, including the change of generations, the low level of electronic communication of the Far East creates additional difficulties in the successful implementation of the concept of the continuous medical education.

**Keywords:** medical workers, sociological survey, educational credits, Internet

Pacific Medical Journal, 2017, No. 3, p. 85–89.

УДК 616.633.979.733

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.2.89–91

## Случай острой вариегатной порфирии

О.Ю. Ли, Т.Н. Цыганок

Сахалинская областная клиническая больница (693004, г. Южно-Сахалинск, пр-т Мира, 430)

Описан случай редко встречающейся вариегатной порфирии у женщины 43 лет, при котором острый приступ заболевания у носителя мутантного гена был спровоцирован приемом сульфасалазина. Своевременные диагностика и лечение помогли предотвратить фатальные проявления заболевания.

**Ключевые слова:** порфирины, сульфасалазин, молекулярно-генетический анализ, аргинат гема

Порфирии – группа заболеваний, в основе которых лежат нарушения порфиринового обмена, тесно связанного с циклом биосинтеза гема. Почти все они имеют наследственный характер.

Порфирии подразделяются на эритропоэтические и печеночные в зависимости от ткани, где происходит значительное нарушение метаболизма порфиринов. Существует и вторая классификация этих заболеваний по клиническим проявлениям, согласно которой

Цыганок Татьяна Николаевна – врач гематологического отделения СОКБ; e-mail: [hematol@list.ru](mailto:hematol@list.ru)

порфирии делят на острые (индуцируемые) формы и формы, протекающие с клиникой преимущественного поражения кожных покровов [1, 5].

В клинике острых порфирий доминируют тяжелые неврологические нарушения, затрагивающие все отделы нервной системы. В первую очередь, это явления моторно-сенсорной полинейропатии: быстро развивающиеся парезы, достигающие глубины параличей, боли в верхних и нижних конечностях, животе, пояснице, шее. В запущенных случаях нарушается функция дыхательной мускулатуры. Первой страдает

диафрагма. Ее парез проявляется «парадоксальным дыханием»: при вдохе отмечается усиление экскурсии грудной клетки, при этом брюшная стенка западает. Грозным симптомом острой порфирии служат бульбарные расстройства – нарушения глотания и исчезновение голоса. Из-за поражения нервов кишечника часты запоры, тошнота, рвота. Обращает на себя внимание различной глубины анемия (иногда уровень гемоглобина снижается до 70 г/л), обусловленная нарушением образования гема и сопутствующими инфекционными процессами. Нередко в дебюте и разгаре острых порфирий отмечается выделение мочи красного цвета [2, 4].

Вариегатная порфирия (от лат. *variegata* – пестрая) относится к печеночным порфириям (по 1-й классификации) и к острой форме (по 2-й классификации), протекающей с поражением кожных покровов. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Ген протопорфириноген-оксидазы расположен на хромосоме 1 (q23) [4, 6]. К провоцирующим (порфириногенным) факторам перехода латентной патологии в острую форму у носителя генетического дефекта относятся: голодание, инсоляция, бактериальные и вирусные инфекции (в том числе гепатиты), прием алкоголя и лекарственных препаратов, обладающих порфириногенной активностью (нестероидные противовоспалительные средства, барбитураты, некоторые антибиотики, сульфаниламиды), а также колебания уровней женских половых гормонов [1, 3, 5].

В клинике вариегатной порфирии преобладает либо неврологическая, либо кожная симптоматика, либо их сочетание. Болезнь поражает как мужчин, так и женщин. При этой патологии кожные проявления чаще встречаются у мужчин, а признаки острой порфирии – у женщин. Острые проявления болезни: боль в животе, запор, тахикардия. Неврологические проявления бывают очень тяжелыми. Кожные симптомы характеризуются покраснением, появлением пузырей и эрозий на участках тела, подверженных ультрафиолетовой инсоляции. Кожные дефекты очень плохо заживают. Также обращает на себя внимание повышенная ранимость кожных покровов [1–3].

Частота острых порфирий в популяции варьирует в диапазоне 7–12 случаев на 100 тыс. населения, в то время как асимптомное носительство генетических дефектов встречается гораздо чаще. В Сахалинской области частота диагностики острых порфирий составляет 1,22 на 100 тыс. населения [5]. Приводим собственное наблюдение.

Больная 3. 43 лет поступила в реанимационное отделение СОКБ 02.09.2015 г. с генерализованной мышечной слабостью (до плегии), кахексией, запорами, гипертоническими кризами, тахикардией, бессонницей, галлюцинациями, выраженным болевым синдромом в верхних и нижних конечностях, анурией, тошнотой, болями в пояснице, сухим приступообразным кашлем.

Из анамнеза: с 15 лет отмечала периодически появление эрозий на открытых участках кожи, оставляющие после себя

бурую пигментацию. С сентября 2011 г. наблюдалась гастроэнтерологом с диагнозом «Болезнь Крона». Периодически, нерегулярно, курсами по 2–3 мес. с длительными перерывами принимала сульфасалазин. В мае 2012 г. на голенях и плечах появились длительно мокнущие язвы. Проводилось лечение в условиях хирургического отделения ЦРБ по месту жительства. Язвы медленно заживали, оставляли после себя рубцы и стойкую бурую гиперпигментацию. Рецидивы язвенных поражений наблюдались в сентябре 2013 г. и в феврале 2015 г. В начале июня 2015 г. появились выраженные боли в животе, длительные запоры. Госпитализирована в терапевтическое отделение ЦРБ с «обострением болезни Крона». Проводилось консервативное лечение, неоднократно переводилась в хирургическое отделение с подозрением «острый живот». Несмотря на терапию, самочувствие и состояние не улучшалось.

10.06.2015 г. боли в животе значительно усилились, диагностирована острая кишечная непроходимость, выполнена резекция подвздошной кишки. Послеоперационный период протекал без осложнений, была выписана на 7-й день в удовлетворительном состоянии с хорошим самочувствием. Морфологическое исследование операционного материала: резецированный участок подвздошной кишки с пенетрирующими язвами, формированием межпетельных абсцессов, свищей и стеноза. В августе 2015 г. госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение СОКБ для подбора базовой терапии болезни Крона. С 02.08.2015 г. начала прием сульфасалазина, переносила удовлетворительно, выписана на амбулаторное лечение.

06.08.2015 г. развился гипертонический криз (артериальное давление до 160/100 мм рт. ст.), появились тахикардия, слабость в нижних конечностях, запоры, выраженные боли в животе. Вновь госпитализирована в хирургическое отделение ЦРБ по месту жительства с клиникой острого живота. Кишечная непроходимость разрешилась консервативно, но появились общая выраженная слабость, прогрессирующая мышечная слабость до стадии плегии, когнитивные расстройства, галлюцинации, бессонница, снижение веса до кахексии. Интенсивная терапия без эффекта. По санавиации консультирована гастроэнтерологом, неврологом и реаниматологом СОКБ и для дальнейшего лечения 02.09.2015 г. госпитализирована в реанимационное отделение областного стационара с подозрением на демиелинизирующую вторичную полинейропатию вследствие болезни Крона. С учетом ярко представленной клиники сенсорно-моторной полинейропатии обследована на уропорфирины в моче, реакция – положительная. 03.09.2015 г. пациентка переведена в гематологическое отделение клиники.

При поступлении: состояние тяжелое, выраженный вялый тетрапарез, мышечная сила в руках и ногах. Бульбарные расстройства не выявлены. Кожные покровы бледные, множественные рубцы и очаги бурой гиперпигментации на лице, зоне декольте, предплечьях, голенях, пролежень крестцовой области. Кахексия – вес 35 кг, индекс массы тела – 13,7). Аускультативно в легких патологии не выявлено. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия до 140 ударов в минуту, артериальное давление 140/100 мм рт. ст. Живот мягкий, диффузно болезненный во всех отделах без симптомов раздражения брюшины. Послеоперационный рубец без особенностей. Селезенка не пальпировалась, печень пальпаторно изменена не была. Самостоятельный стул отсутствовал, диурез до 400 мл за сутки. Отмечалась пастозность нижней трети голеней и стоп.

По данным обследования: анемия (Hb 83г/л), электролитные нарушения (гипонатриемия – 132 ммоль/л, гипокалиемия – 2,8 ммоль/л, гипомагниемия – 0,63 ммоль/л, железо – 3,4 мкмоль/л, кальций – 1,89 ммоль/л). В сыворотке крови:

мочевина – 9,3 ммоль/л, креатинин – 119 мкмоль/л, мочевая кислота – 537 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации – 54 мл/мин. Зарегистрированы повышение уровней трансаминаз (АсАт – 54 Е/л, АлАт – 67 Е/л, гамма-глутамилтрансфераза – 57 Е/л), гипопроteinемия (51 г/л), снижение протромбинового индекса (до 54%) и уровня фибриногена (до 1,9 г/л). Порфирины в моче (исследование в условиях Гематологического НЦ, Москва): общие порфирины в суточной моче – 1,93 мг/л (норма 0–0,15 мг/мл), порфириноген в разовой моче – 13 мг/л (норма 0–2 мг/л), дельта-аминолевулиновая кислота – 16,7 мг/л (норма 0,1–4,5 мг/л).

Осмотрена нефрологом: острое повреждение почек, инфекция мочевых путей; данных о почечной недостаточности нет. При фиброгастроуденоскопии патологии не выявлено. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: пневматизация легочной ткани сохранена. Компьютерная томография органов брюшной полости в условиях контрастного усиления: состояние после резекции подвздошной кишки и купола слепой кишки; участки утолщения стенок тонкой и толстой кишки не выявлены; умеренная портальная гипертензия; минимальный правосторонний гидроторакс. Осмотрена окулистом: левосторонний лагофтальм. Невролог: вторичная полинейропатия (аксонопатия); вялый тетрапарез; выраженные нарушения функции конечностей. Гастроэнтеролог: синдром избыточного бактериального роста, состояние после правосторонней гемиколэктомии по поводу рубцового стеноза подвздошной кишки в результате болезни Крона (в терапии сульфасалазином не нуждается).

Установлен диагноз острого приступа вариегатной порфирии. Молекулярно-генетический анализ (Гематологический НЦ, Москва), проведенный при помощи определения первичной структуры всех функционально важных участков гена протопорфириногенаксидазы (PPOX), показал наличие миссенс-мутации *CD113 AGG→AAG* (Arg→Lys) в последнем нуклеотиде экзона 4, являющейся одновременно мутацией сплайсинга. Данная мутация выявлена также у дочери и сына консультируемой.

Пациентке начата патогенетическая терапия: аргинат гема (3 мг/кг в день в течение 4 дней), раствор 20% глюкозы 2000 мл в сутки через инфузомат, сеансы плазмафереза, заместительные трансфузии свежзамороженной плазмы и 10% раствором альбумина. Вводились альфа-липовая кислота, витамины группы В, дезагреганты, осуществлялись симптоматическая терапия (натрия бикарбонат, антибактериальные средства, аллопуринол, анаприлин, ферменты, противовоспалительные мероприятия, коррекция электролитных нарушений, викасол, альфа-нормикс, пробиотики), массаж, лечебная физкультура.

В ходе 57-дневного курса интенсивной терапии купирован острый приступ порфирии, регрессировала неврологическая симптоматика (уменьшились болевой синдром и выраженность тетрапареза, появилась мышечная сила до 2–3 баллов), вес увеличился с 35 до 42 кг. Были купированы электролитные расстройства, тахикардия, артериальная гипертензия, восстановлена функция почек, контрольные анализы мочи на уропорфирины (качественный метод) – отрицательные. Выписана 10.11.2015 г., амбулаторно продолжила нейропротекторную терапию, занятия лечебной физкультурой.

На контрольных осмотрах через 3, 6 и 9 мес. зарегистрирована положительная динамика по регрессу полинейропатии и увеличению веса (до 53 кг). Повторных острых приступов не отмечено. Пациентка ознакомлена с порфириногенными факторами. Наблюдается гематологом консультативной поликлиники СОКБ вместе с сыном и дочерью – носителями мутантного гена.

Данный клинический случай стал примером диагностики и патогенетической терапии острого приступа вариегатной порфирии. Необходимо помнить, что при наличии различной выраженности нарушений со стороны периферической нервной системы, порфирия обязательно должна стоять на первом месте в ряду дифференциального диагностического поиска. Максимально раннее начало патогенетической терапии аргинатом гема и последующая профилактика приступов позволяют избежать летального исхода и тяжелой инвалидизации пациента при данной патологии. Обязательно также обследование ближайших родственников для выявления носительства мутантного гена.

#### Литература / References

1. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М.: Гематологический научный центр МЗ РФ, 2012. С. 787–823. (Program treatment of the blood system diseases: Collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system / ed. by V.G. Savchenko. M.: Hematology Research Center of the Ministry of Health of Russia, 2012. P. 787–823.)
2. Пустовойт Я.В., Карпова И.В., Воробьев А.И. Нарушение порфиринового обмена. // Медицинская газета. 2003. № 65. С. 2–3. (Pustovoyt Ya.S., Karpova I.V., Vorob'ev A.I. Disorder of porphyrin metabolism // Medical Newspaper. 2003. No. 65. P. 2–3.)
3. Пустовойт Я.В., Пивник А.В., Карпова И.В. Клиника, диагностика и лечение порфирий: пособие для врачей. М.: РМАПО, 2003. 26 с. (Pustovoyt Ya.S., Pivnik A.V., Karpova I.V. Clinic, diagnostics and treatment of porphyria: A manual for doctors. M.: RMAPE, 2003. 26 p.)
4. Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Карпова И.В. [и др.]. Диагностика нарушений порфиринового обмена в клинической практике Гематологического научного центра. // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59, № 1. С. 115. (Pustovoyt Ya.S., Surin V.L., Karpova I.V. [et al.]. Diagnostics of porphyrin metabolism disorders in the clinical practice of the Hematology Research Center // Hematology and Transfusiology. 2014. Vol. 59, No. 1. P. 115.)
5. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. С. 322–337. (Manual on hematology / ed. by A.I. Vorob'ev. M.: Newdiamed, 2005. Vol. 3. P. 322–337.)
6. Сурин В.Л., Лучинина Ю.А., Селиванова Д.С. [и др.]. Молекулярно-генетическое исследование острой перемежающейся порфирии в России: мутационный анализ и поиск функциональных полиморфизмов в гене порфобилиногендеаминазы // Генетика. 2010. Т. 46, № 4. С. 540–552. (Surin V.L., Luchinina Yu.A., Selivanova D.S. [et al.]. Molecular-genetic study of acute intermittent porphyria in Russia: Mutational analysis and search for functional polymorphisms in the gene for porphobilinogen deaminase // Genetics. 2010. Vol. 46, No. 4. P. 540–552.)

Поступила в редакцию 28.06.2017.

#### ACUTE VARIEGATE PORPHYRIA CASE

O.Yu. Li, T.N. Tsyganyuk

Sakhalin Regional Clinical Hospital (430 Mira Ave. Yuzhno-Sakhalinsk 693004 Russian Federation)

**Summary.** A case of rarely encountered variegate porphyria in a woman of 43 years is described, in which an acute attack of a disease in a carrier of a mutant gene was triggered by the intake of sulfasalazine. Timely diagnosis and treatment helped prevent fatal symptoms of the disease.

**Keywords:** porphyrins, sulfasalazine, molecular genetic analysis, heme arginate