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

Импакт-фактор РИНЦ 2017 = 0,511

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

Языки русский и английский

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

Адрес редакции:

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

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

Отдел договоров и рекламы

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

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

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

Международный отдел

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

Редколлегия журнала может не разделять точку зрения авторов на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная клиническая медицина», 2019
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2019

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 12, выпуск 1 2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), *e-mail: lordara@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID:195447; **H-index** (RSCI) = **16**

Галявич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог МЗ РТ (Казань, **Россия**), *e-mail: agalyavich@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index** (RSCI) = **28**

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, **Россия**), *e-mail: auziganshin@gmail.com*; RSCI Author ID: 94893; **H-index** (RSCI) = **19**; **H-index** (SCOPUS) = **20**

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

Ответственный секретарь

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), *e-mail: daminova-maria@yandex.ru*; RSCI Author ID: 782936; **H-index** (RSCI) = **6**

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, **Россия**), *e-mail: albicky@nczd.ru*; RSCI Author ID: 559333; **H-index** (RSCI) = **30**

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, **Россия**), *e-mail: amirovn@yandex.ru*; RSCI Author ID: 90357; **H-index** (RSCI) = **10**

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, **Россия**), *e-mail: apkiyasov@ksu.ru*; RSCI Author ID: 84866; **H-index** (RSCI) = **13**

Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, **Россия**), *e-mail: maleyev@pcr.ru*; ORCID org/0000-0002-8508-4367; РИНЦ: SPIN-код: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index** (РИНЦ) = **24**

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), *e-mail: mend@tbit.ru*; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index** (RSCI) = **33**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **9**
Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), *e-mail: aisyn@ya.ru*; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (RSCI) = **25**
Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), *e-mail: sozinov63@mail.ru*; RSCI Author ID: 201281; **H-index** (RSCI) = **10**
Угрюмов Михаил Вениаминович, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, **Россия**), *e-mail: mugrumov@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = **25**
Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), *e-mail: farrus@mail.ru*; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **14**
Хабриев Рамил Усманович, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**), *e-mail: institute@nriph.ru*; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **21**
Хасанов Рустем Шамильевич, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), *e-mail: ksma.rf@tatar.ru*; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **8**

Иностранные члены редколлегии

Адольфо Балойра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, **Испания**), *e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es*; **H-index** (SCOPUS) = **7**
Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, **Кыргызстан**), *e-mail: brimkulov@list.ru;* ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **5**
Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, **Франция**), *e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr*; **H-index** (SCOPUS) = **31**
Карл-Дитер Хеллер, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав.ортопедическим отделением (Брауншвейг, **Германия**), *e-mail: KD.Heller@hen-bs.de*; **H-index** (SCOPUS) = **16**
Маджид Садиг, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), *e-mail: majid.sadigh@yale.edu*; **H-index** (SCOPUS) = **7**
Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттепе, **Турция**), *e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr;* ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
Назыров Феруз Гафурович, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, **Узбекистан**), *e-mail: cs75@mail.ru*; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **11**
Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (Лондон, **Великобритания**), *e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk;* ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**
Франтишек Выскочил, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (Лондон, **Великобритания**), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (Прага, **Чехия**), *e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz*; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Редакционный совет

Анисимов Андрей Юрьевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), *e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **8**
Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), *e-mail: anokhin56@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **11**
Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (Самара, **Россия**), *e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCORPUS Author ID: 25935582600; РИНЦ SPIN-код: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **17**
Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), *e-mail: zhilyayevev@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **7**
Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, **Россия**), *e-mail: zshamil@inbox.ru*; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **13**
Клюшкин Иван Владимирович, докт. мед. наук, проф. кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), *e-mail: hirurgivan@rambler.ru*; RSCI Author ID: 344504; **H-index** (RSCI) = **6**
Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), *e-mail: smayanskaya@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **11**
Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, **Россия**), *e-mail: miller.olga@list.ru*; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **8**
Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), *e-mail: Safina_asia@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **9**
Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ОВП № 1 ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), *e-mail: osigit@rambler.ru*; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **7**

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

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

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

Impact-factor RSCI 2017 = 0,511

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

CONSTITUTORS

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

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

The languages: russian and english

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

Editorial office and publishers address:
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57—83.
Contacts:
+7(843)291-26-76 (tel.),
+7(843)277-88-84 (fax),
+7(843)238-07-35 (tel/fax),
e-mail: vskmjournal@gmail.com

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

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

Computer support and web version:
Chief *Rustem I. Shaymuratov*,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

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

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

© Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd, 2019
© Kazan SMU, 2019

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 12, issue 1 2019

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

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

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), *e-mail: lordara@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID:195447; **H-index** (RSCI) = **16**

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of TR HM (Kazan, **Russia**), *e-mail: agalyavich@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index** (RSCI) = **28**

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), *e-mail: auziganshin@gmail.com*; RSCI Author ID: 94893; **H-index** (РИНЦ) = **19**; **H-index** (SCOPUS) = **20**

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

Responsible Secretary

Daminova Maria A., C.Med.Sci., assistant of professor of the Department of pediatrics and neonatology of KSMA — Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), *e-mail: daminova-maria@yandex.ru*; RSCI Author ID: 782936; **H-index** (RSCI) = **6**

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, **Russia**), *e-mail: albicky@nczd.ru*; RSCI Author ID: 559333; **H-index** (RSCI) = **30**

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work higiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, **Russia**), *e-mail: amirovn@yandex.ru*; RSCI Author ID: 90357; **H-index** (RSCI) = **10**

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, **Russia**), *e-mail: apkiyasov@ksu.ru*; RSCI Author ID: 84866; **H-index** (RSCI) = **13**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moskow, **Russia**), *e-mail: maleyev@pcr.ru*; ORCID org/0000-0002-8508-4367; РИНЦ: SPIN-код: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = **24**

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), *e-mail: mend@tbit.ru*; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index** (RSCI) = **33**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **9**

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, **Russia**), *e-mail: aisyn@ya.ru*; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (RSCI) = **25**
Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), *e-mail: sozinov63@mail.ru*; RSCI Author ID: 201281; **H-index** (RSCI) = **10**
Ugrumov Mikhail V., D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (Moscow, **Russia**), *e-mail: mugrumov@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = **25**
Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinikal medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), *e-mail: farrus@mail.ru*; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **14**
Khabriev Ramil U., D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (Moscow, **Russia**), *e-mail: institute@nriph.ru*; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **21**
Khasanov Rustem Sh., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), *e-mail: ksma.rf@tatar.ru*; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **8**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Baloira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (Pontevedra, **Spain**), *e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es*; **H-index** (SCOPUS) = **7**
Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (Bishkek, **Kyrgyzstan**), *e-mail: brimkulov@list.ru;* ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **5**
Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (Strasbourg, **France**), *e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr*; **H-index** (SCOPUS) = **31**
Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (Braunschweig, **Germany**), *e-mail: KD.Heller@hen-bs.de*; **H-index** (SCOPUS) = **16**
Majid Sadigh, Prof., University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (Burlington, Connecticut, **USA**), *e-mail: majid.sadigh@yale.edu*; **H-index** (SCOPUS) = **7**
Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (Hacettepe, **Turkey**), *e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr;* ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
Nazyrov Feruz G., D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (Tashkent, **Uzbekistan**), *e-mail: cs75@mail.ru*; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **11**
Tilly Tansey, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (London E1 4NS, **UK**), *e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk;* ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**
Frantisek Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (Prague, **the Czech Republic**), *e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz*; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Editorial Council

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA — Branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), *e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **8**
Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), *e-mail: anokhin56@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (РИНЦ) = **11**
Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinikal microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), *e-mail: Avzhestkov2015@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCORPUS Author ID: 25935582600, РИНЦ SPIN-code: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **17**
Zhilyayev Evgeniy V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (Moscow, **Russia**), *e-mail: zhilyayevev@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **7**
Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (Ufa, **Russia**), *e-mail: zshamil@inbox.ru*; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **13**
Klyushkin Ivan V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of general surgery of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), State Honoree of TR in Science and Technics, *e-mail: hirurgivan@rambler.ru*; RSCI Author ID: 344504; **H-index** (RSCI) = **6**
Mayanskaya Svetlana D., D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), *e-mail: smayanskaya@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **11**
Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**), *e-mail: miller.olga@list.ru*; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **8**
Safina Asiya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatry of KSMA — Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), *e-mail: Safina_asia@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **9**
Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general practice № 1 of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), *e-mail: osigit@rambler.ru*; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **7**

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ допплеросонографических особенностей кровоснабжения узловых образований щитовидной железы. ***Агабейли Л.З., Ибрагимов А.З., Аскерова Х.Э., Панахова М.С., Исмайлова Ф.З., Керимова Р.Ф.*** 7

Нежелательные эффекты инфликсимаба: от литературных данных к собственным исследованиям. ***Аронова Е.С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А.*** 11

Организация помощи пациентам с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями в Республике Татарстан. ***Баялиева А.Ж., Шпанер Р.Я.*** 18

Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких. ***Беккер К.Н., Мишланов В.Ю., Каткова А.В., Кошурникова Е.П., Сыромятникова Л.И.*** 24

Медицинская реабилитация больных с соматовегетативными нарушениями, переживших кризисные ситуации. ***Бектемирова С.Н., Насруллаев М.Н.*** 30

Региональные особенности состояния здоровья сотрудников органов внутренних дел. ***Берсенева Е.А., Мендель С.А., Таирова Р.Т., Шкарин В.В., Кураков Д.А., Савостина Е.А***. 36

Воздействие антропогенной нагрузки на микобиоту и санитарное состояние городских песчаных пляжей Санкт-Петербурга. ***Богомолова Е.В., Богданова М.А., Уханова О.П.*** 41

Роль гиперхолестеринемии в формировании нозоструктуры заболеваемости населения. ***Гаджиева Я.Г.*** 45

Специфика лечения синдрома Веста тетракозактидом: уровень кортизола и адренокортикотропного гормона. ***Гамирова Р.Г., Фарносова М.Е.*** 49

Оценка риска неблагоприятного исхода после тромболитической терапии ишемического инсульта с помощью прогностических шкал. ***Дёмин Т.В., Нефедьева Д.Л., Володюхин М.Ю., Хасанова Д.Р., Мухарлямова Э.М.*** 54

Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Самарской области. ***Жестков А.В., Козлова О.С., Букина Т.В., Кулагина В.В.*** 61

Применение транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. ***Князева О.В., Белоусова М.В., Прусаков В.Ф., Зайкова Ф.М.*** 64

Оптимизация диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия токсичных газов на основе изучения эндотипов. ***Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В.*** 69

ОБЗОРЫ

С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме крови и прогностическое значение. ***Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Ким З.Ф., Гайфуллина Р.Ф.*** 79

Саркоидоз в материалах европейского (Париж) и российского (Москва) респираторных конгрессов 2018 года. ***Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б., Колесников П.Е.*** 85

ЭКПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Новое устройство для воспроизведения перитонита у крыс. ***Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А., Жуков С.В., Аскеров Э.М., Пельтихина О.В., Хорак К.И.*** 99

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 при хронической обструктивной болезни легких. ***Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В.*** 103

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Investigation of doppler sonographic features of the blood supply in thyroid nodules. ***Agabeyly L.Z., Ibragimov A.Z., Askerova K.E., Panakhova M.S., Ismayilova F.Z., Kerimova R.F.*** 7

Adverse events of infliximab: from publication analysis to original studies. ***Aronova E.S., Lukina G.V., Sigidin Ya.A.*** 11

Medical care establishment for the patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage in the Republic of Tatarstan. ***Bayalieva A.Zh., Shpaner R.Ya.*** 18

Cardiovascular disease morbidity rate in patients with different cronic obstructive pulmonary disease phenotypes. ***Bekker K.N., Mishlanov V.Yu., Katkova A.V., Koshurnikova E.P., Syromyatnikova L.I.*** 25

Medical rehabilitation in crisis survivors with somatic autonomic disorders. ***Bektemirova S.N., Nasrullaev M.N.*** 31

Regional features of health condition in employees of internal affairs bodies. ***Berseneva E.A., Mendel S.A., Tairova R.T., Shkarin V.V., Kurakov D.A., Savostina E.A.*** 37

Antropogenic load influence on mycobiota and sanitary state of municipal sand beaches in Saint-Petersburg. ***Bogomolova E.V., Bogdanova M.A., Ukhanova O.P.*** 42

The role of hypercholesterolemia in population morbidity nosological structure development. ***Gazhieva Ya.G.*** 45

The features of West syndrome treatment with tetracosactide: the levels of cortisol and adrenocorticotropic hormone. ***Gamirova R.G., Farnosova M.E.*** ... 49

Adverse outcome risk assessment after thrombolysis for ischemic stroke using prognostic score. ***Deomin T.V., Nefedyeva D.L., Volodyukhin M.Yu., Khasanova D.R., Mukharlyamova E.M.*** 54

Registry of patients with primary immunodeficient conditions in the Samara region. ***Zhestkov A.V., Kozlova O.S., Bukina T.V., Kulagina V.V.*** 61

Transcranial micropolarization application in complex rehabilitation in children with expressive speech disorder. ***Knyazeva O.V., Belousova M.V., Prusakov V.F., Zaikova F.M.*** 65

Improvement of occupational chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in workers exposed to toxic gases based on endotype investigation. ***Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V.*** 70

REVIEWS

C-reactive protein in acute coronary syndrome: content in blood plasma and prognostic value. ***Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Kim Z.F., Gaifullina R.F.*** 79

Sarcoidosis in the proceedings of european (Paris) and russian (Moscow) respiratory congresses from 2018. ***Vizel A.A., Vizel I.Yu., Amirov N.B., Kolesnikov P.E.*** 86

EXPERIMENTAL STUDIES – TO PRACTICAL MEDICINE

Modern device for peritonitis reproduction in rats. ***Morozov A.M., Mokhov E.M., Kadykov V.A., Zhukov S.V., Askerov E.M., Peltikhina O.V., Khorak K.I.*** 99

CLINICAL CASE

Clinical experience of selective phosphodyesterase-4 inhibitor administration in chronic obstructive pulmonary disease. ***Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V.*** 103

© Л.З. Агабейли, А.З. Ибрагимов, Х.Э. Аскерова, М.С. Панахова, Ф.З. Исмайлова, Р.Ф. Керимова, 2019

УДК 616.441-006-073.432.19 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).7-11

АНАЛИЗ ДОППЛЕРОСОНОГРАФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КРОВОСНАБЖЕНИЯ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

АГАБЕЙЛИ ЛАЛА ЗАКИР гызы, *старший лаборант кафедры лучевой диагностики и терапии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджанская Республика, AZ 1007, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
ИБРАГИМОВ АЛИ ЗИЯ оглы, *доктор философии по медицине, доцент кафедры внутренних болезней III Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
АСКЕРОВА ХИДЖРАН ЭМИН гызы, *доктор философии по медицине, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
ПАНАХОВА МАТАНАТ СУРХАЙ гызы, *доктор философии по медицине, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
ИСМАЙЛОВА ФАТМА ЗАКИР гызы, *старший лаборант кафедры внутренних болезней III Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
КЕРИМОВА РУХИЯ ФАМИЛ гызы, *старший лаборант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*

Реферат. ***Цель*** – исследовать особенности кровоснабжения узловых образований щитовидной железы и оценить возможности допплеросонографии в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы. ***Материал и методы.*** Были проанализированы 178 узлов у 166 больных. Пациентам проводились ультразвуковое исследование и тонкоигольная аспирационная биопсия. Больные были разделены на 3 группы. I группа – «доброкачественная» (узлы I и II категории по классификации Bethesda, n_I = 126), II группа – «подозрительная» (III и IV категории согласно упомянутой выше классификации, n_{II} = 23), III группа – «злокачественная» (узлы V и VI категории, n_{III} = 29). Всем больным проводились допплеросонография и тонкоигольная аспирационная биопсия. Оценивалась информативность данных признаков (специфичность, чувствительность, точность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата). ***Результаты и их обсуждение.*** В «злокачественной» группе гиперваскулярные узлы встречались чаще ($p_{I–III}$<0,001; $p_{II–III}$<0,001). Специфичность признака – 98,4%, чувствительность – 17,4%. Узлы с центральным типом кровообращения встречались только в «злокачественной», III группе [(13,0±2,52)%]. Аваскулярные узлы с периферическим типом кровоснабжения чаще встречались в I и II группах, смешанный тип – в III группе ($p_{I–III}$<0,05; $p_{II–III}$<0,05). Специфичность центрального и смешанного типа кровоснабжения составила 81,7%, чувствительность – 43,5%. ***Выводы.*** Гиперваскулярные узлы с центральным и смешанным типом кровоснабжения характеризуются повышенным риском злокачественности, в связи с чем рекомендуется проведение биопсии таких узлов.
Ключевые слова: допплеросонографическое исследование, узлы щитовидной железы, гиперваскулярность.
Для ссылки: Анализ допплеросонографических особенностей кровоснабжения узловых образований щитовидной железы / Л.З. Агабейли, А.З. Ибрагимов, Х.Э. Аскерова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.7—11. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).7-11.

INVESTIGATION OF DOPPLER SONOGRAPHIC FEATURES OF THE BLOOD SUPPLY IN THYROID NODULES

AGABEYLY LALA Z., *senior laboratory technician of the Department of radiology of Azerbaijan Medical University, Republic of Azerbaijan, AZ 1007, Baku, Gasymzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
IBRAGIMOV ALI Z., *Ph. D. in medicine, associate professor of the Department of internal medicine III of Azerbaijan Medical University, Republic of Azerbaijan, AZ 1007, Baku, Gasymzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
ASKEROVA KHIZHRAN E., *Ph. D. in medicine, assistant of professor of the Department of radiology of Azerbaijan Medical University, Republic of Azerbaijan, AZ1007, Baku, Gasymzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
PANAKHOVA MATANAT S., *Ph. D. in medicine, associate professor of the Department of radiology of Azerbaijan Medical University, Republic of Azerbaijan, AZ 1007, Baku, Gasymzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
ISMAYILOVA FATMA Z., *senior laboratory technician of the Department of internal medicine III of Azerbaijan Medical University, Republic of Azerbaijan, AZ 1007, Baku, Gasymzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*
KERIMOVA RUKHIYA F., *senior laboratory technician of the Department of radiology of Azerbaijan Medical University, Republic of Azerbaijan, AZ 1007, Baku, Gasymzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the study was to investigate the features of the blood supply in thyroid nodules and to assess the capabilities of doppler sonography in for the means of thyroid cancer differential diagnosis. ***Material and methods.*** We examined 178 nodules in 166 patients. The patients underwent an ultrasound examination and a fine-needle aspiration biopsy. The patients were divided into 3 groups. Group I was socalled «benign» (nodes of the I and

II categories according to Bethesda scale, n_I = 126). Group II was named «suspicious» (III and IV categories, n_{II} = 23), group III was considered «malignant» (V and VI categories, n_{III} = 29). Doppler sonography and fine-needle aspiration biopsy were performed in all patients. The features related to the studies (sensitivity, specificity, accuracy, predictive value of a positive result, predictive value of a negative result) were evaluated. ***Results and discussion.*** Hypervascular nodules were more common in the «malignant» group ($p_{I–III}$<0,001; $p_{II–III}$<0,001, specificity is 98,4%, sensitivity is 17,4%). Nodules with a central type of blood circulation were found only in group III, socalled «malignant» group [(13,0±2,52)%]. Avascular nodules with peripheral blood supply were more common in groups I and II. Mixed type was seen in group III ($p_{I–III}$<0,05; $p_{II–III}$<0,05). The specificity of the central and mixed type of blood supply was 81,7%, sensitivity – 43,5%. ***Conclusion.*** Hypervascular nodes with central or mixed type of blood supply are associated with an increased risk of malignancy. Therefore, it is recommended to conduct a biopsy for such types of nodules.
Key words: doppler ultrasound examination, thyroid nodules, hypervascularity.
For reference: Agabeyly LZ, Ibragimov AZ, Askerova KhE, Panakhova MS, Ismayilova FZ, Kerimova RF. Investigation of Doppler sonographic features of the blood supply in thyroid nodules. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 7-11. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).7-11.

В связи с усовершенствованием ультразвуковых аппаратов, применяемых в современной медицинской практике, стало возможным оценивать кровоснабжение щитовидной железы с помощью таких неинвазивных методов, как допплеросонография (ДСГ). ДСГ проводится в 3 режимах: цветная, спектральная и энергетическая. При спектральной допплерографии путем анализа спектра потока крови вычисляются скорость тока крови и ряд других индексов. В процессе цветной допплерографии определяется наличие сосудов, и в зависимости от возможностей аппарата на экране разными цветами отражаются токи крови, направленные к трансдьюсеру и от него. С помощью «power» или энергетической допплерографии можно обнаружить более мелкие, не выявленные в цветном режиме сосуды. Однако в этом случае аппарат не может определить направление тока крови. У каждого из 3 режимов есть свои преимущества и недостатки. Хотя спектральная допплерография и позволяет определять множество параметров, тем не менее для ее технически правильного проведения требуется соблюдать ряд условий. При исследовании щитовидной железы с помощью данного способа можно оценить только крупные сосуды, питающие железу. Однако в связи с тем, что сосуды, питающие узлы, имеют достаточно мелкий калибр, исследование их путем спектральной допплерографии дает далекую от объективности информацию. Узлы характеризуются соответственно различным особенностям кровоснабжения на основании результатов, полученных в ходе энергетической и цветной допплерографии. Согласно литературным данным, кровоснабжение доброкачественных и злокачественных узлов различается по ряду параметров [1–4]. Однако мнения разных авторов по данному вопросу не всегда совпадают.

Целью работы явилось исследование особенностей кровоснабжения узловых образований щитовидной железы и оценка возможностей допплеросонографии в дифференциальной диагностике тиреоидного рака.

Материал и методы. Были обследованы 166 пациентов с одним или несколькими узлами щитовидной железы (в целом проведен анализ 178 узлов). Среди обследованных 23 пациента мужского пола (14%), 143 – женского (86%). Возраст пациентов мужского пола колебался в пределах 38–61 года, женщин – в пределах 13–73 лет, средний возраст больных составил (47,1±1,11) года.

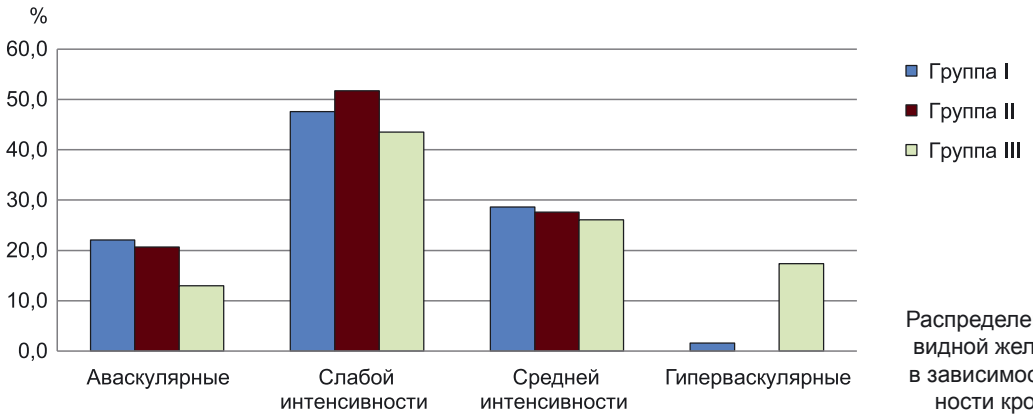
Всем больным проводились ДСГ и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). ДСГ выполнялась на ультразвуковом аппарате Hitaci Avius Hi Vision с помощью линейного трансдьюсера с частотой 8–12 МГц. При ДСГ узлы оценивались по особенностям кровоснабжения. Интенсивность кровоснабжения считалась слабой при наличии 5–6 цветных сигналов, средней при наличии 6–10 цветных сигналов и сильной при наличии более 10 цветных сигналов. При отсутствии сигналов состояние расценивалось как аваскулярность [4]. По типу кровоснабжения на ДСГ узлы подразделялись на аваскулярные, центральные, периферические и смешанные [5].

Проведенная под контролем ультразвукового исследования ТАБ являлась конечным этапом, позволяла сгруппировать узлы согласно гистологическому строению и общепринятой в качестве международного стандарта классификации Bethesda [6, 7]. У 6% больных выявлены узлы I категории по классификации Bethesda (недиагностические), у 65% – узлы II категории (доброкачественные), у 6% – узлы III категории (атипия неопределенного значения), у10% – узлы IV категории (подозрение на фолликулярную неоплазию или фолликулярная неоплазия), у 4% – узлы V категории (подозрение на малигнизацию), у 9% – узлы VI категории (малигнизация).

Узлы обследованных больных были разделены на 3 группы. В I группу (n_I = 126) были включены доброкачественные и недиагностические узлы согласно классификации Bethesda. I группа была расценена как «доброкачественная». II группа (n_{II} = 23) была охарактеризована как «подозрительная» и включала в себя узлы с атипией неопределенного значения и с неоплазией. В III группу (n_{III} = 29), названную «злокачественной», нами были определены узловые образования, имеющие подозрение на злокачественность и злокачественные узлы.

Оценивали показатели диагностических тестов [истинно отрицательные результаты (ИО), истинно положительные результаты (ИП), ложноотрицательные результаты (ЛО), ложноположительные результаты (ЛП)] и информативность данных признаков (чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата).

Вычисления производились с использованием программы SPSS 19.0 и электронных таблиц Excel. Сравнение между группами проводилось согласно t-критерию Стьюдента.



Распределение узлов щитовидной железы по группам в зависимости от интенсивности кровоснабжения

Результаты и их обсуждение. При ДСГ узлы характеризовались по особенностям кровоснабжения. Интенсивность кровоснабжения оценивалась квантификационным методом: слабая – при наличии 5–6 цветных сигналов, средняя – при наличии 6–10, сильная (гиперваскулярная) – при наличии более 10 цветных сигналов, аваскулярность – при отсутствии сигналов. Распределение узлов по группам в зависимости от интенсивности кровоснабжения показано на *рисунке*.

Как видно на рисунке, аваскулярные узлы в I группе наблюдались в (22,1±3,11)%, во II группе – в (20,7±3,04)%, в III группе – в (13,0±2,52)% случаев. По признаку аваскулярности между I и II группами статистической разницы не отмечалось, однако между I и III, а также II и III группами были обнаружены статистически достоверные изменения ($p_{I–II}$>0,05; $p_{I–III}$<0,5; $p_{II–III}$<0,5). Узлов со слабой васкуляризацией, дающих от сосудов при замораживании до 5–6 цветных сигналов, в I группе было выявлено (47,6±3,74)% случаев, во II группе – (51,7±3,75)%, в III группе – (43,5±3,72)%. Различия между группами были статистически недостоверными ($p_{I–II}$>0,05; $p_{I–III}$>0,05; $p_{II–III}$>0,05). Схожая картина была получена при сравнении узлов со средней степенью кровоснабжения. Показатели частоты этого признака были очень близки в различных группах. Так, узлы с васкуляризацией средней интенсивности обнаруживались в I группе в (28,6±3,39)%, во II группе – в (27,6±3,35)%, в III группе – в (26,1±3,29)% случаев ($p_{I–II}$>0,05; $p_{I–III}$>0,05; $p_{II–III}$>0,05). В отличие от них, распределение узлов с гиперваскуляризацией, т.е. с интенсивным кровоснабжением, по группам было следующим: I группа – (1,6±0,94)%, III группа – (17,4±2,84)%. Межгрупповые различия по данному показателю имели высокую степень статистической достоверности ($p_{I–III}$<0,001). Во II группе гиперваскуляризированных узлов выявлено не было. Таким образом, аваскулярность характерна для «доброкачественных» и «подозрительных» по характеру узлов, а гиперваскулярность позволяет думать о злокачественности образования. Узлы слабой и средней степени васкуляризации представляют определенные трудности для прогнозирования в том или ином направлении.

По характеру васкуляризации на ДСГ узлы подразделялись на аваскулярные, с центральным, периферическим и смешанным типом кровоснабжения *(табл. 1)*.

Таблица 1

Распределение узлов щитовидной железы в зависимости от типа кровоснабжения

Группа	Центральный тип		Периферический тип		Смешанный тип	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
I	0	–	77	60,3±3,60	23	18,3±2,90
II	0	–	18	62,1±3,62	3	17,2±2,83
III	3	13,0±2,52	10	43,5±3,72	7	30,4±3,57

Примечание: аваскулярные узлы в таблицу включены не были.

Как видно из табл. 1, узлы с центральным типом кровоснабжения встречались лишь в III группе [(13,0±2,52)%]. В I и II группах узлов с центральным типом кровоснабжения не наблюдалось. Узлы с периферическим типов кровоснабжения выявлены в I группе у (60,2±3,60)%, во II группе – у (62,1±3,62)% пациентов, причем между группами различий отмечено не было ($p_{I–II}$>0,05). В то же время в III группе такого типа узлы были обнаружены в (43,5±3,72)% случаев, межгрупповая разница была статистически достоверной, причем более выражена при сравнении с I группой, где имели место доброкачественные узлы ($p_{I–III}$<0,001; $p_{II–III}$<0,05). Узлы со смешанным типом васкуляризации (т.е. имеющие и центральный, и периферический тип кровоснабжения) встречались в I группе в (18,3±2,90)% случаев, а во II группе с несколько меньшей частотой – в (17,2±2,83)% случаев. По этому признаку узлы I и II групп не различались между собой ($p_{I–II}$ >0,05). При анализе III группы среди узлов, характеризующихся злокачественностью, смешанный тип отмечался в (30,4±3,57)% случаев, что отличалось от остальных групп ($p_{I–III}$<0,05; $p_{II–III}$<0,05). Таким образом, аваскулярные и имеющие периферический тип кровоснабжения узлы могут быть отнесены к доброкачественным и подозрительным по характеру, а центральный и смешанный типы кровоснабжения могут быть расценены как признаки злокачественности.

Сведения об информативности параметров ДСГ в зависимости от особенностей кровоснабжения узлов у обследованных больных даны в *табл. 2*.

Как видно из табл. 2, по показателю гиперваскулярности чувствительность ДСГ в отношении диагностики и прогнозирования злокачественных узлов составила 17,4%. Вероятность доброкачественного характера образования при отсутствии визуализации

Таблица 2

Информативность параметров ультразвукового допплеровского исследования

Параметр ДСГ	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	PPV, %	NPV, %	OR
Гиперваскулярные узлы	17,4	98,4	85,9	66,7	86,7	13,1
Васкуляризированные по центральному и смешанному типу узлы	43,5	81,7	75,8	30,3	91,2	3,5

Примечание: PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; OR – отношение шансов.

гиперваскулярного узла, т.е. специфичность гиперваскулярности, была равна 98,4%. Точность этого параметра (способность отличать больных от здоровых) составила 85,9%. Вероятность злокачественности при визуализации гиперваскулярного узла, т.е. прогностическая ценность положительного результата (PPV), была 66,7%, а вероятность доброкачественности при отсутствии визуализации гиперваскулярного узла, т.е. прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), – 86,7%. Коэффициент OR [отношение шансов (odds ratio)] составил 13,1, этот показатель характеризует статистически достоверный шанс обнаружения признака среди больных со злокачественными узлами. При анализе типов кровоснабжения узлов центральный и смешанный тип были отнесены к признакам злокачественности, а периферический тип и аваскуляризация – к признакам доброкачественности [8–10]. «Подозрительные» узлы из II группы в этот анализ включены не были. Чувствительность, способность определять злокачественные узлы центрального и смешанного типа васкуляризации составила 43,5%, специфичность – способность отбирать доброкачественные узлы – 81,7%. Возможность разделять больных и здоровых, т.е. точность параметра, была 75,8%. Вероятность злокачественности при наличии этого парметра, т.е. прогностическая ценность положительного результата (PPV), оказалась равна 30,3%, вероятность доброкачественности при отсутствии этого параметра, т.е. прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), – 91,2%. Хотя значение отношения шансов (OR) и было невелико (3,5), тем не менее оно было статистически достоверным. Это свидетельствует о том, что вероятность обнаружения рака среди узлов с центральным типов кровоснабжения в 3,5 раза выше, чем среди узлов с периферическим типом

Выводы. Обнаружение при допплеросонографии щитовидной железы гиперваскулярных узлов с центральным и смешанным типом кровоснабжения значительно повышает подозрение на злокачественность, в связи с чем такие узлы рекомендуется обязательно подвергать аспирационной биопсии тонкой иглой для уточнения диагноза.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Utility of quantitative contrast-enhanced ultrasound for the prediction of extracapsular extension in papillary thyroid carcinoma / Y. Liu, H. Liu, C.L. Qian [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7 (1). – P.1472.
2. Diagnostic performances of various gray-scale, color doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules / J.J. Ma, H. Ding, B.H. Xu [et al.] // Journal Thyroid. – 2014. – Vol. 24 (2). – P.355–363.
3. Can vascularity at power Doppler us help predict thyroid malignancy? / H.J. Moon, J.Y. Kwak, M.J. Kim [et al.] // Journal Radiology. – 2010. – Vol. 255 (1). – P.260–269.
4. Tumor protrusion with intensive blood signals on ultrasonography is a strongly suggestive finding of follicular thyroid carcinoma / K. Kobayashi, M. Hirokawa, T. Yabuta [et al.] // Journal Medical Ultrasonoghraphy. – 2016. – Vol. 18 (1). – P.25–29.
5. Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules? / P.W. Posario, A.L. Silvia, M.A. Borqes [et al.] // Archives of Journal Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Vol. 59 (1). – P.79–83.
6. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (Definitions. Criteria and explanatory notes) / S.Z. Ali, E.S. Cibas (eds.). – Springer, 2010. – 171 p.
7. Gray-scale vs. color Doppler ultrasound in cold thyroid nodules / M. Salehi, F. Nalaini, B. Izadi [et al.] // Global Journal of Health Science. – 2014. –Vol. 7 (3). – P.147–152.
8. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / B.R. Haugen, E.K. Alexander, K.C. Bible [et al.] // Journal Thyroid. – 2016. – Vol. 26 (1). – P.1–133.
9. *Bomeli, S.R.* Evaluation of a thyroid nodule / S.R.Bomeli, S.O. LeBeau, R.L. Ferris // Otolaryngol. Clin. North Am. – 2010. –Vol. 43 (2). – P.229–238.
10. *Chaudhary, V.* Thyroid ultrasound / V. Chaudhary, S. Bano // Ind. J. Endocr. Metab. – 2013. – Vol. 17. – P.219–227.

REFERENCES

1. Liu Y, Liu H, Qian CL, et al. Utility of quantitative contrast-enhanced ultrasound for the prediction of extracapsular extension in papillary thyroid carcinoma. Scientific Reports. 2017; 7 (1): 1472.
2. Ma JJ, Ding H, Xu BH, et al. Diagnostic performances of various gray-scale, color doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules. Journal Thyroid. 2014; 24 (2): 355-363.
3. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, et al. Can vascularity at power Doppler us help predict thyroid malignancy? Journal Radiology. 2010; 255 (1): 260-269.
4. Kobayashi K, Hirokawa M, Yabuta T, et al. Tumor protrusion with intensive blood signals on ultrasonography is a strongly suggestive finding of follicular thyroid carcinoma. Journal Medical Ultrasonoghraphy. 2016; 18 (1): 25-29.

5. Posario PW, Silvia AL, Borqes MA et al. Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules? Archives of Journal Endocrinology and Metabolism. 2015, 59 (1): 79-83.
6. Syed Z Ali, Edmund S Cibas, ed. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions. Criteria and explanatory notes. Springer. 2010; 171 p.
7. Salehi M, Nalaini F, Izadi B, et al. Gray-scale vs. color Doppler ultrasound in cold thyroid nodules. Global Journal of Health Science. 2014; 7 (3): 147-152.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Journal Thyroid. 2016; 26 (1): 1-133.
9. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. Otolaryngol Clin North Am. 2010; 43 (2): 229–238.
10. Chaudhary V, Bano S. Thyroid ultrasound. Ind J Endocr Metab. 2013; 17: 219–227.

© Е.С. Аронова, Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, 2019

УДК 616.72-002.772 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).11-18

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНФЛИКСИМАБА: ОТ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ К СОБСТВЕННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

АРОНОВА ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА*, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а, тел. +7(968)507-12-10, e-mail: eugpozd@mail.ru*
ЛУКИНА ГАЛИНА ВИКТОРОВНА*, докт. мед. наук, профессор, зав. научно-исследовательским отделом ревматологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а, тел. +7(499)614-44-59, e-mail: g.lukina@mknc.ru*
СИГИДИН ЯКОВ АЛЕКСАНДРОВИЧ*, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а, тел. +7(499) 614-44-59, e-mail: eugpozd@mail.ru*

Реферат. Широкий спектр высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов, введенных в клиническую ревматологию за последние годы, обусловливает особый интерес к их переносимости. ***Цель*** – оценка переносимости терапии инфликсимабом у больных ревматоидным артритом. ***Материал и методы.*** В статье представлен обзор зарубежной литературы, посвященной изучению нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения инфликсимабом, представляющим собой химерное моноклональное антитело к ФНОα. Представлены собственные данные авторов, проанализировавших нежелательные эффекты инфликсимаба у 135 больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. ***Результаты и их обсуждение.*** Общая переносимость инфликсимаба была удовлетворительной. Нежелательные явления отмечались в 28,1% случаев. Относительно частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (снижение артериального давления на 10–20 мм рт.ст. от исходного, тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 пациентов (11,1% случаев). У 19 пациентов (14,1%) наблюдались серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата. Среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто встречались аллергические реакции (6%) и инфекционные осложнения (5,2%). Наилучшая переносимость отмечалась при лечении комбинацией инфликсимаба и метотрексата. ***Выводы.*** В большинстве случаев инфликсимаб безопасен для применения в реальной клинической практике. Перед назначением терапии следует информировать пациентов о риске возникновения нежелательных эффектов, а также перед каждым введением инфликсимаба необходим осмотр ревматологом.
Ключевые слова: биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, ингибиторы ФНОα, неблагоприятные реакции, ревматоидный артрит.
Для ссылки: Аронова, Е.С. Нежелательные эффекты инфликсимаба: от литературных данных к собственным исследованиям / Е.С. Аронова, Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.11–18. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).11-18.

ADVERSE EVENTS OF INFLIXIMAB: FROM PUBLICATION ANALYSIS TO ORIGINAL STUDIES

ARONOVA EVGENIA S.*, C. Med. Sci., junior researcher of the safety monitoring laboratory for antirheumatic medicines of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34a, tel. +7(968)507-12-10, e-mail: eugpozd@mail.ru*
LUKINA GALINA V.*, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of the research in rheumatology of Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov; leading researcher of the safety monitoring laboratory for antirheumatic medicines of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34a, tel. +7(499)614-44-59, e-mail: g.lukina@mknc.ru*
SIGIDIN YAKOV A.*, D. Med. Sci., professor, leading researcher of the safety monitoring laboratory for antirheumatic medicines of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34a, tel. +7(499)614-44-59, e-mail: eugpozd@mail.ru*

Abstract. A wide range of highly effective genetically engineered biological medications have been introduced into clinical rheumatology in recent years, which arouses a special interest to their tolerability. ***Aim.*** The aim of the study was to evaluate the tolerability of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. ***Material and methods.*** Review of

foreign literature devoted to the study of adverse events that occur during treatment with infliximab, which is a chimeric monoclonal antibody against TNFα, was performed. The authors present their own data on the adverse effects of infliximab in 135 patients with rheumatoid arthritis in actual clinical practice. ***Results and discussion.*** The overall tolerability of infliximab was satisfactory. Adverse events were observed in 28,1% of cases. Relatively frequent adverse events were infusion reactions (decrease of the blood pressure by 10–20 mm Hg from the baseline, tachycardia, hot sensation), observed during the course of drug administration in 15 patients (11,1% of cases). 19 patients (14,1%) had serious side effects that required cessation of the drug therapy. Allergic reactions (6%) and infectious complications (5,2%) were the most common among the serious adverse events. The highest tolerability was observed in combined treatment with infliximab and methotrexate. ***Conclusion.*** In the majority of cases infliximab appears to be safe for application in actual clinical practice. The patients should be informed about the risks of adverse effects and about the need for a rheumatologist to examine each patient before initiation of infliximab therapy.
Key words: biological therapy, genetically engineered biological drugs, infliximab, TNFα blockers, adverse events, rheumatoid arthritis.
For reference: Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YaA. Adverse events of infliximab: from publication analysis to original studies. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 11–18. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).11-18.

Введение. Основанием для создания и использования в клинической практике препарата инфликсимаб послужило установление важнейшей роли фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) в развитии иммуновоспалительных процессов. В связи с этим возникла и реализовалась идея создания ингибиторов этого провоспалительного цитокина для лечения заболеваний, основу которых составляет воспалительный процесс, вызванный иммунными и особенно аутоиммунными нарушениями. Одним из первых представителей ингибиторов ФНОα явился инфликсимаб. Он представляет собой химерное (состоящее на 75% из человеческого и 25% мышиного белка) антитело к ФНОα. Успех его применения доказал правильность исходных теоретических предпосылок и во многом обусловил создание других биологических препаратов, в том числе с иным механизмом лечебного действия.

Инфликсимаб применяется в мировой клинической практике с 1998 г. и является первым генно-инженерным биологическим препаратом, зарегистрированным в 2001 г. в нашей стране для лечения больных ревматическими заболеваниями. К настоящему моменту накоплен большой опыт успешного применения инфликсимаба у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом и псориатическим артритом, при болезни Крона и язвенном колите у взрослых, детей и подростков.

Естественно, что введение в практику принципиально нового препарата с неизвестным ранее механизмом действия заставило уделить особое внимание изучению спектра нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения инфликсимабом [1]. Это изучение имело важное значение не только для оценки переносимости данного препарата, но и для представления о безопасности всего класса ингибиторов ФНОα и их месте в современной антиревматической терапии.

Мы провели собственное исследование переносимости терапии инфликсимабом у 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчина) с ревматоидным артритом, достоверным по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Всеми участниками подписано информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения. У всех больных до включения в исследование была неэффективной предшествующая терапия, состоявшая из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали МТ 7,5–25 мг/нед (в среднем 10,8 мг/нед) и 23 пациента – другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут, плаквенил 200 мг/сут, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП. 69 пациентов, помимо ИНФ, получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе (6,9±2,9) мг/сут в пересчете на преднизолон. 22,2% пациентов выбыли из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью инфликсимаба.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 28,1% больных. Относительно частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (снижение артериального давления на 10–20 мм рт.ст. от исходного, тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 пациентов (11,1% случаев).

Нежелательные явления, не требовавшие отмены препарата, были зарегистрированы у 4 пациентов (2,9%). У одной из них на фоне лечения отмечались частые ОРЗ. У другой после 7-й инфузии развился бронхит, который сопровождался *herpes labialis*, а после 9-й инфузии инфликсимаба наблюдалась эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата. Еще у одной пациентки после 4-й инфузии развился кандидозный стоматит, в дальнейшем не рецидивировавший, несмотря на продолжение лечения инфликсимабом. В другом случае у больного в области шеи развился локализованный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший на фоне местной терапии.

Только у 19 пациентов (14,1%) отмечались серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, и в одном случае зафиксирована гибель пациентки по причине, не связанной с лечением инфликсимабом (хроническая почечная недостаточность вследствие вторичного амилоидоза). Среди серьезных нежелательных эффектов с наибольшей частотой встречались аллергические и анафилактоидные реакции (у 8 пациентов). У одной из них во время 4-й инфузии развился коллапс, выраженные боли в мышцах и усиление болей в суставах. Отек Квинке возник у одной больной во время 5-й инфузии. Еще в двух случая инфликсимаб был

отменен в связи с развитием крапивницы и выраженного кожного зуда. У одного пациента после 6-й инфузии инфликсимаба локально отмечался аллергический васкулит в области нижней трети правой голени. У двух пациентов инфликсимаб был отменен в связи с возникновением значительной одышки во время введения препарата. Еще у одной пациентки отмечалось развитие фиксированной токсидермии в подмышечных областях с последующим распространением на боковые стороны и субмаммарные складки с двух сторон.

Второе место по частоте возникновения занимали серьезные инфекционные осложнения на фоне терапии инфликсимабом, отмечавшиеся у 7 пациентов (5,2%). У двух больных наблюдалось развитие гнойного артрита (у одной после 6-й инфузии, у другой – после 8-й), в обоих случая потребовалась госпитализация и длительное лечение. У одной пациентки после первой инфузии инфликсимаба развился фурункулез. В других случаях мы наблюдали абсцедирующую пневмонию, гнойный бронхит и гнойный бурсит I плюснефалангового сустава. Еще у одной пациентки зафиксировано развитие гнойного артрита I плюснефалангового сустава справа и флегмоны правой стопы.

У двух пациенток (1,5%) мы наблюдали кардиологические симптомы на фоне инфузии инфликсимаба или вскоре после нее. У одной из них после первой инфузии возникла мерцательная аритмия. У другой также после первой инфузии появились боли в области сердца без признаков патологии по данным ЭКГ.

Еще в двух случаях (1,5%) отмена инфликсимаба была связана с кожным поражением. У одной больной после 7-й инфузии появились псориатические бляшки в области локтевых суставов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после 2-й инфузии развились симметричные язвы нижних третей голеней.

Мы отдельно рассмотрели частоту возникновения нежелательных явлений на фоне сочетания различных базисных противовоспалительных препаратов и инфликсимаба, а также на фоне монотерапии инфликсимабом. Из *таблицы* видно, что достоверно больший процент нежелательных явлений отмечался на фоне сочетанной терапии лефлуномидом и инфликсимабом (37,5%) как по сравнению с группой, получавшей комбинацию метотрексата и инфликсимаба (p=0,01), так и с группой монотерапии инфликсимабом (p=0,06). Между группами монотерапии инфликсимабом и сочетанной терапии (инфликсимаб+метотрексат) достоверных различий в частоте возникновения нежелательных явлений не выявлено (p=0,4).

Частота возникновения нежелательных явлений в зависимости от «фона» назначения инфликсимаба. Всего нежелательных явлений 23 (17,03%)

Сопутствующие БПВП	Частота нежелательных явлений
МТХ	15/105 (14,3%)
ЛЕФ	6/16 (37,5%)
Моно	2/14 (12,4%)

Ниже рассматриваются основные побочные эффекты инфликсимаба, по данным мировой литературы.

Инфузионные реакции. К этим реакциям относят нежелательные явления, возникающие во время введения препарата или в течение первых суток после инфузии. Они являются наиболее частым осложнением лечения инфликсимабом. К ним относятся озноб и повышение температуры тела (иногда до 40°С), головная боль, кожная сыпь (у части больных – с зудом), ощущение прилива крови к лицу и гиперемия лица, артралгии, боли в мышцах, артериальная гипертония или гипотония, тошнота, рвота, отеки, головокружение, дисфагия, одышка, боль в животе или в пояснице, стеснение в груди или горле, бронхоспазм, отек Квинке. У некоторых пациентов падение АД достигало степени глубокого коллапса. В отдельных случаях клиническая картина соответствовала развивающемуся анафилактическому шоку. Значительная часть инфузионных побочных явлений в случаях нерезкой выраженности не требует отмены лечения.

Истинные причины инфузионных реакций не вполне ясны. Их появление после первой инфузии предполагает неспецифическую реакцию на чужеродный белок. Реакции после последующих инфузий наиболее вероятно связаны с выработкой антител к инфликсимабу, тем более что по клиническим проявлениям многие из них полностью соответствуют аллергическим синдромам: отек Квинке, кожные зудящие сыпи и т.д. Такому представлению соответствуют также данные ряда авторов о более частом развитии подобных реакций у пациентов с повышенными титрами антител к инфликсимабу [2]. Однако A. Cheifetz et al. не обнаружили повышения иммуноглобулина Е у 11 больных с инфузионными реакциями на введение инфликсимаба, хотя повышение именно этого иммуноглобулина типично для немедленных аллергических реакций [3].

Инфекционные осложнения. Не удивительно, что среди побочных эффектов, возникающих в процессе лечения инфликсимабом (как и любым другим иммунодепрессивным препаратом), нередко наблюдается развитие инфекций, как правило, нетяжелых (носоглотки, придаточных пазух носа, мочевых путей) [4]. Описывались также более серьезные бактериальные заболевания: пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальными исходами [5, 6]. В 2017 г. Hongxing Liao et al. опубликовали результаты метаанализа 12 статей, посвященных оценке частоты возникновения инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом, получающих различные ингибиторы ФНОα [7]. В восьми исследованиях, включая три сравнительных исследования этенерцепта и инфликсимаба, одно – этанерцепта и адалимумаба и четыре – всех трех препаратов, сообщалось о повышении риска развития серьезных инфекций у больных, получавших инфликсимаб или адалимумаб, по сравнению с больными, получавшими этанерцепт. В шести исследованиях из двенадцати было показано, что лечение этанерцептом было сопряжено с меньшим риском развития туберкулезной инфекции по срав-

нению как с объединенной группой инфликсимаба и адалимумаба, так и с инфликсимабом отдельно (ОР 0.19 [0.06–0.56] p 0.003).

Туберкулез. Туберкулез привлекает особое внимание среди инфекционных осложнений, тем более что на экспериментальных моделях показана защитная роль ФНОα по отношению к этой инфекции. Риск развития туберкулеза у больных с ревматоидным артритом (РА) при лечении антагонистами ФНОα по сравнению с пациентами, не получавших эти препараты, составляет 4,35–8,5 [8]. J. Keane et al. [9] проанализировали сообщения о 70 случаях туберкулеза среди приблизительно 147 000 пациентов, лечившихся инфликсимабом. Такая частота существенно превышает фоновые показатели заболевания, тем более что 64 из 70 пациентов были из стран с низкой заболеваемостью туберкулезом. У 40 больных были внелегочные проявления болезни. У 48 больных заболевание развилось уже после 3-й инфузии инфликсимаба или раньше. Существенно, что на фоне терапии этим препаратом частота туберкулеза заметно выше, чем заболеваемость другими тяжелыми инфекциями [10]. Поэтому до начала лечения инфликсимабом необходимо оценить риск развития туберкулеза у каждого пациента.

Вирусные инфекции. При наличии признаков гепатита В инфликсимаб определенно не показан [11]. Так, R. Pérez-Alvarez показал, что реактивация гепатита В произошла у 35 из 89 (39%) HbSAg-позитивных пациентов, получавших ингибиторы ФНОα. Частота реактивации гепатита В у носителей HbSAg была в семь раз выше, чем у реконвалесцентов [12]. При этом процент реактивации был значительно ниже у пациентов, получавших профилактическую противовирусную терапию (23% vs 62%). Отдельно отмечалось, что по сравнению с этанерцептом инфликсимаб ассоциировался с более высокой частотой гепатотоксичности (около 5% пациентов погибли в результате развившейся печеночной недостаточности). Сходные данные получены другими исследователями [13]. В то же время существуют работы, иллюстрирующие безопасность применения инфликсимаба у HBsAg-негативных носителей anti-HBcor [14].

Представляют интерес также данные, касающиеся применения инфликсимаба у больных с гепатитом С. Maurizio Pompili et al. отмечают безопасность применения ингибиторов ФНОα у этой группы больных, за исключением больных с циррозом печени, однако перед назначением генно-инженерной терапии пациенты должны быть обследованы гепатологом для решения вопроса о необходимости назначения противовирусной терапии [15]. Имеются также другие указания на отсутствие активирования вирусной инфекции при гепатите С [16]. За последние годы созданы принципиально новые противовирусные препараты (ледипасвир, софосбувир, даклатасвир), применение которых позволяет практически в 100% случаев достичь выздоровления с нормализацией печеночных проб и отсутствием репликации вируса. Можно полагать, что использование таких препаратов значительно облегчит лечение гепатита С ингибиторами ФНОα.

Общим правилом на фоне терапии инфликсимабом оказывается необходимость сохранять настороженность в отношении возникновения любых инфекционных осложнений, а наличие сопутствующих клинически значимых инфекций является противопоказанием для назначения инфликсимаба [17].

Тяжелым, хотя и очень редким осложнением терапии инфликсимабом может быть прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, которая представляет собой демиелинизирующее заболевание, ассоциированное с реактивацией вируса JC у иммунологически скомпрометированных пациентов [18]. В клинике преобладают симптомы нарушения высших мозговых функций, очаговой корковой симптоматики (гемипарезы, нарушения зрения, афазия, дизартрия, дисфагия, расстройства чувствительности). Течение заболевания прогрессирующее, несмотря на прекращение иммуносупрессивной терапии, и заканчивается летальным исходом. Таким образом, представляется целесообразным динамический мониторинг неврологического статуса у пациентов, получающих инфликсимаб.

Онкологические заболевания. В ряде исследований в процессе лечения инфликсимабом у отдельных больных обнаруживались злокачественные новообразования [19]. В частности, ряд авторов отмечают увеличение риска развития лимфом на фоне применения инфликсимаба [20]. Однако другие работы не подтверждают эти данные. Chen et al. опубликовали результаты метаанализа 59 исследований, в которых сообщалось о развитии онкологических заболеваний на фоне лечения ингибиторами ФНОα у пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями [21]. Авторы отмечают достоверное увеличение частоты онкологических заболеваний у рассматриваемой группы больных по сравнению с общей популяцией независимо от характера терапии, и применение ингибиторов ФНОα в большинстве случаев не усугубляло эту ситуацию. Имеются лишь отдельные данные о небольшом увеличении риска развития немеланомного рака кожи у больных ревматоидным артритом [22]. В частности, Mercer et al. сообщили о повышении частоты развития базальноклеточной карциномы у больных ревматоидным артритом, получающих инфликсимаб [5.04 (59/11700) на 1000 человеко-лет] по сравнению с группой контроля (сОР 1,73; 95% ДИ 1,14–2,62) [23]. По данным ряда работ частота злокачественных новообразований статистически не превышала таковую среди больных РА [24].

Таким образом, ингибиторы ФНОα существенно не увеличивают у ревматологических больных риск развития онкологических заболеваний в целом, а также лимфомы и меланомы; для изучения взаимосвязи между ингибиторами ФНОα и первично возникшим немеланомным раком кожи необходимы дополнительные исследования.

Поражения кожи. A.N. Collamer и D.F. Battafarano описывают 207 случаев возникновения индуцированного инфликсимабом псориаза у пациентов с различными ревматическими болезнями (ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит), а также болезнью Крона [25]. Другие примеры по-

ражения кожи на фоне терапии инфликсимабом приводятся в работе J. Borrás-Blasco et al. [26], причем обращается внимание на их значительную частоту. По данным ряда авторов, среди больных РА, длительно получавших ингибиторы ФНОα, дерматологические побочные эффекты встретились у 25%, а у четверти этих пациентов они послужили причиной отмены терапии. Наиболее часто регистрировались зудящие сыпи, кожные инфекции и экзема. Гораздо реже описывался кожный васкулит. Этот феномен, как и возникновение псориаза, является, по-видимому, результатом рассматриваемого ниже развития аутоиммунных реакций в результате торможения функций нормальных регулирующих лимфоцитов.

Кардиологические осложнения. После введения инфликсимаба в практику некоторые авторы предполагали, что он может вызывать положительный эффект при лечении сердечной недостаточности. Однако в действительности в двойном слепом исследовании при лечении этим препаратом было отмечено явное усугубление среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности с нарастанием летальности [27]. Rodrigo Cardoso Santos et al. проанализировали гемодинамические показатели 14 больных ревматоидным артритом без сопутствующей сердечной патологии после введения инфликсимаба. При этом у всех пациентов отмечалось уменьшение ударного объема сердца и повышение артериального давления по сравнению с контрольным введением изотонического раствора этим же пациентам через 2 нед [28]. Таким образом, всем пациентам, получающим инфликсимаб, необходимо проводить мониторинг основных гемодинамических показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений) до и после инфузии препарата, а серьезная патология кровообращения является противопоказанием к назначению инфликсимаба.

Гематологические осложнения. У больных, получающих инфликсимаб, встречаются также гематологические нарушения. По данным Miehsler et al., в австрийской когорте пациентов, получавших инфликсимаб, в 0,5% случаев встречалась тромбоцитопения, тогда как в группе плацебо снижение уровня тромбоцитов ниже 150×10^9 зафиксировано в 0,2% случаев [29]. Суммируя данные литературы, можно сделать вывод, что тромбоцитопения является нечастым осложнением, при выявлении которого необходимо также исключение других этиологических причин.

По данным R. Hastings et al., из 367 больных у 18,8% был зафиксирован по крайней мере один эпизод нейтропении (количество лейкоцитов не превышало $2{,}0\times10^9$/л) на фоне лечения инфликсимабом, только у 6% из которых развились инфекционные осложнения [30]. Авторы отмечают, что наиболее часто нейтропения развивалась у пациентов, имевших в анамнезе эпизоды снижения нейтрофилов на фоне приема базисных противовоспалительных препаратов [ОР 4,85 (95% ДИ 3,29–7,05); $p<0{,}001$], а также в случаях нейтропении (менее 4×10^9), выявленных до начала лечения инфликсимабом [ОР 3,79 (95% ДИ 2,56–5,45)].

Имеются сообщения о случаях панцитопении и апластической анемии у пациентов, получавших инфликсимаб. Cancelliere et al. описали эпизод развития кожного зуда и эозинофилии у 80-летней женщины, получавшей инфликсимаб по поводу ревматоидного артрита [31]. На фоне применения инфликсимаба была описана также легочная эозинофилия, эозинофильный целлюлит, эозинофильный фасциит и атопический дерматит с эозинофилией [32–35].

Аутоиммуногенность. Своеобразными побочными эффектами ингибиторов ФНОα являются аутоиммунные реакции, проявляющиеся как появлением в сыворотке аутоантител, так и развитием характерных клинических синдромов. Парадоксальность этого феномена заключается в том, что основным общим показанием к применению данных препаратов являются именно заболевания, относящиеся к категории аутоиммунных (прежде всего РА). Наиболее часто при назначении антагонистов ФНОα обнаруживаются повышенные титры аутоантител к ядерным компонентам (антитела к ДНК, анти-РНП, анти-Ro, анти-Sm), гораздо реже – ревматоидного фактора. Аутоантитела могут появиться на разных этапах терапии, иногда они обнаруживаются уже после нескольких назначений препарата. Ингибиторы ФНОα способны также вызвать продукцию другого типа аутоантител – антикардиолипиновых, уровень которых иногда достоверно возрастал уже через 3 мес после начала терапии. Предикторами их появления оказались старший возраст, большее число применявшихся ранее базисных препаратов и более высокая активность болезни. Bobbio-Palaviccini et al. показали заметное увеличение анти-$ß_2$-гликопротеина 1 на фоне длительной (1–2 года) терапии инфликсимабом, которое не встречалось на фоне терапии другими ингибиторами ФНОα (этанерцепт, адалимумаб) [36]. Примечательно, что клинических проявлений антифосфолипидного синдрома у этих пациентов отмечено не было.

При назначении инфликсимаба появление антикардиолипиновых антител сочеталось с худшими клиническими результатами и более частыми серьезными инфузионными реакциями. У заметного количества пациентов при лечении инфликсимабом клиническое значение обнаруженных антител (в том числе антиядерных) пока остается неясным [37]. В единичных случаях развивался синдром лекарственной системной красной волчанки (СКВ) (в том числе с появлением антител к двуспиральной ДНК), претерпевавший обратное развитие после отмены препарата [38].

Редко встречающиеся неблагоприятные явления. Редким, но тяжелым осложнением терапии инфликсимабом может быть не связанная с вирусной инфекцией печеночная токсичность, проявляющаяся в разные сроки после начала терапии – от 2 нед до года. Она проявляется желтухой и значительным повышением активности трансаминаз [39]. В части подобных случаев диагностировался аутоиммунный гепатит [40]. Описывалось развитие печеночной недостаточности с летальными исходами или необходимостью трансплантации печени

[41]. Ravish Parekh et al. выделили две клинические формы инфликсимабиндуцированной патологии печени – печеночно-клеточный тип, протекающий с повышением трансаминаз, и аутоиммунный тип, ключевым механизмом патогенеза которого является образование аутоантител (АНФ, антитела к гладкой мускулатуре, антимитохондриальные антитела) [42]. Причины развития гепатотоксичности при назначении инфликсимаба больным без исходных признаков патологии печени пока неясны и требуют дополнительного изучения.

Среди очень редких осложнений описывались неврит зрительного нерва [43], саркоидоз [44], дерматомиозит [45] и перикардит [46].

Представляет большой интерес обобщенная сравнительная характеристика переносимости биологических препаратов с различными особенностями механизмов действия как при монотерапии, так и при сочетании с метотрексатом

В Кохрейновском обзоре 2011 г. Singh et al. провели оценку безопасности девяти генно-инженерных биологических препаратов, включая инфликсимаб, на основании данных 160 рандомизированных клинических исследований и 46 расширенных исследований с участием 60 тыс. больных. Было показано, что по сравнению с группой контроля биологические препараты ассоциируются с более высоким риском возникновения нежелательных эффектов [отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09–1,50], а также с риском прекращения терапии вследствие развития нежелательных эффектов (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,20–1,86) и риском реактивации туберкулезной инфекции (ОШ 4,68; 95% ДИ 1,18–18,60) [47]. Аналогичные выводы представлены в Кохрейновском обзоре 2016 г. по эффективности и переносимости тофацитиниба и 9 генно-инженерных биологических препаратов (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, абатацепт, ритуксимаб, анакинра, голимумаб, цертолизумаб пегол, тоцилизумаб) [48]. В результате анализа 79 рандомизированных контролируемых исследований у пациентов, не ответивших на терапию метотрексатом или стандартными базисными противовоспалительными препаратами, было отмечено, что у пациентов, получавших большинство генно-инженерных биологических препаратов в стандартной или высокой дозе в сочетании с метотрексатом, досрочное прекращение исследования из-за развития нежелательных явлений выше, чем в группе плацебо. При изолированной оценке переносимости инфликсимаба авторы отметили высокую частоту инфузионных реакций, реактивации вирусного гепатита В, возникновения лимфомы *de novo*, а также усугубление сердечной недостаточности с нарастанием летальности.

Резюмируя сказанное, следует считать, что переносимость инфликсимаба в основном удовлетворительная. В исследуемой нами группе больных только у 19 пациентов (14,1%) отмечались нежелательные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто встречались аллергические реакции (6%) и инфекционные осложнения (5,2%). Не было отмечено ни одного случая развития туберкулезной инфекции или онкологического заболевания.

Выводы. Таким образом, в большинстве случаев инфликсимаб безопасен для применения в реальной клинической практике. Он остается одним из высокоэффективных современных биологических препаратов. Тем не менее перед назначением терапии следует информировать пациентов о риске возникновения нежелательных эффектов и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением инфликсимаба.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

REFERENCES

1. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational Studies of Infections in Rheumatoid Arthritis: A Metaanalysis of Tumor Necrosis Factor Antagonists. J Rheumatol. 2010; 37 (5): 928-31.
2. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, Romagnani S, Maggi E. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. Allergy. 2009; 65: 657–661.
3. Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1315-1324.
4. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. Rheumatology (Oxford). 2010; 49 (1): 82-90.
5. Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. J Rheumatol. 2010; 37 (5): 887-889.
6. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. J Rheumatol. 2010; 37 (5): 928-931.
7. Hongxing Liao, Zhixiong Zhong, Zhanliang Liu and Xuenong Zou. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. International Journal of Rheumatic Diseases. 2017; 20: 161–168.
8. Girlanda S, Mantegani P, Baldissera E, Aiello P, Ratti M, Sabbadini MG, Fortis C. ELISPOT-IFN-gamma assay instead of tuberculin skin test for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection in rheumatic patients candidate to anti-TNF-alpha treatment. Clin Rheumatol. 2010; 29 (10): 1135-1141.
9. Keane J, Gershon S, Wise R. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001; 345: 1098-1104.
10. Reenaers C, Belaiche J, Louis E. Should patients under long-term anti-TNF therapies be followed for tuberculosis contamination? Inflamm Bowel Dis. 2010; 16 (8): 1271-1272.
11. Jansen TL. When rheumatology meets hepatology: are anti-TNFs safe in hepatitis B virus carriers? Arthritis Research & Therapy. 2010, 12: 103.
12. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, Retamozo S, Bové A, Bosch X, Sanchez-Tapias JM et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor

necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore). 2011; 90 (6): 359–371.
13. Shunsuke Mori, Shigetoshi Fujiyama. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. World J Gastroenterol. 2015; 21 (36): 10274–10289.
14. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C, Sarzi-Puttini P. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (6): 749-754.
15. Maurizio Pompili, Marco Biolato, Luca Miele, Antonio Grieco. Tumor necrosis factor-α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11 (5): 558-564.
16. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. J Rheumatol. 2008; 35: 1944-1949.
17. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6 (3): 165-174.
18. Summut L, Wallis D, Holroyd C. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with infliximab. J R Coll Physicians Edinb. 2016; 46 (3): 163–165.
19. Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (7): 1024-1028.
20. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, Heresbach D, Martin A, Schaeverbeke T, Salmon D, Lemann M, Hermine O, Raphael M, Ravaud P. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (2): 400-408.
21. Yuehong Chen, Marcia Friedman, Gang Liu, Atul Deodhar, Cong-Qiu Chu. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? Cytokine. 2018; 101: 78-88.
22. Raaschou P, Simard JF, Hagelberg CA, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. BMJ. 2016; 28 (352): i262.
23. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (6): 869–874.
24. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP; British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (6): 755-763.
25. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic Skin Lesions Induced by Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy: Clinical Features and Possible Immunopathogenesis. Semin Arthritis Rheum. 2010; 40: 233–240.
26. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. South Med J. 2009; 102 (11): 1133-1140.
27. Chung ES, Packer M, Lo RH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure. Circulation. 2003; 107: 3133-3140.
28. Santos RC, Figuiredo VN, Martins LC, et al. Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. Rev Assoc Med Bras. 2012; 58 (6): 698-702.
29. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, et al. Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2010; 4: 221– 256.
30. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, Deighton C. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (6): 764-769.
31. Cancelliere N, Barranco P, Vidaurrázaga C, Benito DM, Quirce S. Subacute prurigo and eosinophilia in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab and etanercept. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; 21: 248–249.
32. Rubin DT, Sohi S, Shilling R, White S. Pulmonary eosinophilia associated with infliximab treatment of Crohn's disease. Ame J Gastroenterol. 2005; 100 (Suppl. S): 224–225.
33. Tugnet N, Youssef A, Whallett AJ. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis) secondary to infliximab. Rheumatology (Oxford). 2012; 51: 195–196.
34. Poliak N, Orange JS, Pawel BR, Weiss PF. Eosinophilic fasciitis mimicking angioedema and treatment response to infliximab in a pediatric patient. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 106: 444–445.
35. Vestergaard C, Deleuran M, Kragballe K. Two cases of atopic dermatitis-like conditions induced in psoriasis patients treated with infliximab. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21 (9): 1272–1274.
36. Bobbio-Palavicini F, Atzeni F, Caporali R, Alpini C, Avalle S, Klersy C, et al. Anti-phospholipid antibodies induction by different TNF-alpha blocking agents in Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (Suppl.3): 238.
37. Saraceno R, Specchio F, Torres T, et al. The significance of the development of antinuclear antibodies during infliximab treatment. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013; 69 (2): 314.
38. Vaz JLP, Andrade CAF, Pereira AC, Martins MFM, Levy RA. Systematic review of infliximab-induced autoantibodies and systemic lupus erythematosus. Rev Bras Reumatol. 2013; 53 (4): 358-364.
39. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013; 11 (5): 558-564.
40. Goujon C, Dahel K, Bérard F, Guillot I, Gunera-Saad N, Nicolas JF. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with inflixmab. J Am Acad Dermatol. 2010; 63 (2): 43-44.
41. Kinnunen U, Fa ̈rkkila M, Ma ̈kisalo H. A case report: ulcerative colitis, treatment with an antibody against tumor necrosis factor (infliximab), and subsequent liver necrosis. Journal of Crohn's and Colitis. 2012; 6 (6): 724-727.
42. Parekh R, Kaur N. Liver Injury Secondary to Anti-TNF-Alpha Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature. Case Rep Gastrointest Med. 2014; 2014: 956463.
43. Faillace C, de Almeida JR, de Carvalho JF. Optic neuritis after infliximab therapy. Rheumatol Int. 2013; 33 (4): 1101-1103.
44. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis Appearing During Anti-Tumor Necrosis Factor alpha Therapy: A New "Class Effect" Paradoxical Phenomenon. Two Case Reports and Literature Review. Semin Arthritis Rheum. 2010; 39 (4): 313-319.

45. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Kim B, Werth VP, Dunham J. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. Arch Dermatol. 2010; 146 (7): 780-784.
46. Dipasquale V, Gramaglia SMC, Catena MA, Romano C. Pericarditis during infliximab therapy in paediatric ulcerative colitis. J Clin Pharm Ther. 2018; 43 (1): 107–109.
47. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 2: CD008794.
48. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5; CD012183.

© А.Ж. Баялиева, Р.Я. Шпанер, 2019

УДК 616.831.94-005.1-082(470.41) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).18-24

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НЕТРАВМАТИЧЕСКИМИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

БАЯЛИЕВА АЙНАГУЛЬ ЖОЛДОШЕВНА*, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49*
ШПАНЕР РОМАН ЯКОВЛЕВИЧ*, канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реанимации № 3 ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Россия, 420104, Казань, ул. Карбышева, 12а; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8(917)927-85-28, e-mail: rshp@bk.ru*

Реферат. С 2006 г. на территории Российской Федерации действует программа по повышению качества медицинской помощи – национальный проект «Здоровье», одним из приоритетных направлений которого является снижение смертности от сосудистых заболеваний. Открытие сосудистых центров позволило улучшить качество лечения пациентов. ***Цель исследования*** – оценка эффективности работы сосудистых центров и их взаимосвязь с нейрохирургическими стационарами при оказании помощи пациентам с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями. ***Материал и методы.*** Проблема нетравматических субарахноидальных кровоизлияний является мультидисциплинарной и включает в себя помощь не только неврологов, но и нейрохирургов, и анестезиологов-реаниматологов. Именно правильная и грамотная логистика, отработанная маршрутизация позволяют добиться наилучших результатов в лечении больных с данной патологией. Оценивалась работа нейрохирургического отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» с 2009 по 2017 г. ***Результаты и их обсуждение.*** На каждом этапе оказания помощи должен быть отработан алгоритм действий, который, с одной стороны, поможет врачу в своих действиях, а с другой – обеспечит наиболее благоприятный результат для пациента. Стационар, оказывающий нейрохирургическую помощь такой категории пациентов, должен отвечать всем требованиям для обеспечения комплексного подхода к лечению, включающему в себя круглосуточную работу приемного покоя, отделений неврологии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, лучевой диагностики, нейрохирургии, анестезиологии и реанимации, функциональной диагностики, клинико-диагностической лаборатории. ***Выводы.*** Организация правильной и грамотной логистики, маршрутизации пациентов привела к увеличению количества пациентов, оперированных в остром периоде при субарахноидальном кровоизлиянии, с 21,3 до 44,8%, хотя и эти цифры остаются на достаточно низком уровне.
Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, интенсивная терапия.
Для ссылки: Баялиева, А.Ж. Организация помощи пациентам с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями в Республике Татарстан / А.Ж. Баялиева, Р.Я. Шпанер // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.18–24. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).18-24.

MEDICAL CARE ESTABLISHMENT FOR THE PATIENTS WITH NONTRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

BAYALIEVA AINAGUL ZH.*, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of anesthesiology, critical care and disaster medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49*
SHPANER ROMAN YA.*, C. Med. Sci., Head of the Department of anesthesiology and critical care № 3 of Interregional Clinical Diagnostic Center, 420104, Kazan, Karbyshev str., 12a; associate professor of the Department of anesthesiology, critical care and disaster medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8(917)927-85-28, e-mail: rshp@bk.ru*

Abstract. The program aiming to improve the quality of medical care has been operating in the Russian Federation since 2006, which is the National Project «Health». One of its priority areas is reduction of mortality from vascular diseases. Opening vascular centers has improved the quality of patient care. ***Aim.*** The aim of the study was to assess the effectiveness of vascular centers and their collaboration with neurosurgical hospitals in managing patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhages. ***Material and methods.*** The problem of non-traumatic subarachnoid hemorrhage is multidisciplinary and it requires participation of not only neurologists, but also neurosurgeons, anesthesiologists and intensive care specialists. It is proper logistics and proven routing that allows achieving the best results in the treatment

of patients with this disease. The effectiveness of work of the neurosurgical department of the Interregional Clinical Diagnostic Center was evaluated for a period from 2009 to 2017. ***Results and discussion.*** The plan of actions should be prepared for every stage of delivery of medical care. On the one hand, it would help doctors in their professional activities. On the other hand, it would help in achieving the most favorable outcome for the patient. A hospital that provides neurosurgical care for such a group of patients has to meet all the requirements to ensure an integrated approach to treatment, including round-the-clock emergency room operation, neurology departments for the patients with acute cerebral circulation disorders, radiation diagnosis, neurosurgery, anesthesiology and resuscitation, functional diagnostics and clinical diagnostic laboratory. ***Conclusion.*** Establishment of proper logistics and patient routing leads to an increase in the number of patients with subarachnoid hemorrhage who received surgical care during the acute period from 21,3 to 44,8%, though these figures still remain at a rather low level.
Key words: subarachnoid hemorrhage, intensive therapy.
For reference: Bayalieva AZh, Shpaner RYa. Medical care establishment for the patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the Republic of Tatarstan. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 18–24. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).18-24.

Введение. 1 января 2006 г. в Российской Федерации стартовала программа по повышению качества медицинской помощи – национальный проект «Здоровье».

Одним из приоритетных направлений этой программы является реализация мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями, направленная на снижение смертности. Реализация мероприятий по совершенствованию системы оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в Республике Татарстан начата с 2007 г. Разработана нормативная база, организовано обучение врачей-неврологов, анестезиологов-реаниматологов, скорой медицинской помощи, реабилитологов и среднего медицинского персонала.

Приказом Минздрава РТ от 29.12.2007 № 918 на базе ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» организован Республиканский головной сосудистый центр, который стал основным координатором работы по созданию системы медицинской помощи больным с ОНМК [1].

С 2008 г. в Российской Федерации началось создание принципиально новой организационной структуры для оказания экстренной медицинской помощи, включая нейрохирургические пособия больным с нарушениями мозгового кровообращения. В 2008–2009 гг. в Республике Татарстан поэтапно открыто 8 межрайонных первичных сосудистых центров (неврологических отделений для больных с ОНМК).

Постановлением Кабинета министров Республики Татарстан от 12.11.2008 № 804 была утверждена целевая республиканская программа «Совершенствование системы организации медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в Республике Татарстан на 2008 год» [2]. В рамках программы для медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь больным с ОНМК по межмуниципальному принципу, закуплено медицинское оборудование, в том числе компьютерные томографы, дыхательная аппаратура, кардиомониторы, системы мониторирования артериального давления, электрокардиографы, ультразвуковые системы, дефибрилляторы, функциональные кровати. За счет средств муниципальных бюджетов в медицинских учреждениях были проведены ремонтные работы, в том числе под монтаж рентгеновских компьютерных томографов.

В 2010 г. Республика Татарстан включена в перечень субъектов Российской Федерации, реализующих мероприятия, направленные на совершенствование медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями (Постановление Правительства Российской Федерации от 31.12.2009 № 1154) [3].

С 2004 по 2017 г. заболеваемость от инсульта ежегодно росла, максимум заболеваемости пришелся на 2011–2012 гг. (492,9 и 505,2 соответственно), после чего отметилась тенденция к ее снижению (476,1 в 2014 г.). За период с 2004 по 2017 г. смертность снизилась в 2,7 раза (показатель смертности в 2004 г. составил 233,3, в 2017 г. – 87) *(рис. 1)*.

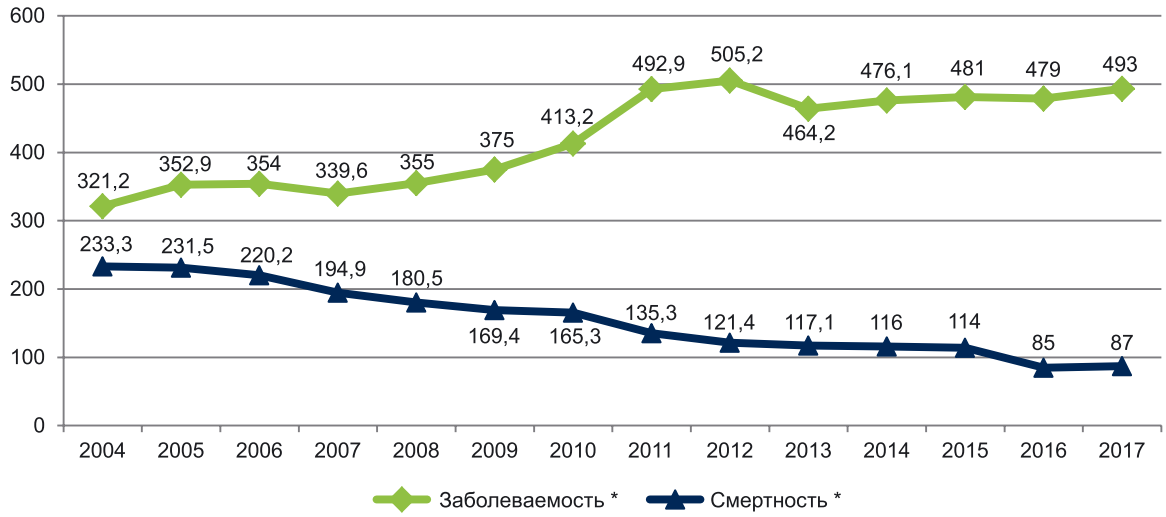


Рис. 1. Заболеваемость и смертность от инсульта в Республике Татарстан с 2004 по 2017 г.

На 1 января 2018 г. в Республике Татарстан функционируют 18 сосудистых центров *(рис. 2)*.

Средняя обращаемость за медицинской помощью в лечебные учреждения по поводу ОНМК в Республике Татарстан с населением в 3 млн 800 тыс. человек составляет 19 194 обращения, из них с ишемическим инсультом – 12 769 пациентов, с геморрагическим инсультом – 2 325 больных и с транзиторной ишемической атакой – 4 100 человек.

В связи с практически ежегодным открытием новых сосудистых центров растет объем пролеченных пациентов. За 2017 г. пролечено 16 122 пациентов с ОНМК, на 4% больше, чем в 2016 г. *(рис. 3)*.

Несмотря на увеличение доступности специализированной медицинской помощи при острых нарушения мозгового кровообращения, в сосудистые центры госпитализируется 90% больных с ОНМК в РТ (по предварительным данным). 10% получают лечение в медицинских организациях, не являющихся сосудистыми центрами *(рис. 4)*.

На Казань с населением в 1 млн 200 тыс. человек приходится до 40% обращаемости. В среднем за год в стационары города обращаются за помощью 7 573 пациента, из них 4 852 – с ишемическим инсультом, 790 – с геморрагическим инсультом и 1 931 – с транзиторной ишемической атакой.

Цель исследования – оценить эффективность работы сосудистых центров и их взаимосвязь с нейрохирургическими стационарами при оказании помощи пациентам с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями.

Материал и методы. Существует взаимосвязь между исходами лечения субарахноидального кровоизлияния (САК) [4–7] и количеством пациентов, которых лечат по поводу этого заболевания в данной клинике за год. Так, Cross et al. [6] проанализировали 16 399 пациентов, госпитализированных в 1 546 американских клиник, и выяснили, что летальность в клиниках, в которые ежегодно поступает менее 10 пациентов с САК, существенно выше, чем в тех, куда поступает более 35 пациентов (39% и 27% соответственно). С другой стороны, во время перевозки вследствие перепадов давления существует риск развития повторного кровотечения, а несвоевременная постановка дренажа при острой гидроцефалии вследствие САК может привести к значительному ухудшению неврологического статуса.

Учитывая высокую социальную и экономическую значимость последствий САК, перед Министерством здравоохранения РТ стояла задача внедрения современных нейрохирургических и внутрисосудистых методов лечения аневризматической болезни головного мозга.

В Казани нейрохирургическая помощь больным с разрывами аневризм головного мозга и артериовенозных мальформаций оказывалась одной клиникой. По экстренным показаниям в остром периоде разрыва сосудов головного мозга для оказания высокотехнологичной нейрохирургиче-

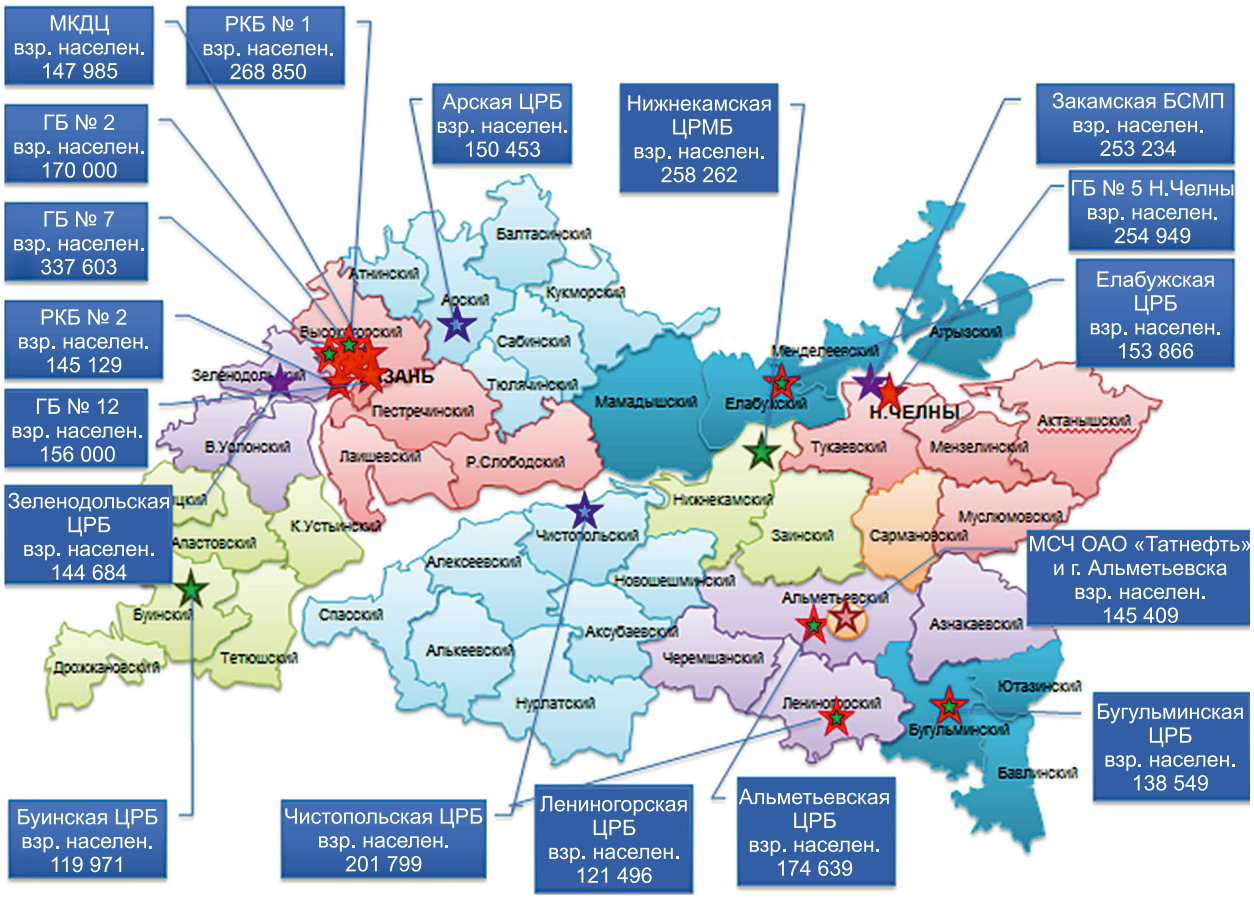


Рис. 2. Сосудистые центры в Республике Татарстан, 2017 г.

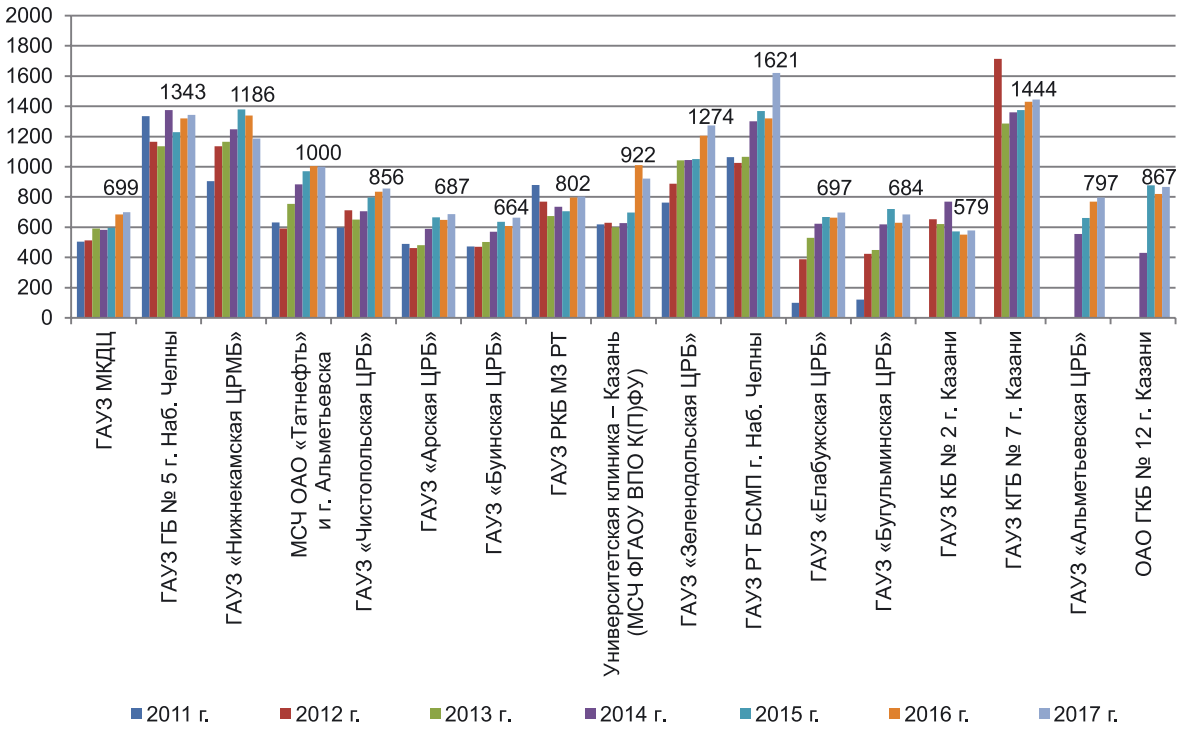


Рис. 3. Общее число больных с ОНМК, пролеченных в сосудистых центрах в Республике Татарстан

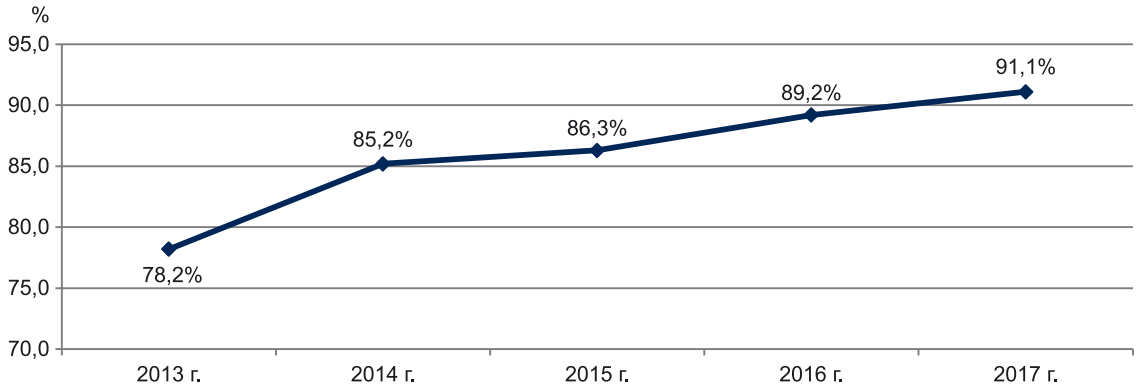


Рис. 4. Доля госпитализации больных с ОНМК в сосудистых центрах в Республике Татарстан

ской помощи в г. Казани в год госпитализируется в среднем до 100–150 пациентов. Пациенты госпитализируются на разных сроках после субарахноидального кровоизлияния – от 1 до 6 сут с момента кровоизлияния.

Порядок оказания помощи больным с САК в соответствии с рекомендательным протоколом (2012) [8]:

Первичная госпитализация больных с клинической картиной САК должна экстренно осуществляться в неврологический стационар, где имеются службы нейровизуализации (КТ и МРТ) и возможность проведения интенсивной терапии. Больные с атипичным течением САК нередко ошибочно могут быть госпитализированы в терапевтические, инфекционные, нейротравматологические, токсикологические, психиатрические и другие отделения.

Обследование в стационаре. После поступления больного с клинической картиной САК в неврологический или непрофильный стационар необходимо провести:

- клинико-неврологический осмотр;
- оценку уровня сознания по шкале комы Глазго;
- КТ или МРТ головного мозга для верификации САК и определения анатомической формы кровоизлияния;
- люмбальную пункцию для верификации САК, если при КТ или МРТ не выявлено признаков кровоизлияния и нет признаков дислокации мозга;
- после верификации САК необходима срочная консультация нейрохирурга для решения вопроса о необходимости перевода больного в нейрохирургический стационар.

Вопрос о переводе больных в нейрохирургический стационар решается нейрохирургом.

Организация консультативной нейрохирургической помощи. Оптимально, чтобы оперативная круглосуточная консультативная помощь паци-

ентам с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями (в том числе с САК) осуществлялась выездными консультативными нейрохирургическими бригадами, сформированными на базе отделений по оказанию хирургической помощи больным с острой сосудистой патологией головного мозга (как правило, на базе многопрофильного стационара скорой медицинской помощи – СМП). Консультативные нейрохирургические бригады в соответствии с рекомендательным протоколом организуют в населенных пунктах численностью 500 тыс. человек и более, а также в областных, краевых или республиканских центрах с населением менее 500 тыс. человек. Вызов нейрохирурга на консультацию осуществляют по телефону через единую диспетчерскую сеть СМП (03) или любым другим способом.

Условия, необходимые для госпитализации в нейрохирургический стационар. Больного с подозрением на разрыв внутричерепной аневризмы необходимо госпитализировать в стационары, где имеются:

• нейрохирургическое отделение;

• специалисты, владеющие опытом прямых микрохирургических операций по поводу церебральных аневризм;

• специалисты, владеющие опытом эндоваскулярного выключения аневризм;

• отделение лучевой диагностики, оснащенное аппаратурой для проведения КТ или МРТ, спиральной КТ-ангиографии, МРТ-ангиографии, ангиографическая операционная для проведения церебральной ангиографии (цифровой субтракционной ангиографии) и выполнения эндовазальных операций;

• операционная, оснащенная оборудованием для микрохирургии церебральных аневризм (операционный микроскоп, микрохирургический инструментарий, съемные и постоянные немагнитные клипсы);

• отделение нейрореанимации.

Обследование в стационаре. После поступления больного в специализированный нейрохирургический стационар при наличии клинической картины САК, помимо общих клинических исследований, необходимо провести:

• детальный неврологический осмотр;

• оценку тяжести состояния пациента по шкале Hunt-Hess;

• КТ (МРТ) головного мозга в том случае, если исследование не было выполнено на предыдущем этапе; с момента предыдущего исследования прошло более суток; за время транспортировки отмечено ухудшение неврологического статуса больного; качество ранее выполненных компьютерных томограмм низкое. Характер кровоизлияния оценивается по шкале C. M. Fisher;

• транскраниальную и экстракраниальную допплерографию для оценки выраженности ангиоспазма с вычислением индексов Линдегаарда;

• осмотр офтальмологом глазного дна, определение остроты и полей зрения;

• ЭЭГ с оценкой типа изменений электроэнцефалограммы.

Оперативное вмешательство. Выбор варианта оперативного вмешательства зависит от сопутствующего состояния и осложнения САК. Например, при наличии паренхиматозной гематомы, создающей объемный эффект, хирургическое лечение предпочтительнее, потому что оно позволяет убрать гематому, понизив таким образом внутричерепное давление (и, вероятно, уменьшая риск развития вазоспазма). С другой стороны, при тяжелом неврологическом состоянии пациента и выраженном отеке мозга хирургическая ретракция опасна [9], но это не столь существенно для проведения эндоваскулярного вмешательства [10]. В некоторых случаях оно эффективно сочетается с хирургической декомпрессией.

При выполнении эндоваскулярной эмболизации аневризмы оперативное вмешательство проводится в течение 2–3 ч от момента доставки пациента в стационар, при выполнении открытой операции хирургическое пособие оказывается на следующий день после госпитализации. По неотложным показаниям клиникой в год выполняется свыше 80 операций открытого клипирования аневризмы (50,6%) и 80 эндоваскулярных окклюзий (49,4%) *(рис. 5)*.

По отчетам ПСЦ отмечается устойчивая тенденция к росту числа выявляемых больных с САК *(рис. 6, таблица)*.

Послеоперационный период. Интенсивная терапия больных с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями в раннем послеоперационном периоде также является актуальной на данный момент проблемой. Терапия направлена как на лечение первичного повреждения головного мозга (поражение, вызванное самим повреждающим агентом), так и на профилактику вторичного повреждения головного мозга (ухудшение состояния «интактного» вещества головного мозга вследствие каких-либо воздействий после первичного повреждения).

Причинами развития вторичного повреждения могут быть уменьшение мозгового кровотока, повышение метаболической активности головного мозга. Основными факторами являются артериальная гипотензия, гипоксемия, анемия, гипертермия и внутричерепная гипертензия. Кроме того, ранняя диагностика сформировавшихся вторичных повреждений позволяет своевременно корригировать тактику ведения пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Результаты и их обсуждение. Основным показателем работы сосудистых центров и связанных с ними отделениями нейрохирургии, оказывающих неотложную помощь (а соответственно, и отделений нейрореанимации), являлись исходы заболевания. За 10 лет с момента введения первых сосудистых центров отмечается снижение летальности на 17%, а благодаря применению реабилитации как на раннем этапе заболевания, так и в отдаленном периоде отмечается увеличение количества пациентов на 24%, которые независимы в повседневной жизни.

Опыт лечения больных с аневризматической болезнью головного мозга в Межрегиональном клинико-диагностическом центре и сведения об эпидемиологии аневризм головного мозга позволили прийти к выводу о необходимости внедрения методов хирургии аневризм еще в 3 лечебных учреждениях (Республиканская клиническая больница, Городская клиническая больница № 7 г. Казани, Больница ско-

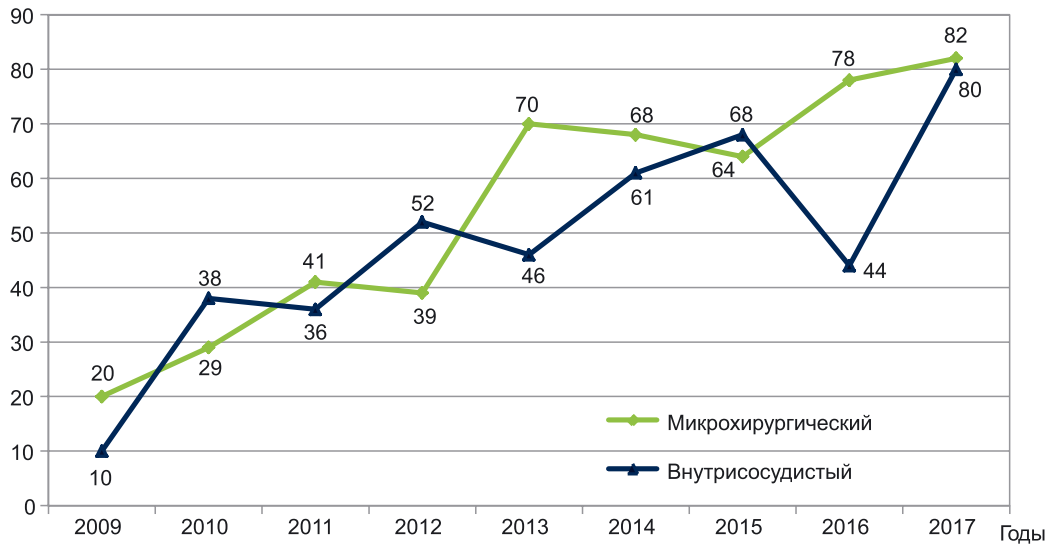


Рис. 5. Число оперированных больных

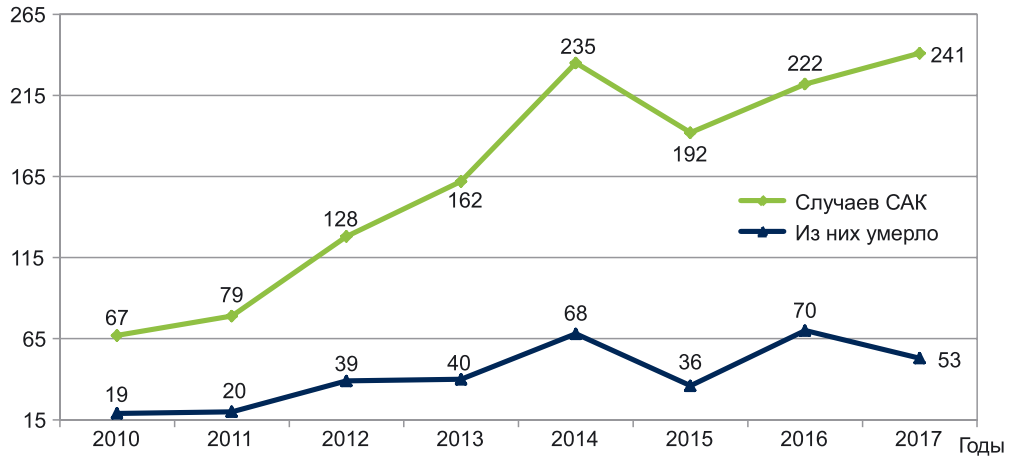


Рис. 6. Количество выявленных случаев САК

Сводная таблица по количеству выявленных случаев САК

Показатель	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Случаев САК	67	79	128	161	235	192	222	241
Из них в первые 6 ч	19	30	76	98	122	80	109	121
Умерло всего	–	20	39	40	68	36	70	53
Из них в первые 24 ч	–	–	6	8	18	3	11	6
Умерло в первые 7 сут	–	–	23	26	45	22	47	29
Летальность, %	–	25,3	30,5	24,8	28,9	18,8	31,5	22

рой медицинской помощи г. Набережные Челны), что и было выполнено.

Выводы. Создание данной системы оказания помощи больным с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями привело к увеличению количества пациентов, оперированных в остром периоде САК с 21,3 до 44,8%, хотя и эти цифры остаются на достаточно низком уровне.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ РТ от 29.12.2007 № 918 «Порядок организации медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения». – URL: http://minzdrav.tatarstan.ru/prikazi-ministerstva-zdravoohraneniya-rt.htm
2. Постановление Кабинета министров Республики Татарстан от 12.11.2008 № 804 «Совершенствование системы организации медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в Республике Татарстан на 2008 год». – URL: https://www.lawmix.ru/zakonodatelstvo/1514496
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.12.2009 № 1154 «О финансовом обеспечении в 2010 году за счет бюджетных ассигнований из фе-

дерального бюджета мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи с сосудистыми заболеваниями». – URL: https://www.lawmix.ru/prof/52315
4. *Bardach, N.S.* Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals / N.S. Bardach // Stroke. – 2002. – № 33. – P.1851–1856.
5. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms / M.F. Berman [et al.] // Stroke. – 2003. – № 34. – P.2200–2207.
6. *Cross, D.T.* 3rd Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states / D.T. Cross 3rd [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2003. – № 99. – P.810–817.
7. *Johnston, S.C.* Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes / S.C. Johnston // Stroke. – 2000. – № 31. – P.111–117.
8. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга/ А.Н. Коновалов, В.В. Крылов, Ю.М. Филатов [и др.]; VI съезд нейрохирургов России. – Новосибирск, 2012. – 29 с.
9. Outcome after endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV or V aneurysms: comparison of anterior versus posterior circulation / C. Kremer [et al.] // Stroke. – 1999. – № 30. – P.2617–2622.
10. Cerebral hemodynamic and metabolic changes caused by brain retraction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / K.D. Yundt [et al.] // Neurosurgery. – 1997. – № 40. – P.442–450.

REFERENCES

1. Prikaz MZ RT Ot 29/12/2007 goda № 918 «Poryadok organizatsii meditsinskoy pomoshchi bol'nym s ostrym narusheniyem mozgovogo krovoobrashcheniya» [Order of the Ministry of Health of the Republic of Tajikistan № 918 dated December 29, 2007 "The procedure for organizing medical care for patients with acute cerebral circulation impairment"]. http://minzdrav.tatarstan.ru/prikazi-ministerstva-zdravoohraneniya-rt.htm
2. Postanovleniye Kabineta Ministrov Respubliki Tatarstan ot 12/11/2008 № 804 «Sovershenstvovaniye sistemy organizatsii meditsinskoy pomoshchi bol'nym s ostrym narusheniyem mozgovogo krovoobrashcheniya v Respublike Tatarstan na 2008 god» [Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Tatarstan of 12/11/2008 № 804 "Improvement of the organization of medical care for patients with acute cerebral circulation in the Republic of Tatarstan for 2008"]. https://www.lawmix.ru/zakonodatelstvo/1514496
3. Postanovleniye Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 31/12/2009 № 1154 «O finansovom obespechenii v 2010 godu za schet byudzhetnykh assignovaniy iz federal'nogo byudzheta meropriyatiy, napravlennykh na sovershenstvovaniye meditsinskoy pomoshchi s sosudistymi zabolevaniyami» [Decree of the Government of the Russian Federation dated December 31, 2009 № 1154 "On financial support in 2010 at the expense of budget allocations from the federal budget for measures aimed at improving medical care with vascular diseases"]. https://www.lawmix.ru/prof/52315
4. Bardach NS. Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals. Stroke. 2002; 33: 1851-1856.
5. Berman MF, et al. Impact of hospital-related factors after treatment of cerebral aneurysms. Stroke. 2003; 34: 2200-2207.
6. Cross DT 3rd , et al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations in 18 states. Journal of Neurosurgery. 2003; 99: 810-817.
7. Johnston SC. Effect of endovascular services on cerebral aneurysm treatment outcomes. Stroke. 2000; 31: 111-117.
8. Konovalov AN, Krylov VV, Filatov YuM et al. Rekomendatel'nyy protokol vedeniya bol'nykh s subarakhnoidal'nym krovoizliyaniyem vsledstviye razryva anevrizm sosudov golovnogo mozga [Recommended protocol for management of patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms]. Novosibirsk: VI s»yezd neyrokhirurgov Rossii [Novosibirsk: VI Congress of Neurosurgeons of Russia]. 2012; 29 p.
9. Kremer C, et al. Outcome after endovascular treatment of IV and IV aneurysms: comparison of anterior versus posterior circulation. Stroke. 1999; 30: 2617-2622.
10. Yundt KD, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic changes caused by brain retraction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1997; 40: 442-450.

© К.Н. Беккер, В.Ю. Мишланов, А.В. Каткова, Е.П. Кошурникова, Л.И. Сыромятникова, 2019

УДК 616.24-036.12-06:616.1(470.53) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).24-30

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

***БЕККЕР КСЕНИЯ НИКОЛАЕВНА**, ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614000, Пермь, ул. КИМ, 2, e-mail: ksenya51@mail.ru*
***МИШЛАНОВ ВИТАЛИЙ ЮРЬЕВИЧ**, член-корр. РАН, профессор, докт. мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614000, Пермь, ул. КИМ, 2, e-mail: permmed@hotmail.com*
***КАТКОВА АНАСТАСИЯ ВЕНИАМИНОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614000, Пермь, ул. КИМ, 2*
***КОШУРНИКОВА ЕКАТЕРИНА ПЕТРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614000, Пермь, ул. КИМ, 2*
***СЫРОМЯТНИКОВА ЛЮДМИЛА ИЛАРИЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614000, Пермь, ул. КИМ, 2*

Реферат. ***Цель исследования*** – определить распространенность различных сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких. ***Материал и методы.*** Объектами

исследования стали данные специально разработанного электронного регионального регистра больных хронической обструктивной болезнью легких, составленного на основе отчетов медицинских организаций Пермского края, а также данных интерактивного электронного опросника программы для ЭВМ «Электронная поликлиника». Электронный регистр включает: паспортную часть, клинические данные (в том числе наличие сопутствующих заболеваний), данные спирометрии, сведения о медикаментозной терапии. В исследование были включены 999 пациентов с подтвержденным диагнозом: хроническая обструктивная болезнь легких (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха/форсированная жизненная емкость легких < 0,7 в постбронходилатационном тесте). Среди них 718 мужчин и 281 женщина. Средний возраст больных составил (67±10) лет. Всех больных мы распределили по фенотипам в зависимости от выраженности симптомов и частоты обострений хронической обструктивной болезни легких (A, B, C, D – согласно рекомендациям GOLD 2018) и проанализировали частоту сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в каждом из фенотипов. ***Результаты и их обсуждение.*** Анализ регистра позволил объяснить смертность от хронической обструктивной болезни легких за счет преобладания пациентов с фенотипом D (63,1%) с выраженными симптомами и частыми обострениями, высокой частотой их коморбидности по сердечно-сосудистой патологии. Сердечно-сосудистые заболевания были диагностированы более чем у половины пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (51,4%). Одновременно со снижением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ$_1$) отмечается тенденция к увеличению доли больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (при крайне тяжелой степени хронической обструктивной болезни легких ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз чаще, а хроническая сердечная недостаточность – в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести). ***Выводы.*** Преобладание в клинической практике пациентов фенотипа D с выраженными симптомами и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких одновременно с высокой частотой коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями свидетельствует о том, что кардиоваскулярная патология может значительно влиять на выраженность одышки и развитие обострений у больных с хронической обструктивной болезнью легких, тем самым усугубляя течение заболевания и повышая риск смерти.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, коморбидность.
Для ссылки: Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / К.Н. Беккер, В.Ю. Мишланов, А.В. Каткова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.24–30. *DOI:* 10.20969/VSKM.2019.12(1).24-30.

CARDIOVASCULAR DISEASE MORBIDITY RATE IN PATIENTS WITH DIFFERENT CRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPES

BEKKER KSENIIA N.*, resident of the Department of introduction into internal medicine № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia, 614000, Perm, KIM str., 2, e-mail: ksenya51@mail.ru*
MISHLANOV VITALY YU.*, corr.-member of RAS, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of introduction into internal medicine № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia, 614000, Perm, KIM str., 2, e-mail: permmed@hotmail.com*
KATKOVA ANASTASIA V.*, C. Med. Sci., associate professor of the Department of introduction into internal medicine № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia, 614000, Perm, KIM str., 2*
KOSHURNIKOVA EKATERINA P.*, C. Med. Sci., associate professor of the Department of introduction into internal medicine № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia, 614000, Perm, KIM str., 2*
SYROMYATNIKOVA LUDMILA I.*, D. Med. Sci., professor of the Department of introduction into internal medicine № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia, 614000, Perm, KIM str., 2*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the study was to determine the prevalence of various cardiovascular diseases depending on the phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. ***Material and methods.*** The object of the study was the data obtained from specially developed electronic regional register of COPD (chronic obstructive pulmonary disease) patients, compiled on the basis of reports from medical organizations of the Perm Territory, as well as the data from an electronic questionnaire in the computer program «Electronnaya Polyclinica». The electronic register includes passport data, clinical data (including the information on concomitant diseases), spirometry data, and information about drug therapy. The study included 999 patients with a confirmed diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (FEV1/FVC<0,7 in the post-bronchodilation test). Among them there were 718 men and 281 women. The mean age of the patients was (67±10) years. We classified all the patients according to the phenotype depending on the severity of symptoms and on the frequency of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (A, B, C or D according to GOLD 2018 guidelines) and analyzed the frequency of associated cardiovascular diseases for each phenotype. ***Results and discussion.*** Analysis of the register leaded us to explanation of the mortality from COPD by the prevalence of phenotype D patients (63,1%) with severe symptoms, frequent exacerbations and a high prevalence of the comorbidities resulting from cardiovascular disorder. Cardiovascular diseases were diagnosed in more than half of COPD patients (51,4%). Simultaneously with a decrease in the indices of the respiratory function (FEV1), there was a tendency of increase in the proportion of patients with coronary heart disease and chronic heart failure (in extremely severe COPD coronary heart disease occurs 5 times, and chronic heart failure – 6 times more often than in mild severity of the disease). ***Conclusion.*** The prevalence of phenotype D patients with severe symptoms and frequent COPD exacerbations simultaneously with a high frequency of comorbid cardiovascular diseases in clinical practice suggests that the cardiovascular disorders are likely to significantly affect the severity of shortness of breath and the initiation of exacerbations in COPD patients, thereby aggravating the course of the disease and increasing the mortality risk.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, comorbidity.
For reference: Bekker KN, Mishlanov VJ, Katkova AV, Koshurnikova EP, Syromyatnikova LI. Cardiovascular disease morbidity rate in patients with different chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 24–30. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).24-30.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) широко распространена среди взрослого населения развитых стран. Высокая заболеваемость закономерно сопровождается социальными и экономическими потерями, а неуклонно прогрессирующее течение в сочетании с частыми обострениями ХОБЛ приводит к сокращению продолжительности жизни и высокой смертности [1].

В современном обществе, наряду с ХОБЛ, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет входят в лидирующую группу хронических неинфекционных заболеваний, на их долю приходится более 30% от всех форм патологии человека [2, 3]. ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией в структуре общей заболеваемости населения экономически развитых стран составляют около 28%, а ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца, по данным разных авторов, встречаются у одного пациента в 10–62% случаев [4]. Коморбидность ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний развивается на основе наличия общих причинных факторов и механизмов патогенеза. При этом частые обострения ХОБЛ инфекционного генеза привлекают участие воспалительных клеточных элементов и расширяют участие механизмов вялотекущего системного воспаления, которое играет важную роль и в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [5, 6]. Не все вопросы коморбидности до конца изучены. Наша работа направлена, в том числе, и на установление дополнительных взаимосвязей между различными фенотипами ХОБЛ (характеризующимися различной степенью выраженности симптомов и частоты обострений) и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель исследования – определить распространенность различных сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы. Объектами исследования стали данные специально разработанного электронного регионального регистра больных с ХОБЛ. Регистр составлен на основе отчетов медицинских организаций Пермского края, а также данных интерактивного электронного опросника программы для ЭВМ «Электронная поликлиника», размещенной в сети Интернет [7]. Электронный регистр включает: паспортную часть [фамилия, имя, отчество, логин в программе «Электронная поликлиника», пол, возраст, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), диагноз, тяжесть течения заболевания, степень тяжести дыхательной недостаточности (ДН), сопутствующие заболевания]; клинические данные (одышка по шкале mMRC, количество обострений в год, приступы удушья днем в неделю, приступы удушья ночью в месяц, потребность в купировании одышки в неделю, тест 6-минутной ходьбы); данные спирометрии; сведения о медикаментозной терапии. На основе данного регистра проводилось исследование особенностей клинического течения ХОБЛ и взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Всего было проанализировано 4 228 клинических случаев из 44 медицинских организаций. Критерием исключения стали пациенты, которые были включены в регистр в связи с высокой вероятностью развития ХОБЛ, требующие динамического наблюдения и дообследования, имеющие клинические признаки хронического заболевания органов дыхания с компонентами бронхообструкции и ограничением функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$<80%), однако не имеющие диагностического критерия ХОБЛ [$ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха) / ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) ≥ 0,7]. Из дальнейшего анализа исключены 3 229 больных. При исследовании респираторной функции легких диагноз ХОБЛ подтверждался, если по данным спирометрии постбронходилатационные значения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<0,7. В качестве бронходилатационного препарата при проведении теста использовался бета-2-агонист короткого действия сальбутамол в дозе 400 мкг с измерением бронходилатационного ответа через 15 мин. В исследование были включены 999 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ. Среди них 718 мужчин и 281 женщина. Средний возраст больных составил (67±10) лет.

На основе клинической классификации, предложенной экспертами GOLD 2018, с учетом выраженности одышки по шкале mMRC и количеству обострений за год пациенты были распределены на фенотипы A, B, C, D. Пациенты имеют выраженные симптомы ХОБЛ, если суммарный балл по шкале одышки ≥2, о частых обострениях свидетельствует 2 и более госпитализаций с ХОБЛ в год.

Мы проанализировали частоту сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в различных фенотипах ХОБЛ.

Обработка результатов исследования и статистический анализ проводились с помощью программного обеспечения Statistica 13.0. Использованы методы анализа распределения клинических признаков. Результат, как правило, был выражен в относительных величинах (%). Для определения достоверности различий использован модуль программы Statistica – Difference tests: Difference between two proportions, two-sided method.

Результаты и их обсуждение. Проанализировав данные заболеваемости и смертности от ХОБЛ по сведениям территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю за период 2015–2017 гг., следует отметить, что данные показатели в Пермском крае остаются на высоком уровне. Заболеваемость ХОБЛ в 2015 г. составила 287,5 на 100 тыс. населения, в 2016 г. данный показатель составил 315,7 на 100 тыс. населения, а в 2017 г. – 252,4 на 100 тыс. населения. Смертность от ХОБЛ на 100 тыс. человек за период с 2013 по 2016 г. имела неуклонную тенденцию к росту. Однако по итогам 2017 г. удалось добиться стабилизации показателя смертности и его значение составило 22,6 на 100 тыс. населения.

Среди пациентов, вошедших в регистр с подтвержденным диагнозом ХОБЛ, преобладали мужчины – 72%, женщины составили 28%. Средний возраст больных соответствовал 67 годам.

На основе клинической классификации с учетом выраженности одышки по шкале mMRC и количеству обострений за год больные были распределены

на фенотипы A, B, C, D *(рис. 1)*. Установлено, что в клинической практике преобладают пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями – фенотип D (63,1%).

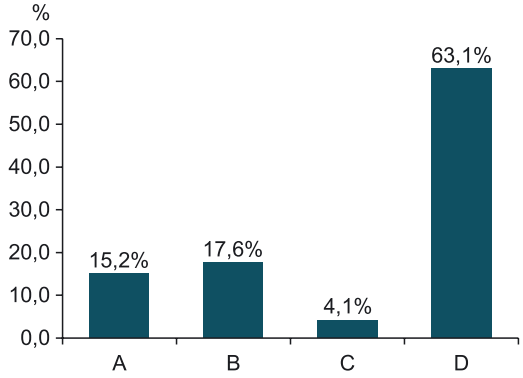


Рис. 1. Распределение больных по фенотипам в группах наблюдения

У больных с ХОБЛ из сопутствующих заболеваний чаще других встречаются сердечно-сосудистые. Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность или фибрилляция предсердий были диагностированы более чем у половины пациентов (51,4%), имеющих бронхообструктивное заболевание *(рис. 2)*.

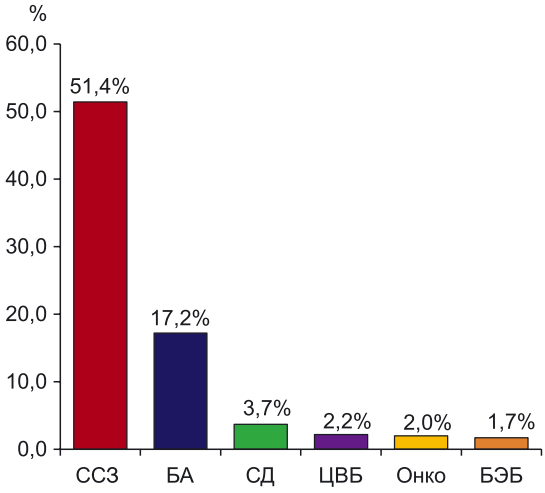


Рис. 2. Сопутствующие заболевания при ХОБЛ:
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий); **БА** – бронхиальная астма; **СД** – сахарный диабет; **ЦВБ** – цереброваскулярная болезнь; **Онко** – онкологические заболевания, в том числе рак легкого; **БЭБ** – бронхоэктатическая болезнь

От общего количества больных с ХОБЛ в структуре каждого фенотипа доля пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями оказалась примерно одинаковой, при этом в процентном соотношении ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще по сравнению с другими фенотипами ассоциируются с фенотипом B (24,6 и 14,8% соответственно) у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ. В абсолютных значениях сердечно-сосудистая патология преобладает в фенотипе D с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ, где 273 пациента (из 508) имеют одно или сочетание нескольких кардиоваскулярных заболеваний *(рис. 3)*.

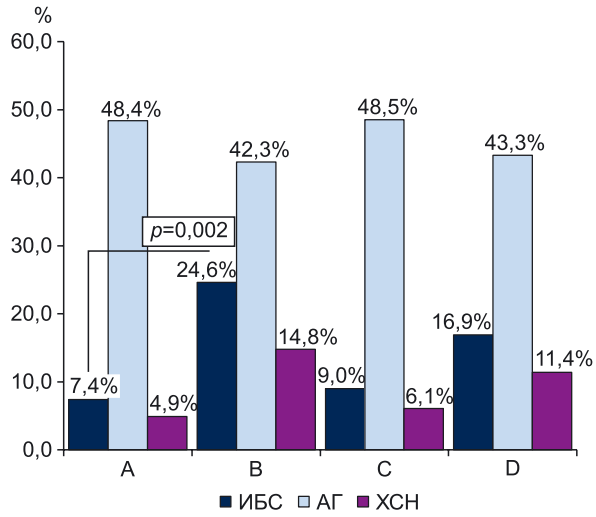


Рис. 3. Распределение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний по фенотипам среди больных с ХОБЛ

Сердечно-сосудистые заболевания могут значительно влиять на выраженность симптомов у больных с ХОБЛ и тем самым усугублять течение заболевания.

Большинство больных, по данным спирометрии, относятся к средней степени тяжести ХОБЛ, значение показателя ОФВ$_1$ в диапазоне 80%>ОФВ$_1$≥50% от должного имеют 46,8% пациентов *(рис. 4)*.

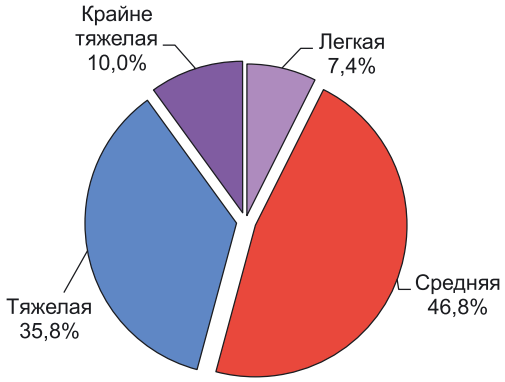


Рис. 4. Распределение пациентов по степени тяжести течения ХОБЛ в зависимости от значения ОФВ$_1$

У пациентов с легкой степенью тяжести (ОФВ$_1$≥80%) ХОБЛ чаще ассоциируется с артериальной гипертонией – 48,6%, при этом ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность встречаются редко (5,6 и 2,8% соответственно). Вместе с падением функции внешнего дыхания, снижением ОФВ$_1$ и утяжелением степени ХОБЛ отмечается тенденция к увеличению доли больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (при крайне тяжелой степени ХОБЛ ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой

степени тяжести). Несмотря на снижение частоты встречаемости артериальной гипертонии вместе с увеличением тяжести ХОБЛ с 48,6 до 39,2%, достоверности данных различий получено не было *(таблица)*.

Распределение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов в зависимости от тяжести ХОБЛ по ОФВ$_1$

Степень	ИБС, %	АГ, %	ХСН, %
Легкая	5,6	48,6	2,8
Средняя	12,9	45,8	9,2
Тяжелая	22,1	37,9	14,7
Крайне тяжелая	25,8	39,2	17,5

По нашим данным, в Пермском крае среди больных с ХОБЛ преобладают пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями (63,1%) – фенотип D. Тенденция с преобладанием больных с выраженными симптомами и/или частыми обострениями среди всех фенотипов ХОБЛ характерна и для России в целом. По данным неинтервенционного многоцентрового исследования SUPPORT (2015), в котором приняли участие 3 515 пациентов с ХОБЛ из 23 городов России, изучалось, в том числе, и распределение больных по фенотипам (A, B, C, D). Фенотип B (с выраженными симптомами и редкими обострениями) составил 39,4%, фенотип D – 57,3%, что является особенностью России [8]. По данным зарубежных авторов, распределение фенотипов ХОБЛ в Европе имеет иные закономерности. Так, в исследовании, проведенном в Испании, 2/3 больных относились к фенотипам с редкими обострениями [9]. Возможно, одними из факторов, приводящих к более высокой распространенности больных с ХОБЛ с частыми обострениями и выраженными симптомами в российской популяции (в том числе и в Пермском крае), могут являться позднее обращение пациентов за медицинской помощью, недостаточное применение в клинической практике современных бронходилатирующих препаратов базисной терапии и высокая частота коморбидной патологии.

Анализ регистра позволил объяснить высокую смертность в Пермском крае от ХОБЛ за счет преобладания пациентов с фенотипом D с выраженными симптомами, частыми обострениями и высокой частотой их коморбидности по сердечно-сосудистой патологии. Сердечно-сосудистые заболевания были диагностированы более чем у половины пациентов с ХОБЛ (51,4%), что требует дополнительного обследования и мультидисциплинарного подхода к больным. Простыми, доступными неинвазивными методами исследования сердечно-сосудистой системы являются импедансометрические (электроимпедансный анализ, реокардиография). Высокочастотный электоимпедансный анализ позволяет изучать структурно-функциональные характеристики сердца, легочной ткани и кардиогемодинамики путем использования переменного электрического тока высокой частоты (50–500 кГц) и малой мощности [10–12]. Простота в применении и низкая стоимость исследования делают его доступным для применения в клинической практике на амбулаторном этапе [13, 14].

У большинства больных значение ОФВ$_1$ соответствует среднетяжелой (GOLD II) степени тяжести (80%>ОФВ$_1$≥50% – 46,8% больных). Одновременно с падением функции внешнего дыхания, снижением ОФВ$_1$ и утяжелением степени ХОБЛ отмечается тенденция к увеличению доли больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (при крайне тяжелой степени ХОБЛ ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести), что не противоречит результатам других исследований. Г.Л. Игнатова и соавт. (2014) в своем исследовании также отмечали более выраженные нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС по сравнению с аналогичными показателями у больных с изолированным течением ХОБЛ [15]. К. Кубажи, А.В. Соловьева, Д.Р. Ракита в сравнительном исследовании функции внешнего дыхания у больных с ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией пришли к выводу, что коморбидность сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ способствует более быстрому прогрессированию снижения функции внешнего дыхания, нарастанию бронхиальной обструкции, даже без учета проводимой терапии. А при одновременном сочетании ХОБЛ, ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии данный феномен особенно выражен [16].

Выводы:

1. В Пермском крае заболеваемость и смертность от хронической обструктивной болезни легких на 100 тыс. населения, несмотря на тенденцию к стабилизации, остаются на высоком уровне. В 2017 г. заболеваемость ХОБЛ составила 252,4 на 100 тыс. населения, смертность – 22,3 на 100 тыс. населения.

2. В клинической практике среди пациентов с ХОБЛ преобладают больные с фенотипом D – с выраженными симптомами и частыми обострениями (63,1%).

3. Из сопутствующих заболеваний у больных с ХОБЛ чаще других встречаются сердечно-сосудистые. Данная коморбидность выявлена у 51,4% пациентов. Ассоциированное течение сердечно-сосудистых заболеваний преобладает у больных с выраженными симптомами и частыми обострениями хронической бронхообструктивной болезни легких (фенотипы B и D).

4. У больных с ХОБЛ частота коморбидности с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью нарастает по мере снижения показателей функции внешнего дыхания. При крайне тяжелой степени ХОБЛ ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чучалин, А.Г.* Респираторная медицина: руководство / под ред. акад. РАН А.Г. Чучалина; Российское респираторное общество. – 2-е изд. – М.: Литтерра, 2017. – 507 с.
2. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких / И.Е. Чазова, А.Г. Чучалин, К.А. Зыков, Л.Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10, № 1. – С.5–34.
3. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. – URL: www.whogis.com (дата обращения: 09.10.2018).
4. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний / Л.Л. Коррейа, Т.Ю. Лебедев, О.А. Ефремова [и др.] // Медицина. Фармация. – 2013. – Вып. 21, № 4 (147). – С.12–17.
5. *Гуревич, М.А.* Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии / М.А. Гуревич, Е.В. Долгова, Н.А. Кузьменко // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 16. – С.1098–1102.
6. *Туев, А.В.* Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов. – Пермь: Пресстайм, 2008. – С.67–80, 184.
7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» / Я.В. Мишланов, В.Ю. Мишланов, И.В. Мишланова, С.Л. Мишланова. – № 2012614202 (дата регистрации: 12.05.2012).
8. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению / В.В. Архипов, Д.Е. Архипова, Е.Ю. Стукалина, А.А. Лазарев // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С.20–25.
9. *Miravitlles, M*. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravitlles, M. Barrecheguren, M. Roman-Rodriguez // Int. Journale Tubere Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (8). – P.992–998.
10. *Мишланов, В.Ю*. Исследование функции внешнего дыхания путем измерения электрического импеданса легких и дыхательных путей на различных частотах зондирующего переменного электрического тока / В.Ю. Мишланов // Вестник современной клинической медицины. — 2011. – Т. 4, вып. 4. – С.24–28.
11. Исследование функции внешнего дыхания методом электроимпедансной спирометрии: экспериментально-клинические параллели / В.Ю. Мишланов, А.Л. Зуев, Т.Л. Устьянцева [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 12. – С.1425–1434.
12. Экспериментальное моделирование реографической диагностики биологических жидкостей / А.Л. Зуев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров // Российский журнал биомеханики. – 2010. – Т. 14, № 3 (49). – С.68–78.
13. Изучение ионных, молекулярных и клеточных механизмов формирования электрического импеданса в биологических жидкостях и тканях / А.Л. Зуев, В.Ю. Мишланов, А.И. Судаков, Н.В. Шакиров // Вестник Пермского научного центра. – 2014. – № 2. – С.69–78.
14. Новые патофизиологические механизмы актуальных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний и перспективы разработки методов диагностики на основе измерения электрического импеданса органов грудной клетки / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова [и др.] // Вестник Пермского научного центра. – 2014. – № 2. – С.87–99.
15. *Игнатова, Г.Л.* Нарушение функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, О.В. Родионова // Consilium Medicum. – 2014. – № 11. – С.28–32.
16. *Кубажи, К.* Сравнительное исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией / К. Кубажи, А.В. Соловьева, Д.Р. Ракита // Современные вопросы науки и образования. – 2012. – № 2. – URL: www.science-education/102-5880 (дата обращения: 20.11.2018).

REFERENCES

1. Chuchalin AG ed. Respiratornaya meditsina [Respiratory medicine]. Moskva: «Litterra» [Moscow: «Litterra»]. 2017; 2: 507 p.
2. Chazova IE, Chuchalin AG, Zykov KA, Ratova LG. Diagnostika i lecheniye patsiyentov s arterial'noy gipertoniyey i khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. Sistemnyye gipertenzii [Systemic hypertension]. 2013; 10 (1): 5-34.
3. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2018: www.whogis.com
4. Correia LL, Lebedev TY, Efremova OA, Prewiev KI, Litovchenko ES. Problema polimorbidnosti pri sochetanii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i nekotorykh serdechno-sosudistykh zabolevaniy [The problem of polymorbidity in combination chronic obstructive pulmonary disease and some cardiovascular diseases]. Seriya Meditsina: Farmatsiya [Series Medicine: Pharmacy]. 2013; 4 (147): 12-17.
5. Gurevich MA, Dolgova EV, Kuzmenko NA. Khronicheskiye obstruktivnyye zabolevaniya legkikh, arterial'naya gipertenziya i ishemicheskaya bolezn' serdtsa: osobennosti patogeneza, klinicheskoy kartiny, terapii [Chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and coronary heart disease: features of pathogenesis, clinical picture, therapy]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian medical journal]. 2016; 16: 1098-1102.
6. Tuev AV, Mishlanov VY. Khronicheskiye bronkhoobstruktivnyye zabolevaniya i serdechno-sosudistaya sistema [Chronic bronchial obstructive diseases and the cardiovascular system]. Perm': Presstaym [Perm: Prestim]. 2008; 80-184.
7. Mishlanov YV, Mishlanov VY, Mishlanova IV, Mishlanova SL. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM «Elektronnaya poliklinika» [Certificate of state registration of the computer program «Electronic polyclinic»]. 2012; №2012614202.
8. Arkhipov VV, Arkhipova DE. Chastota vstrechayemosti otdel'nykh fenotipov khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v Rossiyskoy Federatsii, ikh kharakteristiki i podkhody k lecheniyu [The frequency of occurrence of individual phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, their characteristics and approaches to treatment]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2016; 3: 20-25.

9. Miravitlles M, Barrecheguren M, Roman-Rodriguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. Int Journale Tubere Lung Dis. 2015; 19 (8): 992-998.
10. Mishlanov VY. Issledovaniye funktsii vneshnego dykhaniya putem izmereniya elektricheskogo impedansa legkikh i dykhatel'nykh putey na razlichnykh chastotakh zondiruyushchego peremennogo elektricheskogo toka [The Study of respiratory function by measuring the electrical impedance of the lungs and respiratory tract at different frequencies of the probing AC electric current]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2011; 4 (4): 24-28.
11. Mishlanov VYu, Zuev AL, Ustyantseva TL, Mishlanov IV, Savkin VV. Issledovaniye funktsii vneshnego dykhaniya metodom elektroimpedansnoy spirometrii: eksperimental'no-klinicheskiye paralleli [The study of respiratory function by electrical impedance spirometry: experimental and clinical parallels]. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni IM Sechenova [Russian physiological journal named after IM Sechenov]. 2013; 99 (12): 1425-1434.
12. Zuyev AL, Mishlanov VYu, Sudakov AI, Shakirov NV. Eksperimental'noye modelirovaniye reograficheskoy diagnostiki biologicheskikh zhidkostey [Experimental simulation rheographic diagnostics of biological fluids]. Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki [Russian Journal of Biomechanics]. 2010; 3 (49): 68-78.
13. Zuev AL, Mishlanov VYu, Sudakov AI, Shakirov NB. Izucheniye ionnykh, molekulyarnykh i kletochnykh mekhanizmov formirovaniya elektricheskogo impedansa v biologicheskikh zhidkostyakh i tkanyakh [Study of ionic, molecular and cellular mechanisms of electrical impedance formation in biological fluids and tissues]. Vestnik Permskogo nauchnogo tsentra [Bulletin of the Perm scientific center]. 2014; 2: 69-78.
14. Mishlanov VYu, Vladimirskii VY, Syromyatnikova LI, et al. Novyye patofiziologicheskiye mekhanizmy aktual'nykh respiratornykh i serdechno-sosudistykh zabolevaniy i perspektivy razrabotki metodov diagnostiki na osnove izmereniya elektricheskogo impedansa organov grudnoy kletki [New pathophysiological mechanisms of actual respiratory and cardiovascular diseases and prospects for the development of diagnostic methods based on measuring the electrical impedance of the chest]. Vestnik Permskogo nauchnogo tsentra [Bulletin of the Perm scientific center]. 2014; 2: 87-99.
15. Ignatova GL, Antonov VN, Rodionova OV. Narusheniye funktsii vneshnego dykhaniya pri sochetannom techenii KHOBL i IBS [Respiratory dysfunction in the combined course of COPD and CHD]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2014; 11: 28-32.
16. Cubage K, Soloviev AV, Rakita DR. Sravnitel'noye issledovaniye funktsii vneshnego dykhaniya u bol'nykh KHOBL v sochetanii s IBS i arterial'noy gipertenziyey [A comparative study of respiratory function in patients with COPD combined with ischemic heart disease and arterial hypertension]. Sovremennyye voprosy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2012; 2: www.science-education/102-5880.

© С.Н. Бектемирова, М.Н. Насруллаев, 2019

УДК [616.839-02:613.86]-085 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).30-36

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С СОМАТОВЕГЕТАТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ПЕРЕЖИВШИХ КРИЗИСНЫЕ СИТУАЦИИ

БЕКТЕМИРОВА САКИНАТ НУХКАДИЕВНА*, канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской реабилитации с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1, e-mail: office@kazanavia.com*
НАСРУЛЛАЕВ МАГОМЕД НУХКАДИЕВИЧ*, докт. мед. наук, профессор кафедры хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11*

Реферат. ***Цель исследования*** – оптимизация методов немедикаментозного лечения соматовегетативных нарушений у больных, переживших кризисные ситуации. ***Материал и методы.*** Обследовано 188 больных, переживших в отдаленном периоде (5–6 лет) кризисные ситуации. Средний возраст пациентов составил (46,5±5,7) года. Мужчин было 86 (45,7%), женщин – 102 (54,3%). Основную группу составили 120 больных – 55 (45,8%) мужчин и 65 (54,2%) женщин с синдромом посттравматических стрессовых расстройств и сопутствующими соматовегетативными расстройствами. Группа сравнения включала 38 больных – 17 (44,7%) мужчин и 21 (55,3%) женщину, переживших кризисные ситуации, с сформировавшимся синдромом посттравматических стрессовых расстройств, без сопутствующих соматовегетативных нарушений. В группу контроля вошли 30 человек – 14 (46,7%) мужчин и 16 (53,3%) женщин, переживших кризисные ситуации, без клинических синдромов, посттравматических стрессовых расстройств и без сопутствующих соматовегетативных нарушений. ***Результаты и их обсуждение.*** У всех обследованных больных (основная группа – 120 человек и группа сравнения – 38 человек) ведущими клиническими проявлениями были посттравматические стрессовые расстройства. У лиц, переживших кризисные ситуации, было выделено 4 этапа формирования посттравматических стрессовых расстройств: 1-й этап – первичная реакция на воздействие кризисных факторов; 2-й – латентный период; 3-й – формирование синдрома посттравматических стрессовых расстройств; 4-й – период развернутой клинической картины посттравматических стрессовых расстройств. Накопление и усложнение посттравматических стрессовых расстройств личности проходило 3 последовательных стадии: 1-я стадия – посттравматические стрессовые расстройства личности; 2-я – посттравматические стрессовые расстройства личности с синдромом вегетативной дисфункции; 3-я – посттравматические стрессовые расстройства личности с синдромом вегетативной дисфункции, паническими атаками, нарушениями дыхания и миофасциальным болевым синдромом. Лечение больных с синдромом посттравматических стрессовых расстройств, переживших кризисные состояния, проводилось с учетом основных патогенетических факторов и ведущих клинических синдромов заболевания. Через 1,5 мес после начала занятий у 79% больных с синдромом посттравматических стрессовых расстройств отмечалось улучшение состояния в виде нивелирования основных симптомов заболевания, улучшения показателей физической тренирован-

ности, самочувствия, повышения работоспособности. После проведенного курса восстановительной терапии по предложенной методологии основной группы больных, зарегистрировано значимое улучшение параметров респираторной функции (объем форсированного выдоха за 1 с, максимальная объемная скорость после выдоха 25% и 50%), а жизненная емкость легких достигла оптимальных значений. ***Выводы.*** Организационно-методическая программа активных, мотивированных занятий лечебной физической культурой, предложенная для лиц с последствиями воздействия стресс-факторов различного генеза, обеспечивает адекватную психологическую коррекцию, повышает функциональные резервы организма, устраняет проявления вегетативной дисфункции.
Ключевые слова: кризисные ситуации, синдром посттравматических стрессовых расстройств, соматовегетативные нарушения, вегетативные дисфункции.
Для ссылки: Бектемирова, С.Н. Медицинская реабилитация больных с соматовегетативными нарушениями, переживших кризисные ситуации / С.Н. Бектемирова, М.Н. Насруллаев // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.30–36. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).30-36.

MEDICAL REHABILITATION IN CRISIS SURVIVORS WITH SOMATIC AUTONOMIC DISORDERS

BEKTEMIROVA SAKINAT N.*, C. Med. Sci., associate professor of the Department of medical rehabilitation and physician advanced training of Dagestan State Medical University, Russia, 367000, Makhachkala, Lenina square, 1, e-mail: office@kazanavia.com*
NASRULLAEV MAGOMED N.*, D. Med. Sci., professor of the Department of surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the study is optimization of the methods of non-pharmacological treatment of somatic autonomic disorders in patients undergoing crisis situations. ***Material and methods.*** 188 patients who survived long term (5–6 years) crisis situations were examined. The mean age of the patients was (46,5±5,7) years. There were 86 men (45,7%) and 102 women (54,3%). The main group consisted of 120 patients: 55 men (45,8%) and 65 women (54,2%) with post-traumatic stress disorder syndrome and concomitant somatic autonomic disorders. Comparison group included 38 patients, among them there were 17 (44,7%) men and 21 (55,3%) women who survived crisis situations and developed post-traumatic stress disorder syndrome without concomitant somatic autonomic disorders. Control group included 30 people: 14 (46,7%) men and 16 (53,3%) women who survived crisis situations without development of clinical manifestations of post-traumatic stress disorder or concomitant somatic autonomic disorders. ***Results and discussion***. In all the examined patients (the main group of 120 people and comparison group of 38 people), the leading clinical manifestations were related to post-traumatic stress disorders. For those who survived the crisis, 4 stages of post-traumatic stress disorder development were identified. 1. Primary response to the crisis factors. 2. Latent period. 3. Post-traumatic stress disorder syndrome development. 4. Period of expanded clinical manifestations of post-traumatic stress disorders. Accumulation and complication of post-traumatic stress personality disorders underwent 3 consecutive stages: stage 1 – post-traumatic stress personality disorders; stage 2 – post-traumatic stress personality disorders with autonomic dysfunction syndrome; stage 3 – post-traumatic stress personality disorders with autonomic dysfunction syndrome, panic attacks, respiratory disorders and myofascial pain syndrome. The treatment of patients with the post-traumatic stress disorder syndrome, who survived the crisis, was performed taking into consideration the main pathogenetic factors and leading clinical syndromes. 1,5 months after the beginning of classes 79% of patients with post-traumatic stress disorder syndrome showed improvement by reduction of the main symptoms of the disease, improving physical fitness, well-being, and increasing efficiency. After the course of rehabilitation performed in the main group of patients according to the proposed methodology, significant improvement in the parameters of the respiratory function was recorded (forced expiratory volume per 1 second, maximum volumetric flow rate after expiration of 25% and 50%), and lung capacity reached its optimum values. ***Conclusion.*** Methodical program of active, motivated classes of medical physical exercises, proposed for the people exposed to the stress factors of various origins, provides an adequate psychological correction, increases functional reserves of the body, and eliminates the manifestations of autonomic dysfunction.
Key words: crisis situations, post-traumatic stress disorder syndrome, somatic and autonomic disorders, autonomic dysfunction.
For reference: Bektemirova SN, Nasrullaev MN. Medical rehabilitation in crisis survivors with somatic autonomic disorders. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 30–36. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).30-36.

Введение. В последние десятилетия во многих странах мира и в нашей стране отмечается рост лиц, переживших кризисные состояния в связи с ростом террористических актов, антитеррористических операций, техногенных и природных катастроф, стихийных бедствий и т.д. [1–4]. В связи с этим важно изучение психических, поведенческих реакций и деятельность людей, подвергшихся действию экстремальных факторов [5–10].

Действие экстремальных факторов с последующим психоэмоциональным напряжением является одной из причин возникновения различных по тяжести и проявлениям функциональных расстройств вегетативной нервной системы [11–15]. Высокая распространенность, многообразие проявлений вегетативной дисфункции, сформировавшейся после переживания кризисных ситуаций и недостаточная эффективность методов восстановительного лечения, определяет актуальность данной проблемы [16–20].

В этой связи актуальным является разработка и внедрение в клиническую практику методов лечебной физкультуры, имеющих в своей основе методы аутотренинга и постизометрической релаксации, а также мануальной терапии, которая, воздействуя на вертебровисцеральные рефлекторные связи,

способствует восстановлению функционального состояния внутренних органов [21].

Цель исследования – оптимизация методов немедикаментозного лечения соматовегетативных нарушений у больных, переживших кризисные ситуации.

Материал и методы. Для выполнения поставленной цели нами обследовано 188 больных, переживших в отдаленном периоде (5–6 лет) кризисные ситуации, с сформировавшимся синдромом посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) и сопутствующими соматовегетативными нарушениями. Средний возраст пациентов составил (46,5±5,7) года. Мужчин было 86 (45,7%), женщин – 102 (54,3%).

Основную группу составили 120 больных – мужчин 55 (45,8%) и женщин 65 (54,2%) с ПТСР и сопутствующими соматовегетативными расстройствами. В группу сравнения было включено 38 больных – 17 (44,7%) мужчин и 21 (55,3%) женщина, переживших кризисные ситуации и с сформировавшимся синдромом посттравматических стрессовых расстройств без сопутствующих соматовегетативных нарушений. В группу контроля вошли 30 человек – 14 (46,7%) мужчин и 16 (53,3%) женщин, переживших кризисные ситуации, без клинических синдромов ПТСР и без сопутствующих соматовегетативных нарушений. При проведении статистического анализа критический уровень значимости p=0,05.

Результаты и их обсуждение. У всех обследованных больных ведущими клиническими проявлениями были посттравматические стрессовые расстройства. У пациентов, переживших кризисные ситуации, в отдаленном периоде происходило поэтапное, стадийное формирование сложного хронического синдрома посттравматических стрессовых расстройств, сопровождавшегося накоплением и усложнением соматовегетативных нарушений.

У лиц, переживших кризисные ситуации, было выделено 4 этапа формирования посттравматических стрессовых расстройств:

1. Первичная реакция на воздействие кризисных факторов. Этот этап характеризовался острой комплексной, психоэмоциональной реакцией организма и личности на кризисную ситуацию, что проявлялось интенсивным страхом, чувством беспомощности или бессилия, состоянием ужаса, ослаблением памяти и внимания.

2. Латентный период. В латентный период возможно два варианта преодоления кризиса: преодоление кризисной ситуации с положительным решением, когда рассудочно-логический анализ способствовал преодолению эмоционально-вегетативных расстройств и адекватной адаптации личности к изменившимся вследствие пережитых событий условиям, и преодоление кризисной ситуации с отрицательным решением. Эмоционально-аффективные переживания подавляли рассудочную деятельность. Начиналось навязчивое, неконтролируемое вторжение в сознание воспоминаний пережитых событий.

3. Насильственные, неконтролируемые вторжения воспоминаний пережитой кризисной ситуации – формирование синдрома посттравматических стрессовых расстройств. Инициировалось неадаптивное поведение личности.

4. Период развернутой клинической картины посттравматических стрессовых расстройств с поэтапным формированием клинических стадий на основе накопления и прогредиентности соматовегетативных синдромов: синдром психовегетативной дисфункции, синдром нарушения внешнего дыхания, миофасциальный болевой синдром грудной локализации.

Накопление и усложнение посттравматических стрессовых расстройств личности проходило 3 последовательных стадии:

1 стадия – посттравматические стрессовые расстройства личности. У обследованных больных с формирующимися ПТСР наступала утрата контроля над ситуацией, разворачивающейся во внутреннем, субъективном мире на фоне нарастающей тревожности и дисфункции вегетативной нервной системы. На этом этапе ведущим синдромом становилось выраженное нарушение сна. Тревожность у них была умеренно высокой [(43,2±4,5) балла; p<0,05]. Депрессивный компонент эмоционального состояния был сниженным [(49,4±4,4) балла; p<0,05]. Больные отличались высоким нервно-психическим напряжением [(74,5±3,2) балла; p<0,05].

Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы у здоровых лиц группы контроля (30 человек) показало, что в покое мощность VLF минимальна – (18,9±2,1; p<0,05). Влияние HF [(21,7±2,5) мс; p<0,05] на общую вариабельность ритма сердца уравновешено. Парасимпатико-тонические и симпатико-тонические взаимоотношения уравновешены, на что указывают мощность VLF и показатель отношения LF/HF (0,89±0,2; p<0,05).

У больных 1-й стадии ПТСР в покое мощность VLF повышается [(20,3±2,4) мс; p<0,05]. Возникает дисбаланс влияния HF [(19,3±2,1) мс] и LF [(22,6±2,2) мс] на общую вариабельность ритма сердца. Проявляется неуравновешенность парасимпатико-тонических и симпатико-тонических взаимоотношений [повышение мощности VLF на (20,3±2,4) мс; p<0,05], показателя отношения LF/HF – 1,1±0,1; p<0,05. У больных данной группы определялись начальные проявления синдрома вегетативно-сосудистой дистонии. Тревожные навязчивые мысли начинали сопровождаться глубокими, прерывистыми вдохами, кратковременной задержкой дыхания, вздрагиваниям всего тела. Дыхание становилось учащенным, поверхностным. Больных начинали беспокоить «блуждающие» боли в разных частях грудной клетки и рук.

2-я стадия – посттравматические стрессовые расстройства личности с синдромом вегетативной дисфункции. Эта стадия характеризовалась прогрессированием дисфункции надсегментарных аппаратов вегетативной нервной системы. В этот период при обследовании было установлено, что у больных с ПТСР, помимо характерных искажений личности, наблюдаются соматовегетативные изменения,

не укладывающиеся в рамки диагностической категории, которые предлагает МКБ-10. Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) методом спектрального анализа ритма сердца показало, что пациенты с ПТСР 2-й стадии по направленности вегетативной саморегуляции представляют неоднородную группу. У 47% больных, переживших кризисные ситуации, диагностирована симпатико-тоническая, у 28% – парасимпатико-тоническая, у 25% – эутоническая направленность функционального состояния ВНС. Показатели вегетативного тонуса в 43% наблюдений выходили за границы физиологической нормы. В 14% выявлена гиперсимпатикотония. У 31% больных имелось состояние выраженного вегетативного дисбаланса.

У больных данной стадии выявлены высокие показатели индекса напряжения, уменьшение мощности HF до (11,4±1,4) мс и их вклад в общий спектр (15,3±1,4)%. Мощность LF повышена – (25,3±3,2) мс, их вклад в общую мощность спектра – (36,2±3,3)%. В спектре преобладают VLF – (22,3±1,9) мс (45% и больше). Функциональное состояние ВНС характеризовалось напряженностью вегетативного баланса. На этом фоне частой жалобой больных становилось указание на ощущение нехватки воздуха, неудовлетворенность вдохом, стянутость грудной клетки в виде обруча.

3-я стадия – посттравматические стрессовые расстройства личности с синдромом вегетативной дисфункции, паническими атаками, нарушениями дыхания и миофасциальным болевым синдромом. Для больных этой стадии, при наличии синдрома вегетативно-сосудистой дистонии, характерно присоединение панических атак и нарушений внешнего дыхания. У больных данной стадии выявлена лабильность респираторных нарушений, проявлявшаяся в виде частых, внезапных переходов от равномерного и спокойного дыхания к резко учащенному, поверхностному и аритмичному. Частой причиной тахипноэ и дыхательной аритмии был наплыв навязчивых воспоминаний пережитых событий. У больных наблюдались активные сокращения вспомогательных дыхательных мышц шеи, плечевого пояса, торакального скелета и учащенное, поверхностное дыхание. Глубокий вдох сопровождался втягиванием живота и шумным носовым дыханием, т.е. проявлениями альтернирующей дискоординации между инспираторными и экспираторными мышечными группами.

По данным проб с задержкой дыхания отмечалось снижение устойчивости организма к гипоксии: проба Штанге – (22,3±1,4) с (p<0,05), проба Генча – (15,2±1,7) с (p<0,05). Наибольшие отклонения от должных величин имели показатели максимальной объемной скорости потока на уровне 25%: МОС – 25% – (81,2±4,5)% (p<0,05), МОС – 50% – (83,7±5,3)% (p<0,05), пиковая экспираторная объемная скорость (ПОС) – (84,4±3,4)% (p<0,05). При отсутствии обструктивных процессов в бронхах эти данные свидетельствуют о нарушениях сократительной способности дыхательной мускулатуры при форсированном дыхании.

У 28 больных данной стадии наблюдались эпизоды эмоционального возбуждения – панические атаки, которые сопровождались учащением дыхания [(34,3±4,3) дыхательных циклов в 1 мин; p<0,05] и тахикардией [частота сердечных сокращений (ЧСС) (93,2±5,1) уд/мин (p<0,05)].

Для 14 больных с преимущественной симпатической направленностью была характерна внезапная одышка во время умеренной физической нагрузки, приступы пароксизмального кашля при невротических реакциях. У больных этой стадии установлено уменьшение среднеквадратического отклонения LF [(35,9±3,43) мс; p<0,05] снижение мощности HF (14,6±2,3) мс до (17,9±2,4)%, а мощность LF, МС была значительно повышена [(35,3±3,4) мс] и составляла (48,7±4,3)% от общего спектра. Соотношение LF/HF составляло (2,5±0,3)%.

Прогрессирование мышечного дисбаланса дыхательной мускулатуры сопровождалось формированием миофасциальных гипертонусов по уровням грудной клетки. Отличительной особенностью наблюдавшихся больных этого периода было то, что они активно не предъявляли жалобы на имеющиеся у них боли в мышцах. На первый план выступали вербальные эмоционально-аффективные переживания, обусловленные насильственными воспоминаниями кризисной ситуации, и чувство утомляемости, усталости в мышцах плечевого пояса и верхних конечностей.

В зависимости от преимущественной локализации активного миофасциального гипертонуса (аМФГТ) обследованные больные с миофасциальным болевым синдромом (МФБС) были разделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа – 26 пациентов, у которых аМФГТ локализовался в мышечно-связочных структурах верхнегрудного отдела и плечевого пояса; 2-я подгруппа – 11 человек с локализацией аМФГТ в среднегрудном отделе позвоночника и грудной клетки; 3-я подгруппа – 17 пациентов с аМФГТ в нижнегрудном отделе позвоночника, грудной клетки, диафрагмы и живота.

Больные 1-й группы отличались высокой тревожностью [(48,2±3,5) балла; p<0,05], пациенты 3-й группы – повышенным уровнем депрессии [(66,3±9,7) баллов; p<0,05]. Отличия клинических проявлений респираторных нарушений в подгруппах наблюдались в сфере неудовлетворенности вдохом, потребности глубокого вдоха, ощущения «удушья», дыхательного дискомфорта, непереносимости душных помещений. У больных с ПТСР 3-й стадии с МФБС отмечена устойчивая зависимость функционального состояния вегетативной нервной системы (вегетативный гомеостаз) от уровня вертебральной дисфункции и преимущественной локализации аМФГТ в миофасциальных структурах аксиального скелета, плечевого пояса, грудной клетки, диафрагмы и живота.

У больных 1-й подгруппы с ПТСР 3-й стадии уменьшено среднеквадратическое отклонение [(34,6±3,4), p<0,05], снижена мощность HF [(14,6±2,1) мс; p<0,05]. Вклад HF составляет (22,5±2,3)%. Мощность LF в сравнении с больными 1-й группы повышена в меньшей степени

(24,6±2,1) мс], их вклад в общий спектр составляет (35,2±2,1)%. Заметно влияние надсегментарных структур: мощность VLF составляет (27,5±2,4) мс, а вклад в общую мощность – (38,5±3,2)%. Увеличено отношение LF/HF (1,5±0,2; $p<0,05$), а VLF2/LF2 и (HF+LF)/VLF умеренно снижены (соответственно на 1,3±0,9 и 1,5±0,6; $p<0,05$).

У больных 2-й подгруппы с ПТСР 3-й стадии снижена мощность HF на (15,3±2,1) мс. Вклад HF составляет (22,5±2,3)%. Мощность LF в сравнении с больными 1-й группы повышена в меньшей степени – (24,6±2,1) мс, их вклад в общий спектр составляет (35,2±2,1)%. Заметно влияние надсегментарных структур: мощность VLF – (27,5±2,4) мс, а вклад в общую мощность – (38,5±3,2)%. Увеличено отношение LF/HF (1,5±0,2), а VLF2/LF2 и (HF+LF)/VLF умеренно снижены (соответственно на 1,3±0,9 и 1,5±0,6; $p<0,05$).

У больных 3-й подгруппы с ПТСР 3-й стадии увеличена мощность HF на (40,6±2,4) мс; $p<0,05$). Вклад HF в общий спектр составляет (52,1±3,4)%. Мощность LF снижена на (16,1±2,3) мс и составляет (19,5±2,6)% от общего спектра. Отличаются от контрольных показателей отношения LF/HF (0,38±0,1; $p<0,05$), VLF7/LF2 (1,5±0,3; $p<0,05$), и (HF+LF)/VLF (2,4±0,2; $p<0,05$).

Лечение больных с ПТСР, переживших кризисные состояния, проводилось с учетом основных патогенетических факторов и ведущих клинических синдромов заболевания. Приоритетное воздействие отводилось коррекции нарушений сна. Наблюдение за больными показало, что без восстановления сна поставленные цели недостижимы. Восстановительное лечение нарушений дыхания у больных с посттравматическими стрессовыми расстройствами проводилось методами дыхательной гимнастики в сочетании с подвижными играми на свежем воздухе. Болевые проявления МФБС устраняли методами мануальной терапии. На этом этапе восстановительной терапии ведущее значение придавалось формированию мотивации к активным занятиям лечебной физкультурой. Для осуществления реабилитационных мероприятий больных с ПТСР был адаптирован тренировочно-оздоровительный комплекс «Здравствуй, солнце». Лечебно-оздоровительный комплекс обладает преимуществами, которые были использованы в системе восстановительной терапии лиц, переживших экстремальные состояния: комплекс быстро и эффективно восстанавливает физическую и умственную работоспособность, устраняет проявления депрессии; комплекс выполняется в режиме удовольствия; прилагаемые усилия строго соотносятся с физическим и психическим состоянием больного; комплекс не требует специальных условий, может выполняться в домашних условиях, на природе; для выполнения упражнений комплекса не требуется специальной физической подготовки. Больных с ПТСР обучали овладевать комплексом в указанной последовательности: освоение позы, динамика перехода от одной позиции к другой, синхронизация движения с дыханием.

Через 1,5 мес после начала занятий у 79% больных с ПТСР отмечалось улучшение состояния в виде нивелирования основных симптомов заболевания, улучшения показателей физической тренированности, самочувствия, повышения работоспособности. У пациентов с ПТСР снизилась тревожность и нервнопсихическое напряжение, повысился жизненный тонус и оптимистическое отношение к жизненным ситуациям. Показатель HF после проведенного лечения у больных 1-, 2- и 3-й групп [(19,6±2,4) мс; (20,4±2,3) мс; (29,3±2,1) мс соответственно; $p<0,05$] стал приближаться к показателю HF здоровых лиц группы контроля – [(23,1±2,1) мс; $p<0,05$]. У больных основной группы после лечения стало контролируемым артериальное давление (АД) [АД систолическое – (127,0±8,6); АД диастолическое – (76,7±6,2; $p<0,05$)]. В пробах Штанге и Генча больные с ПТСР основной группы после лечения показывали хорошие и отличные оценки.

После проведенного курса восстановительной терапии по предложенной методологии в основной группе больных зарегистрировано значимое улучшение параметров респираторной функции (объем форсированного выдоха за 1 с, максимальная объемная скорость после выдоха – 25% и 50%), а жизненная емкость легких достигла оптимальных значений.

Выводы. Проведенное исследование показало, что психовегетативные нарушения у обследованных больных с ПТСР формируются поэтапно и имеют проградиентный тип течения – от астенических реакций к психовегетативным нарушениям, с постепенным присоединением соматоорганических синдромов. Организационно-методическая программа активных, мотивированных занятий лечебной физической культурой, предложенная для лиц с последствиями воздействия стресс-факторов различного генеза, обеспечивает адекватную психологическую коррекцию, повышает функциональные резервы организма, устраняет проявления вегетативной дисфункции.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лытаев, С.А.* Адаптивные механизмы психологии личности раненых – участников боевых действий / С.А. Лытаев, Е.С. Семенова // Человек и его здоровье: материалы VII Рос. нац. конгр. – СПб., 2002. – С.369–370.
2. *Deering, C.* Unique patterns of comorbidity in posttraumatic stress disorder from different sources of trauma / C. Deering, S. Glover, D. Ready // Comprehensive Psychiatry. – 1996. – Vol. 37. – P.336–346.

3. *Luzzatto, P.* Short-term art therapy on the acute psychiatric ward / P. Luzzatto // Inscape. – 1997. – Vol. 2. – P.31–37.
4. *Stein, D.J.* Post – traumatic stress disorder medicine and politics / D.J. Stein // The Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P.139–144.
5. *Забродин, Н.А.* Стресс-воздействие в районе размещения химического оружия как гигиеническая проблема: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.07 / Забродин Николай Алексеевич. – Пермь, 2007. – 24 с.
6. *Сединина, Н.С.* Динамика психических нарушений у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: клинические, иммунологические, социальные и реабилитационные аспекты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / Сединина Наталья Степановна. – М., 2009. – 42 с.
7. *Abad, V.C.* Sleep and psychiatry / V.C. Abad, C. Guilleminaut // Dialogues in clinical neuroscience. – 2005. – Vol. 7. – P.291–303.
8. *Anneser, J.M.* Jnappropriate sexual behavior in a case of ALS and FTD: successful treatment with sertraline / J.M. Anneser, R.J. Lox, G.D. Borasio // Amyotroph. Lateral. Scler. – 2007. – Vol. 8 (3). – P.189–190.
9. *Ballenger, J.C.* Consensus statement on posttraumatic stress disorder from International Consensus Group on Depression and Anxiety / J.C. Ballenger, J.R. Davidson, Y. Lecrubier // J. Clin. Psychiatry. – 2006. – № 61. – P.60–66.
10. *Shatan, C.F.* Stress disorders among Vietnam veterans: The emotional content of combat continues / C.F. Shatan // Stress disorders among Vietnam veterans / ed. Ch.R. Figley. – New York: Brunner & Mazel, 1978. – P.43–52.
11. *Молодцова, Т.Д.* Влияние кризисных состояний на дезадаптацию подростков / Т.Д. Молодцова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 5. – С.332–335.
12. *Низамова, Г.Р.* Вегетативные кризы как проявление дезадаптации к стрессовым ситуациям / Г.Р. Низамова, Д.Л. Нефедьева, В.Д. Менделевич. – Казань: КГМУ, 2009. – С.85–88.
13. *Тарабрина, Н.В.* Психология посттравматического стресса: интегративный подход: автореф. дис. … д-ра психол. наук: 19.00.04 / Тарабрина Надежда Владимировна. – СПб., 2008. – 37 с.
14. *Хрусталёва Н.С.* Психология кризисных и экстремальных ситуаций. Психическая травматизация и ее последствия: учебник / Н.С. Хрусталёва; под ред. проф. Н.С. Хрусталёвой. – СПб.: СПбГУ, 2014. – 372 с.
15. *Щербатых, Ю.В.* Психология стресса и методы коррекции / Ю.В. Щербатых. – СПб.: Питер, 2008. – С.93–95.
16. *Воронков, А.А.* Нелекарственная реабилитация посттравматических стрессовых расстройств / А.А. Воронков // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 2. – С.178–179.
17. *Зинченко, Е.В.* Психология личности в кризисных ситуациях / Е.В. Зинченко. – Ростов-н/Д.: Изд-во РГУ, 2006. – 32 с.
18. *Пушкарев, А.Л.* Посттравматическое стрессовое расстройство / А.Л. Пушкарев. – М.: Изд-во Института психотерапии, 2000. – 314 с.
19. *Сыропятов, О.Г.* Посттравматическое стрессовое расстройство: пособие для самоподготовки / О.Г. Сыропятов. – Киев: Украинская военно-медицинская академия, 2014 – 60 с.
20. Эффективная терапия посттравматического стрессового расстройства / под ред. Э.Б. Фоа, Т.М. Кина, М.Дж. Фридмана. – М.: Когито-Центр, 2005. – 335 с.
21. *Иваничев, Г.А.* Миофасциальная боль: монография / Г.А. Иваничев. – Казань: Волга-Бизнес, 2007. – 392 с.

REFERENCES

1. Lytayev SA, Semenova YeS. Adaptivnyye mekhanizmy psikhologii lichnosti ranenykh-uchastnikov boyevykh deystviy [Adaptive mechanisms of the psychology of the personality of the wounded participants in the hostilities]. SPb: Materialy VII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i yego zdorov'ye» [SPb: Materials of the VII Russian National Congress «Man and His Health»]. 2002; 369-370.
2. Deering C, Glover S, Ready D. Unique patterns of comorbidity in posttraumatic stress disorder from different sources of trauma. Comprehensive Psychiatry. 1996; 37: 336-346.
3. Luzzatto P. Short-term art therapy on the acute psychiatric ward. Inscape. 1997; 2: 31-37.
4. Stein DJ. Post – traumatic stress disorder medicine and politics. The Lancet. 2007; 369: 139-144.
5. Zabrodin NA. Stress-vozdeystviye v rayone razmeshcheniya khimicheskogo oruzhiya kak gigiyenicheskaya problema [Stress-impact in the area of placement of chemical weapons as a hygienic problem]. Perm': GOUVPO «Permskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya» [Perm: Perm State Medical Academy]. 2007; 24 p.
6. Sedinina NS. Dinamika psikhicheskikh narusheniy u uchastnikov likvidatsii posledstviy avarii na Chernobyl'skoy AES: klinicheskiye, immunologicheskiye, sotsial'nyye i reabilitatsionnyye aspekty [The dynamics of mental disorders in the participants in the aftermath of the Chernobyl accident: clinical, immunological, social and rehabilitation aspects]. Moskva: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy institut psikhiatrii [Moscow: Moscow Psychiatry Research Institute]. 2009; 42 p.
7. Abad VC, Guilleminaut C. Sleep and psychiatry. Dialogues in clinical neuroscience. 2005; 7: 291-303.
8. Anneser JM, Lox RJ, Borasio GD. JSAppropriate sexual behavior in a case of ALS and FTD: successful treatment with sertraline. Amyotroph Lateral Scler. 2007; 8 (3): 189–190.
9. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y. Consensus statement on posttraumatic stress disorder from International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry. 2006; 61: 60-66.
10. Shatan CF. Stress disorders among Vietnam veterans: The emotional content of combat continues; Stress disorders among Vietnam veterans, ChR Figley ed. New York: Brunner & Mazel. 1978; 43-52.
11. Molodtsova TD. Vliyaniye krizisnykh sostoyaniy na dezadaptatsiyu podrostkov [Impact of crisis conditions on adolescent maladjustment]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2015; 5: 332-335.
12. Nizamova GR, Nefed'yeva DL, Mendelevich VD. Vegetativnyye krizy kak proyavleniye dezadaptatsii k stressovym situatsiyam [Vegetative crises as a manifestation of disadaptation to stressful situations]. Kazan': KGMU [Kazan: KSMU]. 2009; 85-88.
13. Tarabrina NV. Psikhologiya posttravmaticheskogo stressa: integrativnyy podkhod [Psychology of post-traumatic stress: an integrative approach]. SPb: NII imeni Gertsena [SPb: Institute them Herzen]. 2008; 37 p.
14. Khrustalova NS ed. Psikhologiya krizisnykh i ekstremal'nykh situatsiy; Psikhicheskaya travmatizatsiya i yeyo posledstviya [Psychology of crisis and extreme situations; Mental trauma and its consequences]. SPb: SPbGU [St Petersburg: St Petersburg State University]. 2014; 372 p.
15. Shcherbatykh YuV. Psikhologiya stressa i metody korrektsii [Psychology of stress and methods of correction]. SPb: Piter [St Petersburg: Peter]. 2008; 93-95.

16. Voronkov AA. Nelekarstvennaya reabilitatsiya posttravmaticheskikh stressovykh rasstroystv [Non-drug rehabilitation of post-traumatic stress disorders]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of new medical technologies]. 2007; 14 (2): 178-179.
17. Zinchenko YeV. Psikhologiya lichnosti v krizisnykh situatsiyakh [Personality psychology in crisis situations]. Rostov–na-Donu: Izd-vo RGU [Rostov-on-Don: RSU Publishing House]. 2006; 32 p.
18. Pushkarev AL. Posttravmaticheskoye stressovoye rasstroystvo [Posttraumatic stress disorder]. Moskva: Izdatelstvo Instituta psikhoterapii [Moscow: Publishing House of the Institute of Psychotherapy]. 2000; 314 p.
19. Syropyatov OG. Posttravmaticheskoye stressovoye rasstroystvo: posobiye dlya samopodgotovki [Posttraumatic stress disorder: a guide for self-preparation]. Kiyev: Ukrainskaya voyenno-meditsinskaya akademiya [Kiev: Ukrainian Military Medical Academy]. 2014; 60 p.
20. Foa EB, Kina TM, Fridmana MDzh ed. Effektivnaya terapiya posttravmaticheskogo stressovogo rasstroystva [Effective therapy of post-traumatic stress disorder]. Moskva: Kogito-Tsentr [Moscow: Kogito Center]. 2005; 335 p.
21. Ivanichev GA. Miofastsial'naya bol': Monografiya [Myofascial pain: Monograph]. Kazan': Volga-Biznes [Kazan: Volga-Business]. 2007; 392 p.

© Е.А. Берсенева, С.А. Мендель, Р.Т. Таирова, В.В. Шкарин, Д.А. Кураков, Е.А. Савостина, 2019

УДК 616-057.36:314.14(470+571) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).36-41

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СОТРУДНИКОВ ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ

БЕРСЕНЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА*, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3481-6190; SCOPUS Author ID: 55554758300; докт. мед. наук, руководитель Центра высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1, тел. +7(916)216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com*

МЕНДЕЛЬ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ*, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7679-7106; Researcher ID: D-2425-2018; канд. мед. наук, врач высшей квалификационной категории, начальник Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Россия, 127299, Москва, ул. Новая Ипатовка, 3а, тел. +7(916)076-46-41, e-mail: 89160764641@mail.ru*

ТАИРОВА РАИСА ТАИРОВНА*, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4174-7114; канд. мед. наук, старший научный сотрудник Национального научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, тел. +7(926)226-59-88, e-mail: tairova-r@mail.ru*

ШКАРИН ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ*, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4009-9733; Researcher ID: D-6143-2018; канд. мед. наук, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1, тел. +7(902)311-83-66, e-mail: vlshkarin@mail.ru*

КУРАКОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ*, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7753-2537; Researcher ID: D-4740-2018; начальник отдела демографической политики комитета здравоохранения Волгоградской области, Россия, 400001, Волгоград, ул. Рабоче-Крестьянская, 16, тел. +7(927)252-52-31, e-mail: dkurakov@yandex.ru*

САВОСТИНА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА*, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2039-4639; Researcher ID: D-3882-2018; докт. мед. наук, доцент кафедры медицинской статистики и информатики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, тел. +7(916)486-50-50, e-mail:eas-m@mail.ru*

Реферат. ***Цель исследования*** – анализ региональных особенностей показателей здоровья сотрудников органов внутренних дел России. ***Материал и методы.*** Данные сформированы на основании статистической отчетности, формируемой медико-санитарными частями Министерства внутренних дел России за период 2013–2017 гг. Анализ проведен в динамике и в региональном аспекте с использованием инструментов лексического анализа медицинской документации. ***Результаты и их обсуждение.*** Выявлено снижение числа медицинских санитарных частей, в которых были зарегистрированы высокие (900,1 и выше) показатели заболеваемости. Наблюдается снижение числа медицинских санитарных частей, в которых были зарегистрированы высокие показатели удельного веса сотрудников в III группе диспансерного учета. Лексический анализ медицинской документации позволил быстро, качественно и количественно оценить показатели заболеваемости и удельного веса лиц в разных группах диспансерного учета. ***Выводы.*** Несмотря на рост показателей объемов стационарной помощи, оказываемой контингенту, прикрепленному к медико-санитарным частям Министерства внутренних дел России, показатель остается значительно ниже аналогичных по общей сети учреждений здравоохранения России. Выявлена тенденция к снижению заболеваемости в большинстве медицинских санитарных частей при отсутствии выраженной динамики изменения показателей заболеваемости в большинстве медицинских санитарных частей.

Ключевые слова: статистический учет, стационарная помощь, госпитализация, медико-санитарная часть, лексический анализ.

Для ссылки: Региональные особенности состояния здоровья сотрудников органов внутренних дел / Е.А. Берсенева, С.А. Мендель, Р.Т. Таирова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.36–41. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).36-41.

REGIONAL FEATURES OF HEALTH CONDITION IN EMPLOYEES OF INTERNAL AFFAIRS BODIES

BERSENEVA EVGENIA A., *ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3481-6190; SCOPUS Author ID: 55554758300; D. Med. Sci., Head of the Center of higher and additional professional education of National research institute of public health named after N.A. Semashko, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12/1, tel. +7(916)216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com*
MENDEL SERGEY A., *ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7679-7106; Researcher ID: D-2425-2018; C. Med. Sci., high level certificate physician, Head of Clinical hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in Moscow, Russia, 127299, Moscow, Novaya Ipatovka str., 3a, tel. +7(916)076-46-41, e-mail: 89160764641@mail.ru*
TAIROVA RAISA T., *ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4174-7114; C. Med. Sci., senior researcher of Research Institute of Cerebrovascular disorders and stroke of Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovitianov str., 1, tel. +7(926)226-59-88, e-mail: tairova-r@mail.ru*
SHKARIN VLADIMIR V., *ORCID ID: 0000-0002-4009-9733; Researcher ID: D-6143-2018; C. Med. Sci., Head of the Department of public health and health management of faculty of physician development of Volgograd State Medical University, Russia, 400131, Volgograd, Pavshih Bortsov square, 1, tel. +7 (902)311-83-66, e-mail: vlshkarin@mail.ru*
KURAKOV DMITRY A., *ORCID ID: 0000-0002-7753-2537; Researcher ID: D-4740-2018; Head of the Department of demographic policy of Health Committee of the Volgograd region, Russia, 400001, Volgograd, Raboche-Krestyanskaya str., 16, tel. +7(927)252-52-31, e-mail: dkurakov@yandex.ru*
SAVOSTINA ELENA A., *ORCID: orcid.org/0000-0002-2039-4639; Researcher ID: D-3882-2018; D. Med. Sci., associate professor of the Department of medical statistics and informatics of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 123242, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, bldg.1, tel. +7(916)486-50-50, e-mail: eas-m@mail.ru*

Abstract. ***Aim.*** Analysis of the regional features of health indicators in employees of the internal affairs bodies of Russia. ***Material and methods.*** Our data was based on statistical reports obtained from medical units of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the period 2013–2017. Analysis was carried out in progress based on the regional aspects using the lexical study of medical documents. ***Results and discussion.*** There was a decrease in the number of medical units with registered high incidence rates (900,1 and higher). There was also a decrease in the number of medical units with recorded high indicators of the proportion of employees, who belong to the group III of dispensary registration. The lexical analysis of medical records made it possible to qualitatively and quantitatively assess the incidence and the proportion of persons in different groups of dispensary registration. ***Conclusion***. Despite the increase in the portion of inpatient care provided to contingent attached to the Medical Units of the Ministry of Internal Affairs of Russia, the indicator remains significantly lower comparing to general network of medical centers in Russia. A tendency of decrease in the incidence in the majority of medical units was revealed in the absence of pronounced changes in the incidence rates in the majority of them.
Key words: statistical accounting, inpatient care, hospitalization, lexical analysis.
For reference: Berseneva EA, Mendel SA, Tairova RT, Shkarin VV, Kurakov DA, Savostina EA. Regional features of health condition in employees of internal affairs bodies. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 36–41. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).36-41.

Введение. В статье представлен анализ региональных особенностей показателей здоровья сотрудников органов внутренних дел России. Данные сформированы на основании статистической отчетности, формируемой медико-санитарными частями Министерства внутренних дел (МВД) России.

Здоровье сотрудников МВД Российской Федерации является одним из базовых компонентов их готовности к выполнению служебных обязанностей [1–6]. Анализ показателей здоровья и заболеваемости проведен на основании данных статистических отчетных форм, формируемых медико-санитарными частями (МСЧ) МВД России. Состав отчетных форм и их показателей обеспечивает анализ основных показателей в объеме и детализации, достаточных для принятия организационных решений [2–4, 7]. В проведенном анализе исключены вторые МСЧ, функционирование которых началось позже начала анализируемого периода (позже 2013 г.).

Материал и методы. Анализ материала представлен за период 2013–2017 гг. по данным медицинской статистической отчетности МВД России и осуществлен по следующим показателям: госпитализация, койко-день, средняя длительность лечения. Анализ проведен в динамике и в региональном аспекте с использованием инструментов лексического анализа медицинской документации [8–10].

Результаты и их обсуждение. В 2017 г. заболеваемость, зарегистрированная медицинскими учреждениями МВД, составила 880,34‰. В четверти МСЧ показатель заболеваемости составил от 900,1 до 1000,0 случаев на 1000 чел. В 18% МСЧ зарегистрированный показатель заболеваемости составил 800,1–900,0 и в 17% МСЧ – 700,1–800,0 случаев на 1000 чел. В 2013–2017 гг. отмечается снижение числа МСЧ, в которых были зарегистрированы высокие (900,1 и выше) показатели заболеваемости (*табл. 1*, *рис. 1*).

Таблица 1

Распределение МСЧ по показателю заболеваемости сотрудников в 2012–2017 гг.

Зарегистрировано заболеваний на 1000 чел.	Число МСЧ					
	Абс. число			%		
	2013 г.	2015 г.	2017 г.	2013 г.	2015 г.	2017 г.
До 600,0 включительно	1	4	5	1,2	4,9	6,1
600,1–700,0	7	3	8	8,5	3,7	9,8
700,1–800,0	7	6	14	8,5	7,3	17,1
800,1–900,0	12	17	15	14,6	20,7	18,3
900,1–1000,0	24	23	21	29,3	28,0	25,6
1000,1–1100,0	16	19	8	19,5	23,2	9,8
1100,1 и выше	15	10	11	18,3	12,2	13,4
Итого	82	82	82	100,0	100,0	100,0

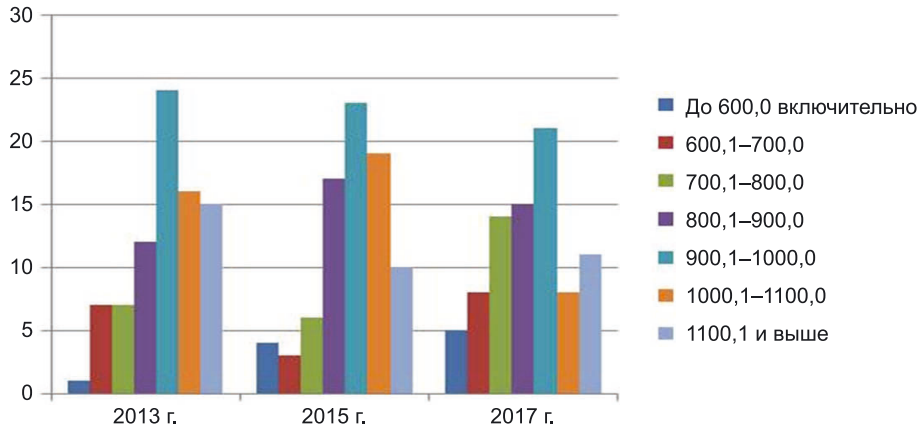


Рис. 1. Динамика распределения числа МСЧ по числу случаев заболеваний на 1000 чел.

С 2013 по 2017 г. показатель общей заболеваемости возрос в 28 МСЧ, снизился – в 54. Рост показателя заболеваемости в большинстве территорий был незначительным: в 17 из 28 МСЧ рост показателя не превысил 1,1. Более чем в 2 раза данный показатель возрос в 4 МСЧ, в том числе в одной из МСЧ – в 2,5 раза (максимальный рост показателя). Снижение показателя заболеваемости в большинстве МСЧ также не превысило 1,1 *(табл. 2)*.

Таблица 2

Распределение МСЧ по показателю динамики изменения общей заболеваемости в 2013–2017 гг.

Показатель динамики изменения общей заболеваемости*	Число МСЧ	
	Рост (2017/2013)	Снижение (2013/2017)
Менее 1,1	6	2
1,1	11	19
1,2	5	5
1,3	4	12
1,4	0	6
1,5	1	5
Более 1,5	1	5
Итого	28	54

Примечание: * расчет проведен с округлением до 0,1.

В течение 2013–2017 гг. показатели заболеваемости, имеющие ранговые места с 80-го по 82-е (три самых низких значения показателя), отмечались в 7 МСЧ, имеющие 1–3-е ранговые места (3 самых высоких значения показателя) – в 6 МСЧ. Таким образом, состав МСЧ, входящих в тройку с самыми высокими и низкими показателями в течение 2013–2017 гг., менялся. Но интересно отметить, что состав МСЧ, имеющих самые высокие показатели заболеваемости в 2013 г. и в 2015 г., совпадал. Соотношение максимального и минимального показателей заболеваемости в 2013 г., 2015 г. и в 2017 г. составило соответственно 5,3; 4,5 и 5,0 *(табл. 3)*.

В 2017 г. в большинстве МСЧ (в 43 из 82) показатель удельного веса сотрудников в III группе диспансерного учета составлял 10,1–15,0%, в четверти МСЧ (24 МСЧ) – 5,1–10,0%. В 3 МСЧ данный показатель в 2017 г. превысил 20%. В течение 2013–2017 гг. отмечается существенный сдвиг распределения МСЧ в сторону низких показателей удельного веса сотрудников в III группе диспансерного учета. Так, число МСЧ с показателем превышающим 20% снизилось с 7 до 3. Число МСЧ с показателем 15,1–20,0% снизилось с 14 до 8. С 16 до 24 возросло число МСЧ, имеющих показатель удельного веса сотрудников в III группе диспансерного учета в интервале от 5,1 до 10,0% (*табл. 4*, *рис. 2*).

Таблица 3

Медико-санитарные части МВД* с наиболее низкими и наиболее высокими показателями общей заболеваемости**

ФКУЗ МСЧ МВД	2013 г.	2015 г.	2017 г.
	Низкие показатели		
ФКУЗ «МСЧ МВД России 147»	635,54	**513,98**	924,63
ФКУЗ «МСЧ МВД России 142»	703,27	**441,52**	**360,19**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 238»	689,66	652,52	**525,3**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 249»	**357,64**	**496,89**	810,81
ФКУЗ «МСЧ МВД России 154»	**616,3**	804,84	699,31
ФКУЗ «МСЧ МВД России 193»	826,87	811,06	**328,56**
ФКУЗ «МСЧ МВД 213»	**600,84**	574,66	701,29
	Высокие показатели		
ФКУЗ «МСЧ МВД России 157»	1322,64	1086,82	**1658,02**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 254»	1155,74	1457,14	**1295,05**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 156»	**1604,41**	**1570,78**	1273,23
ФКУЗ «МСЧ МВД России 173»	1437,84	1376,96	**1374,84**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 176»	**1885,92**	**1987,46**	1270,54
ФКУЗ «МСЧ МВД России 215»	**1776,64**	**1622,89**	1245,09
Min/Max	5,3	4,5	5,0

Примечание: ** включены учреждения, входящие в тройку МСЧ с наиболее низкими и наиболее высокими показателями заболеваемости за какой-либо указанный в таблице год; тройка наиболее низких и наиболее высоких показателей за каждый год выделена жирным шрифтом.

В течение 2013–2017 гг. показатели удельного веса сотрудников в III группе диспансерного учета, имеющие ранговые места с 80-го по 82-е (3 самых низких значения показателя), отмечались в 5 МСЧ, имеющие 1–3-е ранговые места (3 самых высоких значения показателя) – в 7 МСЧ. По отдельным МСЧ отмечается значительное колебание данного показателя за рассматриваемый период. Так, по одной из медико-санитарный частей в 2013 г. показатель составил 24%, а в 2017 г. – 9,5% *(табл. 5)*.

* Здесь и далее наименования медицинских учреждений (МСЧ) заменены кодами в связи с тем, что данная информация является служебной и не подлежит распространению.

Таблица 4

Распределение МСЧ по удельному весу сотрудников в III группе диспансерного учета (%)

Удельный вес сотрудников в III группе диспансерного учета (%)	Число МСЧ		
	2013 г.	2015 г.	2017 г.
0–5,0	3	5	4
5,1–10,0	16	18	24
10,1–15,0	42	39	43
15,1–20,0	14	14	8
20,1 и выше	7	6	3
Итого	**82**	**82**	**82**

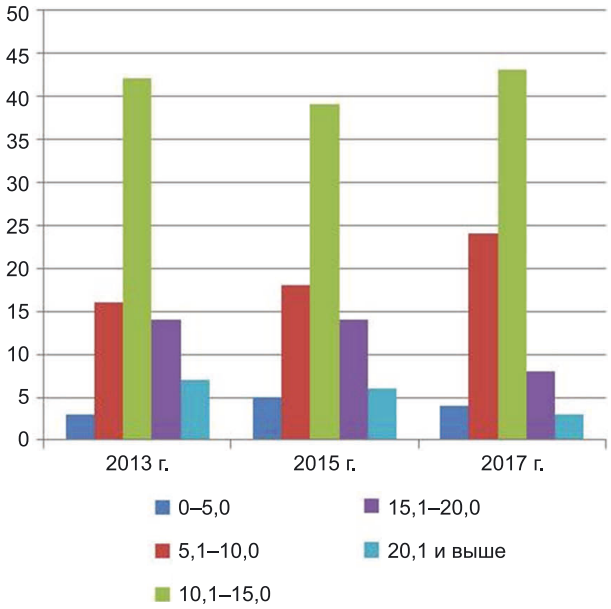


Рис. 2. Динамика распределения числа МСЧ по удельному весу сотрудников в III группе диспансерного учета

Таблица 5

Медико-санитарные части МВД с наиболее низкими и наиболее высокими показателями удельного веса сотрудников в III группе диспансерного учета в 2013–2017 гг.*

ФКУЗ МСЧ МВД	2013 г.	2015 г.	2017 г.
	Низкие показатели		
ФКУЗ «МСЧ МВД России 163»	15,47	14,57	**3,55**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 249»	**4,23**	4,48	8,35
ФКУЗ «МСЧ МВД России 165»	7	**4,31**	**6,54**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 173»	**4,3**	**1,47**	7,07
ФКУЗ «МСЧ МВД России 182»	**2,23**	**3,36**	**2,87**
	Высокие показатели		
ФКУЗ «МСЧ МВД России 147»	23,42	**23,11**	11,97
ФКУЗ «МСЧ МВД 157»	**23,91**	11,82	9,56
ФКУЗ «МСЧ МВД России 158»	21,11	**24,24**	**20,62**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 254»	18,45	**22,93**	**22,00**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 136»	13,24	14,68	**24,1**
ФКУЗ «МСЧ МВД России 189»	**25,03**	22,01	16,97
ФКУЗ «МСЧ МВД России 257»	**26,5**	20,57	15,19

Примечание: * включены учреждения, входящие в тройку МСЧ с наиболее низкими и наиболее высокими показателями заболеваемости за какой-либо год из указанных; тройка наиболее низких и наиболее высоких показателей за каждый год выделена жирным шрифтом.

В целях выявления взаимосвязи высоких (низких) уровней заболеваемости и высоких (низких) показателей удельного веса лиц в III группе диспансерного учета сформированы перечни МСЧ *(табл. 6, 7)*.

Таблица 6

Перечень медико-санитарных частей, входящих в тройку учреждений с самыми низкими показателями заболеваемости и самыми низкими показателями удельного веса лиц в III группе диспансерного учета в 2013–2017 гг.

Заболеваемость	Удельный вес лиц в III группе диспансерного учета
2013 год	
ФКУЗ МСЧ МВД*: «249» «154» «213»	ФКУЗ МСЧ МВД*: «249» «173» «182»
2015 год	
ФКУЗ МСЧ МВД: «249» «147» «142»	ФКУЗ МСЧ МВД: «173» «182» «165»
2017 год	
ФКУЗ МСЧ МВД: «142» «193» «238»	ФКУЗ МСЧ МВД: «182» «165» «163»

Примечание: * в порядке убывания показателей.

Таблица 7

Перечень медико-санитарных частей, входящих в тройку учреждений с самыми высокими показателями заболеваемости и самыми высокими показателями удельного веса лиц в III группе диспансерного учета в 2013–2017 гг.

Заболеваемость	Удельный вес лиц в III группе диспансерного учета
2013 год	
ФКУЗ МСЧ МВД*: «156» «176» «215»	ФКУЗ МСЧ МВД*: «157» «189» «257»
2015 год	
ФКУЗ МСЧ МВД: «156» «176» «215»	ФКУЗ МСЧ МВД: «147» «158» «254»
2017 год	
ФКУЗ МСЧ МВД: «157» «254» «173»	ФКУЗ МСЧ МВД: «158» «254» «136»

Примечание. * в порядке убывания показателей.

В таблицах представлены МСЧ, входящие в тройку учреждений с самыми низкими (высокими) показателями заболеваемости и самыми низкими (высокими) показателями удельного веса лиц в III группе диспансерного учета в 2013–2017 гг. Как видно из таблиц, практически не отмечается соответствия списка МСЧ с высокими (низкими) показателями заболеваемости списку МСЧ с высокими (низкими) показателями удельного веса лиц в III группе диспансерного учета.

Выводы. Проведенный анализ позволяет идентифицировать следующие тенденции по изменению

состояния здоровья сотрудников органов внутренних дел:

• снижение числа МСЧ, в которых были зарегистрированы высокие (900,1 и выше) показатели заболеваемости;

• снижение числа МСЧ, в которых были зарегистрированы высокие показатели удельного веса сотрудников в III группе диспансерного учета;

• тенденцию к снижению заболеваемости в большинстве МСЧ при отсутствии выраженной динамики изменения показателей заболеваемости в большинстве МСЧ;

• тенденцию к снижению дифференциации показателя заболеваемости в медико-санитарных частях.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иваницкая, О.Н.* Роль статистического учета и основных показателей здоровья сотрудников органов внутренних дел Чувашской Республики в оценке деятельности медико-санитарной части // Медицинский вестник МВД. – 2018. – Т. XCIII, № 2. – С.65–67.
2. Основные направления модернизации здравоохранения МВД России и пути их реализации / Е.А. Берсенева, А.В. Коньков, С.А. Мендель, Е.А. Савостина // Перспективы развития современной медицины: сб. науч. тр. по итогам Междунар. науч.-практ. конф. (11 дек. 2017 г.). – Воронеж, 2018.– URL: http://izron.ru/articles/perspektivy-razvitiya-sovremennoy-meditsiny-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunarodnoy-nauchn/sektsiya-26-obshchestvennoe-zdorove-i-zdravookhranenie-spetsialnost-14-02-03/osnovnye-napravleniya-modernizatsii-zdravookhraneniya-mvd-rossii-i-puti-ikh-realizatsii/
3. Здравоохранение России – 2015 г.: стат. сборник // Официальный сайт Росстата. – URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_34/Main.htm (дата обращения: 04.06.2018).
4. Здравоохранение России – 2017 г.: стат. сборник // Официальный сайт Росстата. – URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_34/Main.htm (дата обращения: 04.06.2018).
5. *Сидоренко, В.А*. Ведомственному здравоохранению МВД России – 95 лет / В.А. Сидоренко // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т.9, вып.6. – С.9–12.
6. *Сидоренко, В.А*. Развитие ведомственной медицины – основа укрепления здоровья сотрудников органов внутренних дел / В.А. Сидоренко, В.Ф. Зубрицкий // Медицинский вестник МВД. – 2017. – № 2 (87). – С.2–4.
7. *Берсенева, Е.А*. Информационно-статистическое обеспечение медицинской службы Министерства внутренних дел Российской Федерации / Е.А. Берсенева, С.А. Мендель, Е.А. Савостина // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам Междунар. науч.-практ. конф. (11 янв. 2018 г.). – СПб., 2018. – Вып. V. – С.39–41.
8. Демографический ежегодник России // Официальный сайт Росстата. – URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312 (дата обращения: 04.06.2018).
9. *Таирова, Р.Т.* Анализ качества оказания медицинской помощи населению Российской Федерации: возможные пути оптимизации / Р.Т. Таирова, Е.А. Берсенева, В.В. Ушенин // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т.10, вып.6. – С.75–80.
10. *Сидоренко, В.А.* Современное амбулаторно-поликлиническое учреждение МВД России – ведущее звено единой системы оказания первичной медицинской помощи прикрепленному контингенту / В.А. Сидоренко, А.Л. Сухоруков, Н.А. Костин // Медицинский вестник МВД. – 2016. – № 6. – С.9–12.

REFERENCES

1. Ivanickaja ON. Rol' statisticheskogo ucheta i osnovnyh pokazatelej zdorov'ja sotrudnikov organov vnutrennih del Chuvashskoj Respubliki v ocenke dejatel'nosti mediko-sanitarnoj chasti [The role of statistical records and key health indicators of employees of the internal affairs bodies of the Chuvash Republic in evaluating the activities of the medical and sanitary unit]. Medicinskij vestnik MVD [Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs]. 2018; XCIII (2): 65-67.
2. Berseneva EA, Kon'kov AV, Mendel' SA, Savostina EA. Osnovnye napravleniya modernizacii zdravoohraneniya MVD Rossii i puti ih realizacii [The main directions of modernization of the Ministry of Internal Affairs of Russia and ways of their implementation]. Voronezh: Perspektivy razvitiya sovremennoj mediciny; Sbornik nauchnyh trudov po itogam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii [Voronezh: Prospects for the development of modern medicine; Collection of proceedings on the results of the international scientific-practical conference]. 2018; http://izron.ru/articles/perspektivy-razvitiya-sovremennoy-meditsiny-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunarodnoy-nauchn/sektsiya-26-obshchestvennoe-zdorove-i-zdravookhranenie-spetsialnost-14-02-03/osnovnye-napravleniya-modernizatsii-zdravookhraneniya-mvd-rossii-i-puti-ikh-realizatsii/
3. Zdravoohranenie Rossii – 2015g: Statisticheskij sbornik [Healthcare of Russia Oficial'nyj sajt Rosstata: Statistical collection. 2016; http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_34/Main.htm
4. Zdravoohranenie Rossii – 2017g: Statisticheskij sbornik [Healthcare of Russia Oficial'nyj sajt Rosstata: Statistical collection. 2018; http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_34/Main.htm
5. Sidorenko VA. Vedomstvennomu zdravookhraneniyu MVD Rossii – 95 let [Departmental Healthcare of the Ministry of Internal Affairs of Russia is 95 years old]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (6): 9-12.
6. Sidorenko VA, Zubritskij VF. Razvitie vedomstvennoj meditsiny – osnova ukrepleniya zdorov'ya sotrudnikov organov vnutrennikh del [The development of departmental medicine is the basis for promoting the health of internal affairs officers]. Meditsinskij vestnik MVD [Medical messenger of the Ministry of Internal Affairs]. 2017; 2 (87): 2-4.
7. Berseneva EA, Mendel' SA, Savostina EA. Informacionno-statisticheskoe obespechenie medicinskoj sluzhby ministerstva vnutrennih del Rossijskoj Federacii [Information and statistical support of the medical service of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation]. Sankt-Peterburg [St. Petersburg]: Aktual'nye voprosy mediciny v sovremennyh uslovijah [Actual problems of medicine in modern conditions]: Sbornik nauchnyh

trudov po itogam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, 11 janvarja 2018 goda [Collection of scientific papers on the results of the international scientific-practical conference 1\01\2018]. 2018; 5: 9-41.
8. Demograficheskij ezhegodnik Rossii [Demographic Yearbook of Russia]. Oficial'nyj sajt Rosstata [Official site of Rosstat]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312
9. Tairova RT, Berseneva EA, Ushenin VV. Analiz kachestva okazaniya meditsinskoj pomoshhi naseleniyu rossijskoj federatsii: vozmozhnye puti optimizatsii [Analysis of the quality of medical care to the population of the Russian Federation: possible ways to optimize»]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2017; 10 (6): 75-80.
10. Sidorenko VA, Suhorukov AL, Kostin NA. Sovremennoe ambulatorno-poliklinicheskoe uchrezhdenie MVD Rossii – vedushhee zveno edinoj sistemy okazanija pervichnoj medicinskoj pomoshhi prikreplennomu kontingentu [A modern outpatient polyclinic institution of the Ministry of Internal Affairs of Russia is the leading element of the unified system of providing primary medical care to the assigned contingent]. Medicinskij vestnik MVD [Medical messenger of the Ministry of Internal Affairs]. 2016; 6: 9-12.

© Е.В. Богомолова, М.А. Богданова, О.П. Уханова, 2019

УДК 614.77:579.63(470.23-25:210.5) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).41-45

ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКИ НА МИКОБИОТУ И САНИТАРНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОРОДСКИХ ПЕСЧАНЫХ ПЛЯЖЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

БОГОМОЛОВА ЕВГЕНИЯ ВАЛЕНТИНОВНА*, канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Ботанический институт им. В.Л. Комарова» Российской академии наук, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 2, тел.: 8(812)954-88-97, +7(921)355-10-19, e-mail: fungi@yandex.ru*
БОГДАНОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА*, заочный аспирант кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. +7(962)444-65-80, e-mail: mashiti@yandex.ru*
УХАНОВА ОЛЬГА ПЕТРОВНА*, докт. мед. наук, профессор кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. +7(928)818-91-76, e-mail: ukhanova_1976@mail.ru*

Реферат. ***Цель исследования*** – выявить сезонную динамику численности грибов и бактерий в песке пляжей, установить доминирующие по частоте встречаемости и обилию роды и виды микроскопических грибов и оценить микробиологическое состояние изученных пляжей. ***Материал и методы.*** Исследовали песок пляжей парка им. 300-летия Санкт-Петербурга, поселка Курорт, Петропавловской крепости. По рекреационной нагрузке пляжи примерно равны. Пробы песка отбирали 4 раза в течение года – зимой (февраль), весной (май), летом (июль) и осенью (октябрь) в 2008–2009 гг. Всего была исследована 81 проба песка. Для посева использовали среду Чапека с хлорамфениколом для выделения грибов и мясопептонный агар (МПА) для учета бактерий. Грибы культивировали 7–10 сут при температуре 25°С, бактерии культивировали 3–4 сут при температуре 28–30°С. Определение количественного содержания органики проводили весовым методом с прокаливанием в муфельной печи. ***Результаты и их обсуждение.*** Анализ годовой динамики численности грибов и бактерий показал их рост в течение года, достигая максимума в октябре, что объясняется вегетационным сезоном, накоплением органики и антропогенным загрязнением за рекреационный сезон. Полученные данные позволяют сделать вывод, что численность санитарно-значимых микроорганизмов и микроскопических грибов тесно связана с наличием органических субстратов в песке, в частности антропогенного загрязнения. Разложение такого рода отходов происходит с участием группы быстрорастущих ферментативно-активных видов грибов, многие из которых относятся к биодеструкторам и потенциальным патогенам человека. Представители этих групп – виды родов *Aspergillus*, *Chaetomium*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Trichoderma* – доминировали на всех обследованных пляжах. 90% обнаруженных видов-доминантов – биодеструкторы, а около 60% – потенциальные патогены человека. В среднем 69% всех видов микроскопических грибов, выделенных с обследованных пляжей, относятся к потенциальным патогенам III–IV групп опасности. К группе биодеструкторов относятся в среднем 54% видов грибов. ***Выводы.*** Проведенное исследование показало, что городские пляжи, особенно малых размеров и с высокой рекреационной нагрузкой, в значительной мере подвержены органическому и микробному загрязнению, которое, как правило, достигает максимума в летний рекреационный сезон. Около 70% видов микромицетов, выделяемых из песка городских пляжей, являются потенциально патогенными для человека, что с учетом их высокой численности может представлять собой проблему санитарного характера. Требуется разработка методик оценки микробиологического качества пляжей и внедрение процедур санитарного контроля.

Ключевые слова: условно-патогенные грибы, санитарная оценка пляжа, плесневые грибы, антропогенное загрязнение, песчаный пляж, Санкт-Петербург.
Для ссылки: Богомолова, Е.В. Воздействие антропогенной нагрузки на микробиоту и санитарное состояние городских песчаных пляжей Санкт-Петербурга / Е.В. Богомолова, М.А. Богданова, О.П. Уханова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.41–45. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).41-45.

ANTROPOGENIC LOAD INFLUENCE ON MYCOBIOTA AND SANITARY STATE OF MUNICIPAL SAND BEACHES IN SAINT-PETERSBURG

BOGOMOLOVA EVGENIYA V.*, C. Bio. Sci., senior researcher of Botanic institute named after V.L. Komarov, Russia, 197376, Saint-Petersburg, Professor Popov str., 2, tel.: 8(812)954-88-97, +7(921)355-10-19, e-mail: fungi@yandex.ru*
BOGDANOVA MARIA A.*, correspondent postgraduate student of the Department of immunology with the course of advanced professional training of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, tel. +7(962)444-65-80, e-mail: mashiti@yandex.ru*
UKHANOVA OLGA P.*, D. Med. Sci., professor of the Department of immunology with the course of advanced professional training of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, tel. +7(928)818-91-76, e-mail: ukhanova_1976@mail.ru*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the study was to identify seasonal dynamics of the quantity of fungi and bacteria in the beach sand, to establish the genera dominant in terms of the frequency and abundance and the types of microscopic fungi and to assess the microbiological features of the studied beaches. ***Material and methods.*** The sand from the beaches of park named after the 300th anniversary of St. Petersburg, Kurort village, and the Peter and Paul Fortress was studied. The beaches can be considered equitable in terms of recreational load. Sand samples were obtained 4 times during the year – in the winter (February), in the spring (May), in the summer (July) and in the fall (October) in 2008–2009. A total of 81 sand samples were examined. Czapek's medium containing chloramphenicol for the purpose of fungi isolation and meat-peptone agar were used to account for bacteria cultures. Fungi were cultivated for 7–10 days at a temperature of 25°C. Bacteria were cultivated for 3–4 days at a temperature of 28–30°C. Determination of the quantitative content of organic matter was carried out by the gravimetric method with heating in a muffle furnace. ***Results and discussion.*** Analysis of annual dynamics of fungi and bacteria quantity showed than bacteria is growing on all beaches during the year, reaching its maximum in October, which can eventually be explained by vegetation season, organics accumulation and anthropogenic pollution during the recreational season. According to this data we can make a conclusion, that the quantity of important microorganisms and micro-fungi in terms of sanitation is tightly related to the presence of organic substrate in the sand, such as anthropogenic pollution, for instance. Decomposition of such debris occurs with the help of the group of fast-growing enzyme-active kinds of fungi, many of which belong to the group of degraders and are potentially harmful for humans. The members of these groups, such as the species from *Aspergillus*, *Chaetomium*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Trichoderma* genera were noted as dominating on all studied beaches. 90% of revealed dominating species were degraders and about 60% are potentially harmful for humans. In average 69% of all types of microfungi, specified on the beaches in the study, belong to potential pathogens of the III–IV group of hazard. An average of 54% of fungi species belong to the group of degraders. ***Conclusion.*** The present study showed that the city beaches, especially small and having high recreational load are considerably affected by organic and microbial contamination, which usually reaches its maximum during summer recreational season. About 70% of all types of micromycetes, found in city beaches sand, are potentially harmful for human. Its high count can appear as a sanitary problem. Beach microbiological quality evaluation method development and sanitary control procedure implementation is needed.
Key words: opportunistic fungi, sanitary beach assessment, mould fungi, anthropogenic pollution, sand beach, St. Petersburg.
For reference: Bogomolova EV, Bogdanova MA, Ukhanova OP. Anthropogenic load influence от mycobiota and sanitary condition of municipal sand beaches in Saint-Petersburg. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 41–45. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).41-45.

Мы определили ***цель*** проведенного исследования: выявить сезонную динамику численности колониеобразующих единиц (КОЕ) грибов и бактерий в песке пляжей, установить доминирующие по частоте встречаемости и обилию роды и виды микроскопических грибов и оценить микробиологическое состояние изученных пляжей. Исследовали песок пляжей п. Курорт (К), Петропавловской крепости (ППК), парка им. 300-летия Санкт-Петербурга (300-лет). С точки зрения возраста изученные пляжи можно оценить как старый (К), новый (300-лет) и старый с регулярным обновлением (ППК). Пляжи ППК и К регулярно подвергаются механической очистке, тогда как пляж 300-лет практически не очищают от остатков растительного мусора и антропогенных загрязнений. Пляж К находится в экологически чистой зоне, 300-лет – на окраине города в дельте р. Невы на территории парка, пляж ППК – в центре города на берегу р. Невы. Самый малый по размеру пляж – ППК (около 5 000 м^2), пляжи К и 300-лет приблизительно равны по размеру (порядка 100 000 м^2). По популярности, посещаемости и плотности размещения отдыхающих пляжи примерно равны (субъективная оценка авторов).

Материал и методы. Пробы песка отбирали 4 раза в течение года – зимой (февраль), весной (май), летом (июль) и осенью (октябрь) в 2008–2009 гг. по направлению перпендикулярно от уреза воды в сторону берега. Всего была исследована 81 проба песка. Глубина отбора проб составляла от 0 до 10 см, объем пробы – 150–200 г. Пробы отбирали в стерильные полиэтиленовые пакеты и сразу же доставляли на обработку в лабораторию. Посев проводили следующим способом: 2 г песка интенсивно размешивали в 200 мл стерильной воды, 0,2 мл переносили в чашки Петри на среду Чапека с хлорамфениколом (для выделения грибов). Для посева бактерий 1 мл водно-песчаной взвеси разводили в 49 мл стерильной воды, откуда 0,2 мл переносили на чашки Петри со средой мясопептонного агара (МПА). Грибы культивировали 7–10 сут при температуре 25°C, бактерии культивировали 3–4 сут при температуре 28–30°C. Для определения количественного содержания органики песок

просушивали до постоянного веса при температуре 105°С, взвешивали, затем прокаливали в муфельной печи до выгорания органики и повторно взвешивали, вычисляя количество органики в песке. Все эксперименты и измерения проводили не менее чем в 3-кратной повторности. Статистическая обработка проводилась средствами программы Excel 2000.

Результаты и их обсуждение. Как показал сравнительный анализ данных по численности КОЕ микроорганизмов, пляж **К** можно считать наиболее санитарно-благополучным – среднегодовое количество органики там оказалось наибольшим (0,45 г/100 г песка), однако численность бактерий при этом находилась на среднем уровне ($2{,}0\times10^5$ КОЕ/г песка). Численность микроскопических грибов в среднем за год была самой высокой по сравнению с другими пляжами (3849 КОЕ/г песка). В песке пляжа **300-лет** среднегодовое количество органики невысокое (0,23 г/100 г песка). Среднегодовое КОЕ бактерий выше, чем на других пляжах ($3{,}0\times10^5$ КОЕ/г песка). КОЕ грибов (2344 КОЕ/г песка) меньше, чем на других пляжах. В пробах с пляжа **ППК** средняя численность КОЕ бактерий ($1{,}6\times10^5$ КОЕ/г песка) была самой низкой. Численность грибов в среднегодовом выражении составила 3228 КОЕ/г песка. Количество органики составило 0,25 г/100 г песка.

Анализ годовой динамики численности КОЕ грибов и бактерий *(рис. 1, 2)* показал, что КОЕ бактерий на всех пляжах растет в течение года, достигая максимума в октябре, что, очевидно, объясняется вегетационным сезоном, накоплением органики и антропогенным загрязнением за рекреационный сезон. В то же время динамика численности КОЕ грибов имела различный характер в зависимости от пляжа.

Полученные данные по сравнению с данными по содержанию органики позволяют сделать вывод, что численность санитарно-значимых микроорганизмов и микроскопических грибов тесно связана с наличием органических субстратов в песке, причем зачастую такие субстраты имеют характер антропогенного загрязнения. Данные по динамике содержания органики в песке изученных пляжей хорошо согласуются с данными Z.J. Mudryk [1]. В пересчете на мг органики в 1 г песка в изученных пляжах Санкт-Петербурга содержалось от 1 до 9 мг

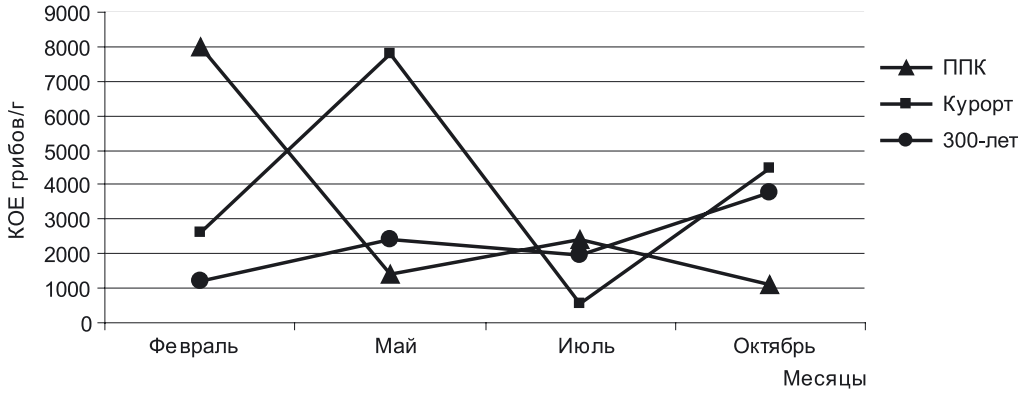


Рис. 1. Динамика численности КОЕ грибов на пляжах в течение сезонов года

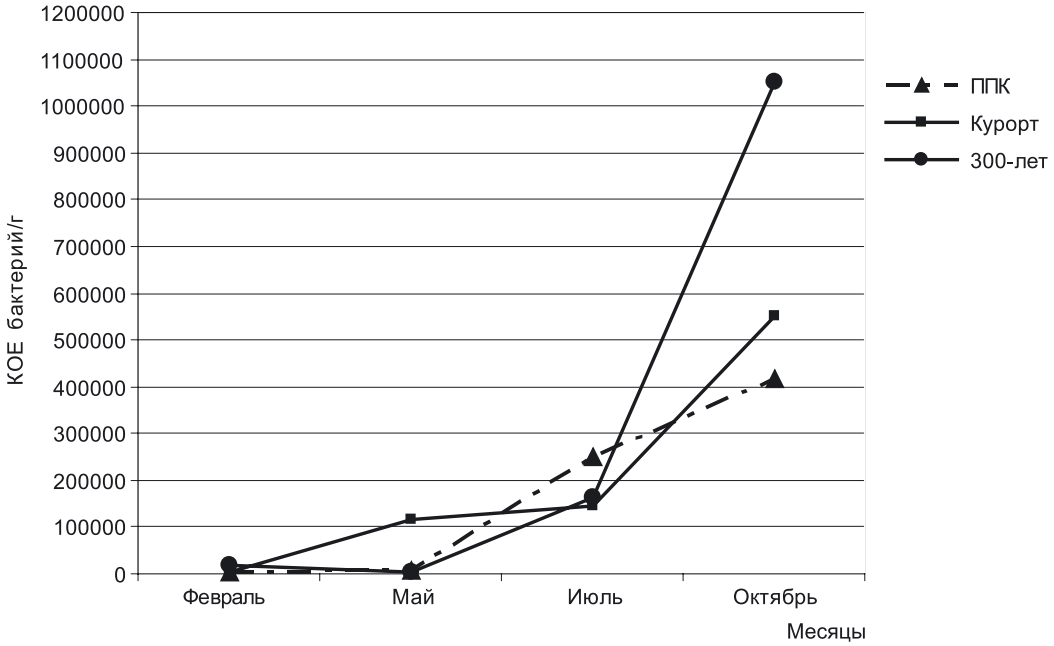


Рис. 2. Динамика численности КОЕ бактерий на пляжах в течение сезонов года

органики на 1 г песка. У авторов [1] на морском побережье Сопота (Балтийское море) было обнаружено в среднем 4,1 мг органики на 1 г песка. Органические остатки, содержащиеся в песке, служат субстратом для развития грибов и бактерий. Антропогенная (рекреационная) нагрузка предполагает в числе прочего загрязнение пляжей органическими остатками – пищей, бумажными отходами и пр. Разложение такого рода отходов происходит с участием группы быстрорастущих ферментативно-активных видов грибов, многие из которых относятся к биодеструкторам и потенциальным патогенам человека [2, 3]. Представители этих групп – виды родов *Aspergillus*, *Chaetomium*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Trichoderma* – были отмечены в качестве доминирующих на всех обследованных пляжах. Можно предположить, что на рекреационное качество пляжа влияет не только количество, но и характер органических остатков. Анализ видового состава микроскопических грибов показал, что по количеству выделенных видов разница между пляжами невелика, однако по профилям доминирования различия заметны: в ППК доминирующих видов всего 6, они характеризуются высокой частотой встречаемости и обилием, в 300-лет доминируют 8 видов, а в К – 11 видов, т.е. доминанты в песке последнего пляжа более разнообразны, что, очевидно, говорит о более поздней стадии сукцессии микробного сообщества. Это может характеризовать качество пляжа как более хорошее по сравнению с ППК, так как относительно узкий спектр доминирующих видов в сочетании с высокой численностью характерен для антропогенно-нарушенных сообществ [4, 5], в особенности учитывая тот факт, что 90% обнаруженных видов-доминантов – биодеструкторы [6], а около 60% – потенциальные патогены человека [7, 8].

Индекс видового разнообразия Шеннона показал, что наибольшим разнообразием отличается пляж 300-лет, наименьшим – ППК, что согласуется с общей трактовкой результатов: ППК демонстрирует меньшее разнообразие, меньшую специфичность и наибольшую динамичность по сравнению с двумя другими пляжами, что позволяет предположить, что эти эффекты обусловлены наибольшей антропогенной нагрузкой. В среднем 69% всех видов микроскопических грибов, выделенных с обследованных пляжей, в соответствии с СП 1.3.2885-11 относятся к потенциальным патогенам III–IV групп опасности (300-лет – 76%; К – 68%; ППК – 63%). К группе биодеструкторов [1, 8] относятся в среднем 54% видов грибов (300-лет – 58%; К – 58%; ППК – 46%).

Выводы. Проведенное исследование показало, что городские пляжи, особенно малых размеров и с высокой рекреационной нагрузкой, в значительной мере подвержены органическому и микробному загрязнению, которое, как правило, достигает максимума в летний рекреационный сезон и может сохраняться или возрастать осенью (в особенности бактериальное загрязнение). Около 70% видов микромицетов, выделяемых из песка городских пляжей, являются потенциально патогенными для человека, что с учетом их высокой численности может представлять собой проблему санитарного характера. Санитарные службы города оценивают качество воды в водоемах, однако нормативы и процедуры оценки качества отсутствуют для песчаных пляжей. Требуется более подробное исследование особенностей санитарного состояния пляжей и разработка методик оценки их качества, а в перспективе – и внедрение процедур санитарного контроля.

Прозрачность исследования. *Работа выполнена в рамках государственного задания Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН по теме «Биоразнообразие и пространственная структура сообществ грибов и миксомицетов в природных и антропогенных экосистемах» (номер НИОКТР: АААА-А18-118031290108-6). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mudryk, Z.J.* Culturable microorganisms in sandy beaches in south Baltic Sea / Z.J. Mudryk, B. Podgorska // Pol. J. Ecol. – 2007. – Vol. 55, № 2. – P.221–231.
2. *Бубнова, Е.Н.* Грибы прибрежной зоны Черного моря в районе Голубой бухты (восточное побережье, окрестности г. Геленджика) / Е.Н. Бубнова // Микология и фитопатология. – 2014. – Т. 48, № 1. – С.20–30.
3. Сукцессии и биологический круговорот / А.А. Титлянова, Н.А. Афанасьев, Н.Б. Наумова [и др.]. – Новосибирск: Наука, 1993. – 157 с.
4. *Марфенина, О.Е.* Антропогенная экология почвенных грибов / О.Е. Марфенина. – М.: Медицина для всех, 2005. – 196 с.
5. *Ребрикова, Н.Л.* Биология в реставрации / Н.Л. Ребрикова. – М.: ГосНИИР, 1999. – 184 с.
6. *Лугаускас, А.Ю.* Каталог микромицетов-биодеструкторов полимерных материалов. Биологические повреждения. / А.Ю. Лугаускас, А.И. Микульскене, Д.Ю. Шляужене. – М.: Наука, 1987. – 344 с.
7. Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.2885-11 «Дополнения и изменения п. 2 к СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».
8. Effects of beach cast cleaning on beach quality, microbial food web, and littoral macrofaunal biodiversity / T. Malm, S. Raberg, S. Fell, P. Carlsson // Estuar Coast Shelf Sci. – 2004. – Vol. 60, № 2. – P.339–347.

REFERENCES

1. Mudryk ZJ, Podgorska B. Culturable microorganisms in sandy beaches in south Baltic Sea. Pol J Ecol. 2007; 55 (2): 221–231.
2. Bubnova EN. Griby pribrezhnoy zony Chernogo morya v rayone Goluboy bukhty (vostochnoye poberezh'ye, okrestnosti goroda Gelendzhika) [Mushrooms of the coastal zone of the Black Sea in the area of Blue Bay (east coast, near the town of Gelendzhik)]. Mikologiya I Fitopatologiya [Mycology and Phytopatology]. 2014; 48 (1): 20–30.
3. Titlyanova AA, Afanasyev NA, Naumova NB, Andrievsky VS, Artamonova VS, Bulavko GI, Gantimurova NI, Kosinova LYu, Kosykh NP, Mironycheva-Tokareva NP,

Mordkovich GD, Naumov AV, Naprasnikova EV, Polovinko GP, Stebaeva SK, Yakutin MV. Suktsessii i biologicheskiy krugovorot [Succession and biological circulation]. Novosibirsk: Nauka [Novosibirsk: Science]. 1993; 157 p.
4. Marfenina OE. Antropogennaya ekologiya pochvennykh gribov [Anthropogenic ecology of soil fungi]. Moskva: Meditsina dlya vsekh [Moscow: Medicine for all]. 2005; 196 p.
5. Rebrikova NL. Biologiya v restavratsii [Biology in restoration]. Moskva: Gosudarstvennyy nauchno-issledovatel'skiy institut restavratsii [Moscow: State Research Institute for Restoration]. 1999; 184 p.
6. Lugauskas AYu, Mikulskene AI, Shlyauzhene DYu. Katalog mikromitsetov-biodestruktorov polimernykh materialov; biologicheskoye povrezhdenie [Catalog of micromycetes-biodestructors of polymeric materials; biological damage]. Moskva: Nauka [Moscow: Nauka]. 1987; 344 p.
7. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 1.3.2885-11 «Dopolneniya i izmeneniya p. 2 k SP 1.3.2322-08 «Bezopasnost' raboty s mikroorganizmami III–IV grupp patogennosti (opasnosti) i vozbuditelyami parazitarnyh boleznei» [Sanitary and epidemiological rules SP 1.3.2885-11 «Additions and changes p. 2 to SP 1.3.2322-08 «Safety of work with microorganisms of the III–IV groups of pathogenicity (danger) and pathogens of parasitic diseases»].
8. Malm T, Råberg S, Fell S, Carlsson P. Effects of beach cast cleaning on beach quality, microbial food web, and littoral macrofaunal biodiversity. Estuar Coast Shelf Sci. 2004; 60 (2): 339–347. https://doi.org/10.1016/j.ecss.2004.01.008.

© Я.Г. Гаджиева, 2019

УДК 616.153.922-06:616.1/.9(479.24-25) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).45-49

РОЛЬ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ НОЗОСТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

ГАДЖИЕВА ЯГУТ ГАДЖИ АЛИ гызы*, доктор философии по медицине, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и его организации Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1022, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*

Реферат. ***Цель*** – изучение роли гиперхолестеринемии в формировании нозоструктуры заболеваемости. ***Материал и методы.*** При помощи азербайджанской версии международного опросника SF-36 провели анкетирование 2013 жителей г. Баку. Параллельно при помощи портативного прибора «Accutrendplus» (тест-система) исследовали пробу крови из пальца на холестерин; ответ анкетированным вручали через 1–2 мин. На основании анализа анкет выявили нозоструктуру заболеваемости и сопоставили ее с записями в амбулаторных картах в поликлиниках, а также оценили состояние качества жизни обследуемых. ***Результаты и их обсуждение.*** На фоне повышения уровня холестерина в организме показатели заболеваемости последовательно возрастают. Так, при уровне холестерина менее 5,0 ммоль/л (норма) показатель заболеваемости составляет в среднем (53,5±2,4)%, при уровне холестерина в пределах 5,0–6,4 ммоль/л данный показатель составляет (54,5±2,1)% (p>0,05), при уровне ХС в пределах 6,5–7,0 ммоль/л – (60,6±1,8)% (p<0,05), при уровне холестерина > 7,8 ммоль/л (гиперхолестеринемия) – (68,5±2,3)% (p<0,01). При отмеченных уровнях холестерина показатели качества жизни составили соответственно (70,6±2,29) балла – удовлетворительный уровень более 70 баллов, (67,8±2,07) балла; p>0,05, (57,7±1,83) балла; p<0,001 и (49,3±2,61) балла; p<0,01. ***Выводы.*** Повышение уровня холестерина в организме способствует формированию различных нозоформ заболеваемости и снижает качество жизни городских жителей. В связи с этим необходимо осуществление мер по модификации образа жизни жителей и использование среди них по показаниям холестеринснижающих средств.

Ключевые слова: холестерин, заболеваемость, качество жизни.
Для ссылки: Гаджиева, Я.Г. Роль гиперхолестеринемии в формировании нозоструктуры заболеваемости населения / Я.Г. Гаджиева // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.45–49. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).45-49.

THE ROLE OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN POPULATION MORBIDITY NOSOLOGICAL STRUCTURE DEVELOPMENT

GAZHIEVA YAGUT G.A.*, Ph.D. in medicine, senior teacher of the Department of public health and its management of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1022, Baku, Gasimzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the research was to study the role of hypercholesterolemia (HCE) in morbidity nosological structure development. ***Material and methods.*** Survey of 2013 Baku residents was performed using Azerbaijani version of the international SF-36 questionnaire. Finger blood cholesterol was simultaneously measured using «Accutrendplus» portable device (test system). The results were handed to the participants in 1–2 minutes. Based on the questionnaire analysis, morbidity nosological structure was revealed and further compared to the outpatient card records from the clinics. The quality of life was also assessed in the participants. ***Results and discussion.*** Morbidity rates consistently increase against the background of increasing cholesterol levels in the body. So, when cholesterol level is less than 5,0 mmol/l (normal) the mean incidence rate is (53,5±2,4)%. In case of cholesterol level of 5,0–6,4 mmol/l this indicator reaches (54,5±2,1)% (p>0,05). At cholesterol level of >6,5–7,0 mmol/l – (60,6±1,8)% (p<0,05), at cholesterol level >7,8 mmol/l (hypercholesterolemia) – (68,5±2,3)% (p<0,01). Revealed cholesterol levels were corresponding to the following quality of life indicators respectively (70,6±2,29) points (satisfactory level is more than 70 points), (67,8±2,07) points (p>0,05), (57,7±1,83) points (p<0,001) and (49,3±2,61) points (p<0,01). ***Conclusion.*** Increasing body cholesterol level contributes to morbidity with different nosological entities and reduces the quality of life in urban residents. In this regard, it is necessary to implement the measures aiming to modify the lifestyle in the residents and to apply cholesterol-lowering drugs in them when indicated.

Key words: cholesterol, morbidity, quality of life.
For reference: Gazhieva Yagut G.A. The role of hypercholesterolemia in population morbidity nosological structure development. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 45–49. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1). 45-49.

Холестерин (ХС) выполняет важную функцию в жизнедеятельности организма и формировании его патологических состояний. Установлено, что болезни сердечно-сосудистой системы (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, в первую очередь ишемической болезнью сердца (ИБС), являются одной из основных причин смертности мужчин и женщин трудоспособного возраста. В мире от ССЗ в 1996 г. умерло 15 млн человек и, по прогнозам экспертов, к 2020 г. это число может увеличиться до 25 млн [1, 2]. Доказана четкая прямая связь между уровнем общего холестерина в крови и смертностью от ИБС и инсульта [3, 4, 5].

Повышенный уровень ХС, или гиперхолестеринемия (ГХС), является причиной развития метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ) и целого ряда других патологий [6, 7, 8]. Очень часто ГХС совместно с низкой физической активностью способствует широкому распространению среди населения мира избыточной массы тела и ожирения [9, 10]. Однако данные относительно ГХС преимущественно получены в результате амбулаторно-стационарной обращаемости населения за медицинской помощью, так как определение уровня ХС проводилось биохимическим методом в лабораторных условиях [11]. Учитывая, что определенная часть населения с начальными симптомами заболеваний или их легкими хроническими формами не обращаются за медицинской помощью, то картина формирования ГХС патологических состояний организма остается не полной. Поступление в практику экспресс тест-систем позволяет проводить изучение ГХС на популяционном уровне и выявлять весь спектр ее влияния на организм [12], что и явилось ***целью*** настоящего сообщения.

Материал и методы. Работу провели на базах 3 городских поликлиник (пациенты) и сопряженных с ними 3 средних школах и 5 детских садах (родители детей), а также в 12 торговых объектах и офисах (работники). Составили азербайджанскую версию международного опросника SF-36, в которую включили вопросы по наличию заболеваемости и их диагнозов. В анкетах содержится раздел по оценке качества жизни анкетированных. Одновременно после соответствующих разъяснений на добровольной основе у анкетируемых брали каплю крови из пальца на ХС. Исследование крови проводили портативным прибором «Accutrendplus» (тест-система), результат сообщали анкетируемому через 1–2 мин. В проведении работы помощь оказывали учителя, врачи, медсестры поликлиник и воспитатели детских учреждений. Исследовали 2013 полностью заполненных анкет с данными исследования проб крови. Данные анкет о нозоструктуре заболеваемости сопоставлялись в поликлиниках с амбулаторными картами. При статистической обработке полученных результатов использовали среднюю взвешенную арифметическую и критерий Стьюдента [13].

Результаты и их обсуждение. Различная заболеваемость была выявлена у 1186 из 2013 анкетированных [(58,9±1,1)%], причем у многих из них одновременно присутствовали две и более нозоформ заболеваний. Во всех случаях данные анкетированных о своей заболеваемости сопоставлялись с их амбулаторными картами в поликлиниках. В среднем на каждого анкетированного приходилось (2,58±0,14) нозоформ заболеваний. В немалой степени в формировании нозоструктуры заболеваемости играют повышенные уровни ХС в организме. В целом у 430 из 2013 анкетированных ХС был <5 ммоль/л [(21,4±0,9)%], у 570 анкетированных соответственно в пределах 5,0–6,4 ммоль/л [(28,3±1,0)%; t=5,11; p<0,001], у 616 анкетированных – в пределах 6,5–7,8 ммоль/л [(30,6±1,0)%; t=1,63; p>0,05] и у 397 анкетированных уровень ХС превышал 7,8 ммоль/л [(19,7±0,9)%; t=8,07; p<0,001]. Данные о распределении нозоформ заболеваний в зависимости от разных уровней ХС приведены в *табл. 1*.

По обобщенным представленных в таблице данных по частоте выявляемости нозоформ заболеваемости обследуемых можно разделить на 3 группы.

Наиболее часто выявляются стоматологические заболевания (1-я группа) – у (47,9±1,1)% анкетированных.

Несколько меньше частота 2-й группы нозоформ заболеваемости (t=13,49; p<0,001), в которую входят гастроэнтерологические, эндокринологические, неврологические и аллергологические заболевания, а также заболевания органов дыхания и мочеполовой системы. Частота выявляемости этой группы нозоформ заболеваний варьирует от (19,1±0,9)% до (27,8±1,0)% (t=6,44; p<0,001).

В 3-ю группу нозоформ заболеваемости, частота выявляемости которой еще меньше (t=9,54; p<0,001), входят сердечно-сосудистые, дерматологические, ревматологические и прочие заболевания, частота которых варьирует от (4,3±0,5)% до (8,8±0,6)% (t=5,77; p<0,001). В разработку не были включены онкологические, инфекционные и паразитарные заболевания, так как анкетируемые не обладали относительно их объективной информацией.

Особенно значима роль ГХС в развитии ССЗ, АГ и сахарного диабета. Например, если при нормальном содержании ХС в организме (5,0 ммоль/л) выявляемость артериальной гипертензии составляет (23,5±2,0)%, то при ГХС, когда содержание ХС в организме превышает 7,8 ммоль/л, она возрастает до (48,6±2,5)%, или более чем в 2 раза (t=13,47; p<0,001). Надо отметить, что в 224 случаях [(33,9±1,8)%] из 661 АГ была неконтролируемой, т.е. эти анкетированные не обращались за медицинской помощью, они были выявлены при нашем обследовании на основании легко протекающих дебютных симптомов заболевания и последующего тщательного сбора анамнеза. С такой же достоверной разницей по мере повышения значений ХС воз-

Таблица 1

Частота нозоформ заболеваний при разных уровнях холестерина

Заболевания	Частота заболеваемости при разных уровнях холестерина									
	<5 ммоль/л		5,0–6,4 ммоль/л		6,5–7,8 ммоль/л		>7,8 ммоль/л		Всего	
	n=430		*n*=570		*n*=616		*n*=397		*n*=2013	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Гастроэнтерологические	97	22,6±2,0	136	23,9±1,8	169	27,4±1,8	146	36,8±2,4	548	27,2±1,0
Сердечно-сосудистые	33	7,7±1,3	40	7,0±1,1	97	15,7±1,5	74	18,6±2,0	244	12,1±0,7
Артериальная гипертензия	101	23,5±2,0	142	24,9±1,8	225	36,6±1,9	193	48,6±2,5	661	32,8±1,0
Органов дыхания	92	21,4±2,0	113	19,8±1,7	201	32,6±1,9	154	38,6±2,4	560	27,8±1,0
Мочеполовой системы	79	18,4±1,9	118	20,7±1,7	113	18,3±1,6	75	18,9±2,0	385	19,1±0,9
Эндокринологические	57	13,3±1,6	117	23,1±1,8	206	33,4±1,9	127	32,0±2,3	507	25,2±1,0
Неврологические	91	21,2±2,0	113	19,8±1,7	126	20,5±1,6	98	24,7±2,2	428	21,3±0,9
Аллергологические	97	22,6±2,0	128	22,4±1,8	133	21,6±1,6	131	33,0±2,2	489	24,2±1,0
Дерматологические	34	7,9±1,3	53	9,3±1,2	54	8,8±1,1	36	9,1±1,4	177	8,8±0,6
Стоматологические	184	42,8±2,4	268	47,0±2,1	287	46,6±2,0	225	56,7±2,5	964	47,9±1,1
Ревматологические	32	7,4±1,3	42	7,4±1,1	46	7,5±1,1	29	7,3±1,3	149	7,4±0,6
Прочие	18	4,2±1,0	25	4,4±0,9	26	4,2±0,8	17	4,3±1,0	86	4,3±0,5
Всего	230	53,5±8,4	311	54,5±2,1	373	60,6±1,8	272	68,5±2,3	1186	58,9±1,1
Сумма единиц заболеваемости	915		1295		1683		1305		5198	
Среднее число единиц заболеваемости на 1 анкетированного	2,13±0,21		2,27±0,18		2,73±0,17		3,29±0,25		2,58±0,14	

Примечание: число нозоформ заболеваний больше числа анкетируемых в каждой группе, так как многие из них отметили 2 и более нозоформ.

растает частота выявляемости ССЗ – с (7,7±1,3)% до (18,6±2,0)% (t=4,49; *p*<0,001) и эндокринологической заболеваемости (преимущественно сахарного диабета) – с (13,3±1,6)% до (32,0±2,3)% (t=6,82; *p*<0,001). Как видно, ГХС не только является важным фактором риска формирования этих заболеваний, но при популяционных исследованиях может служит маркером их раннего выявления.

Высокий уровень заболеваемости, в формировании которой ГХС играет важную роль, позволяет охарактеризовать здоровье городских жителей как неблагополучное, что одновременно снижает качество их жизни. Использованный нами международный опросник SF-36 дает возможность объективно оценить качество жизни анкетированных *(табл. 2)*.

Качество жизни согласно международному опроснику SF-36 оценивали по следующим 10 позициям: физическая работоспособность, физическое состояние, физические боли, общее здоровье, энергичность, социальная роль, эмоциональное состояние, психическое здоровье, семейно-бытовой статус, пищевое поведение [14]. Все позиции содержали доступные разъяснения. Каждую позицию оценивали по 10 баллов. При сумме более 70 баллов качество жизни признается удовлетворительным, при сумме менее 30 баллов – неудовлетворительным [15].

Качество жизни суммарно у 247 из 2013 анкетированных оказалось ниже 30 баллов [(12,3±0,3)%], т.е. их качество жизни можно охарактеризовать как неудовлетворительное. Удовлетворительным же оказалось качество жизни у 917 анкетированных [(45,6±1,1)%]. У остальных 849 анкетированных показатель качества жизни имел промежуточное значение [(42,2±1,1)%]. Однако при разных значениях ХС показатели качества жизни существенно различаются. Например, при норме ХС в организме показатель неудовлетворительного качества жизни составил всего (4,9±1,0)%, при ГХС он возрос до (22,2±2,1)% (t=7,42; *p*<0,001). И наоборот, при норме ХС показатель удовлетворительного качества жизни наиболее высок и составляет (63,7±2,3)%, тогда как при ГХС его значение находится на весьма низком уровне – (20,2±2,0)% (t=14,26; *p*<0,001). В этом отношении весьма показательны средние значения баллов качества жизни для разных уровней ХС. Так, при ХС <5,0 ммоль/л показатель качества жизни составляет в среднем (70,6±2,29) балла, при ХС в пределах 5,0–6,4 ммоль/л соответственно (67,8±2,07) балла (t=0,91; *p*>0,05), при ХС пределах 6,5–7,8 ммоль/л – (57,7±1,83) балла (t=3,06; *p*<0,001), при ХС >7,8 ммоль/л – (49,3±2,61) балла (t=2,63; *p*<0,01). Как видно, чем выше повышается уровень ХС в организме, тем меньшее значение приобретает показатель качества жизни.

Таблица 2

Показатели качества жизни среди анкетированных с разным уровнем ХС (*n*=2013)

Уровни ХС, *ммоль/л*	Число анкетированных, *чел.*	Показатели качества жизни						
		<30 баллов		30–70 баллов		> 70 баллов		Средний балл
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Менее 5,0	430	21	4,9±1,0	135	31,4±2,2	274	63,7±2,3	70,6±2,*
5,0–6,4	570	39	6,8±1,1	202	35,4±2,0	329	57,7±2,1	67,8±2,0
6,5–7,8	616	99	16,1±1,6	283	45,9±2,0	234	38,0±2,0	57,7±1,83
Более7,8	397	88	22,2±2,1	229	57,7±2,5	80	20,2±2,0	49,3±2,61
Всего	2013	247	12,3±0,3	849	42,2±1,1	917	45,6±1,1	61,6±1,43

Приведенные данные показывают, что повышение уровня ХС и прежде всего ГХС в организме создает благоприятные условия для формирования различных групп заболеваемости. Особенно это касается ССЗ, АГ и сахарного диабета. В результате ГХС не только отягощает здоровье населения, но и снижает качество его жизни. Выработка действенных мер по модификации образа жизни и их практическая реализация среди населения, а также широкое по показаниям использование холестеринснижающих средств благоприятно скажется на уровне заболеваемости населения и повысит качество его жизни.

Прозрачность исследования. *Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Автор лично принимала участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получала гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Global status report on noncommunicable diseases / ed. A. Alwan. – Geneva: Publications of the World Health Organization, 2010. – 176 p.
2. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях / Ю.П. Никитин, К.В. Макаренкова, С.К. Малютина [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 5. – С.34–39
3. *Natarajan, P.* High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease Current and Future Therapies / P. Natarajan, K.K. Ray, C.P. Cannon // Journal of the American College of Cardiology – 2010. – Vol. 55 (13). – P.1283–1299.
4. *Toth, P.P.* Safety of Anacetrapib in Patients with or at High Risk for Coronary Heart Disease / P.P. Toth // In Yearbook of Endocrinology. – 2014. – Vol. 60. – P.63.
5. *Шальнова, С.А.* Нарушения липидного обмена как факторы риска атеросклероза / С.А. Шальнова, Ю.П. Никитин, Г.И. Симонова // Все о холестерине: национальный доклад. – М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2016. – С.50–59.
6. Standards of medical care in diabetes-2012 / ADS. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – P.11–63.
7. *Орлова, Г.М.* Метаболический синдром в Прибайкалье: этнические особенности дислипидемии / Г.М. Орлова, А.Л. Небесных // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2. – С.30–34.
8. *Еникеев, А.К.* Анализ поведенческих эмоциональных характеристик личности больных гипертонической болезнью и влияние терапевтического обучения на качество жизни / А.К. Еникеев, Ю.Н. Замотаев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина. – 2009. – № 1. – С.58–62.
9. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in mexican americans the san antonio heart study / M. Wei, B.D. Mitcbell, S.M. Haffner, M.P. Stern // Am. J. Epidemiol. – 2015. – Vol. 144. – P.1058–1065.
10. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production / A. Giammanco, A.B. Cefalu, D. Noto, M.R. Averna // Front Physiol. – 2015. – Vol. 6. – P.61–70.
11. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol. 37 (39). – P.2999–3058.
12. *Багорова, Н.В.* Холестерин и его влияние на организм / Н.В. Багорова // Инновационная наука. – 2017. – № 2. – С.209–210.
13. *Чобанов, Р.Э.* Гиперхолестеринемия как современная глобальная медико-социальная проблема здравоохранения / Р.Э. Чобанов, Я.Г. Гаджиева // Современные достижения медицины. – 2017. – № 3. – С.144–150.
14. *Гланц, С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
15. Особенности распространенности избыточной массы тела, артериальной гипертонии, гипергликемии и их сочетаний у лиц разного пола и возраста / И.Р. Вебер, М.С. Казымов, М.Р. Копина [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 10. – С.76–78.

REFERENCES

1. Alwan A ed. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: Publications of the World Health Organization. 2010; 176 p.
2. Nikitin YuP, Makarenkova KV, Malyutina SK et al. Lipidnye parametry krovi v rossijskoj, pol'skoj i cheshskoj populyaciyah [Lipide parameters of blood in the Russian, Polish and Czech populations]. Kardiologiya [Cardiology]. 2015; 5: 34-39.
3. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High – Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease Current and Future Therapies. Journal of the American College of Cardiology. 2010; 55 (13): 1283-1299.
4. Toth PP. Safety of Anacetrapib in Patients with or at High Risk for Coronary Heart Disease. In Yearbook of Endocrinology. 2014; 60: 63.
5. Shal'nova SA, Nikitin YuP, Simonova GI. Narusheniya lipidnogo obmena kak faktory riska ateroskleroza; V kniga: Vse o holesterine: nacional'nyj doklad [Violations of lipide exchange as risk factors of an atherosclerosis; In 5th book: All about a cholesterin: national report]. Moskva: NCSSH imeni AN Bakuleva RAMN [Moscow: NTsSSH of AN Bakuleva of the RAMN]. 2016; 50-59.
6. ADS – American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care. 2012; 35: 11-63.
7. Orlova GM, Nebesnyh AL. Metabolicheskij sindrom v Pribajkal'e: etnicheskie osobennosti dislipidemii. [A metabolic syndrome in Baikal region: ethnic features of a dislipidemiya]. Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dislipidemiya]. 2015; 2: 30-34.
8. Enikeev AK, Zamotaev YuN, Kolomoec NM. Analiz povedencheskih emocional'nyh harakteristik lichnosti bol'nyh gipertonicheskoj bolezn'yu i vliyanie terapevticheskogo obucheniya na kachestvo zhizni [Analysis of behavioural emotional characteristics of the person of patients with an idiopathic hypertensia and influence of therapeutic tutoring on quality of life]. Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]. 2009; 1: 58-62.
9. Wei M, Mitcbell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans the San Antonio Heart Study. Am J Epidemiol. 2015; 144: 1058-1065.
10. Giammanco A, Cefalu AB, Noto D, Averna MR. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. Front Physiol. 2015; 6: 61-70.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias; The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2016; 37 (39): 2999-3058.

12. Bagorova NV. Holesterin i ego vliyanie na organism [Holesterin and its influence on an organism]. Innovacionnaya nauka [Innovative science]. 2017; 2: 209-210.
13. Chobanov RE, Gadzhieva YaG. Giperholesterinemiya kak sovremennaya global'naya mediko-social'naya problema zdravoohraneniya [Hypercholesterinemia as the modern global medico-social problem of health care]. Sovremennye dostizheniya mediciny [The modern achievement of medicine]. 2017; 3: 144-150.
14. Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medico-biological statistics]. Moskva: Praktika [Moscow: Practice]. 1999; 459 p.
15. Veber VR, Kazymov MS, Kopina MN et al. Osobennosti rasprostranennosti izbytochnoj massy tela, arterial'noj gipertonii, giperglikemii i ih sochetanij u lic raznogo pola i vozrasta [Features of abundance of excess body weight, an arterial hypertension, a hyperglycemia and their combinations at persons of different gender and age]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 2008; 10: 76-78.

© Р.Г. Гамирова, М.Е. Фарносова, 2019

УДК 616.853.2-085.357:577.175.325'17 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).49-53

СПЕЦИФИКА ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ВЕСТА ТЕТРАКОЗАКТИДОМ: УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА И АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

***ГАМИРОВА РИММА ГАБДУЛЬБАРОВНА**, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8582-592X; SCOPUS Author ID: 25422029100; канд. мед. наук, доцент кафедры детской неврологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11, e-mail: r-gamirov@mail.ru*
***ФАРНОСОВА МАРИНА ЕВГЕНЬЕВНА**, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7903-3803; аспирант Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; врач-невролог ГАУЗ «Детская городская больница № 8», Россия, 420061, Казань, ул. Бари Галеева, 11, e-mail: m.arina-nik15@mail.ru*

Реферат. ***Цель исследования –*** оценка сывороточного уровня кортизола и адренокортикотропного гормона у детей с синдромом Веста на различных сроках лечения тетракозактидом как прогностического фактора купирования инфантильных спазмов в проспективном обсервационном исследовании. ***Материал и методы.*** Критерии включения пациентов: 1) дети до 2 лет с подтвержденным диагнозом «синдром Веста»; 2) возраст начала инфантильных спазмов – от 3 до 18 мес; 3) лечение тетракозактидом (согласно дозам и схеме в инструкции). Уровень кортизола и адренокортикотропного гормона в сыворотке крови определяли у всех пациентов до начала терапии тетракозактидом и после 3-й и 10-й инъекций тетракозактида. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. ***Результаты и их обсуждение.*** Пациенты (31 человек) в возрасте от 11 до 21 мес были разделены на две группы. В группу I были включены 19 детей с полным прекращением инфантильных спазмов в течение 14 дней после начала лечения тетракозактидом и их отсутствием в течение как минимум 6 мес от начала гормонального лечения. В группу II вошли 12 детей, у которых инфантильные спазмы сохранялись в течение как минимум 6 мес от начала лечения тетракозактидом. Сравнительный анализ уровня кортизола не показал статистически значимого различия в сыворотке крови у пациентов, у которых приступы купировались на фоне лечения тетракозактидом, и детьми без клинического ответа на тетракозактид: средний уровень кортизола перед началом терапии в группе I составлял (309,5±131,2) нмоль/л по сравнению с группой II – (300,8±130,5) нмоль/л, после 3-й инъекции тетракозактида уровень кортизола составил (1054,5±581,9) нмоль/л, а в группе II – (1267,8±591,3) нмоль/л, после 10-й инъекции тетракозактида в группе I составил (245,0±86,5) нмоль/л, в группе II – (245,8±191,3) нмоль/л ($p>0,05$). Средний уровень адренокортикотропного гормона в сыворотке крови перед началом терапии тетракозактидом в группе I составлял (34,5±15,1) пг/мл по сравнению с группой II – (27,3±13,3) пг/мл, после 3-й инъекции тетракозактида сывороточный АКТГ в группе I составил (8,3±4,9) пг/мл, а в группе II – (8,5±8,6) пг/мл, после 10-й инъекции тетракозактида в группе I составил (15,1±4,2) пг/мл, в группе II – (14,3±7,9) пг/мл ($p>0,05$). ***Выводы.*** Изменение уровня кортизола и адренокортикотропного гормона в сыворотке крови при лечении тетракозактидом не может быть использовано в качестве прогностического фактора прекращения инфантильных спазмов при синдроме Веста.
Ключевые слова: синдром Веста, лечение тетракозактидом, эпилепсия у детей, кортизол, адренокортикотропный гормон.
Для ссылки: Гамирова, Р.Г. Специфика лечения синдрома Веста тетракозактидом: уровень кортизола и адренокортикотропного гормона / Р.Г. Гамирова, М.Е. Фарносова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.49–53. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).49-53.

THE FEATURES OF WEST SYNDROME TREATMENT WITH TETRACOSACTIDE: THE LEVELS OF CORTISOL AND ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE

***GAMIROVA RIMMA G.**, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8582-592X; SCOPUS Author ID: 25422029100; C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatric neurology of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, e-mail: r-gamirov@mail.ru*
***FARNOSOVA MARINA E.**, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7903-3803; postgraduate student of the Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18; neurologist of Children's City Hospital № 8, Russia, 420061, Kazan, B. Galeev str., 11, e-mail: m.arina-nik15@mail.ru*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the study was assessment of cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with West syndrome at different periods of treatment with tetracosactide as a prognostic factor for infantile spasm resolution in a prospective observational study. ***Material and methods.*** The inclusion criteria were: 1) children under 2 years of age with

confirmed West syndrome; 2) the onset of infantile spasms at the age of 3 to 18 months; 3) treatment with tetracosactide (according to the drug instructions). Serum cortisol and adrenocorticotropic hormone levels were determined in all patients before beginning the therapy with tetracosactide, then after 3 and 10 injections of tetracosactide. Statistically significant differences were considered for *p*<0,05. ***Results and discussion.*** 31 patients aged from 11 to 21 months were divided into two groups. We included in I group 19 children with infantile spasm cessation during 14 days after beginning the treatment with tetracosactide in case of their further absence for at least 6 months since the beginning of hormonal treatment. 12 children who had infantile spasms for at least 6 months after beginning of treatment with tetracosactide were placed in group II. Comparative analysis of serum cortisol level did not show statistically significant differences in patients who achieved seizure control upon treatment with tetracosactide versus the children without clinical response to tetracosactide. Mean cortisol level before the initiation of therapy in the group I was (309,5±131,2) nmol/l versus (300,8±130,5) nmol/l in the II group, After the third tetracosactide injection it was (1054,5±581,9) nmol/l versus (1267,8±591,3) nmol/l; after 10th injection – (245,0±86,5) nmol/l versus (245,8±191,3) nmol/, respectively (*p*>0,05), Mean adrenocorticotropic hormone level before the beginning of tetracosactide injections was (34,5±15,1) pg/ml versus (27,3±13,3) pg/ml, after the third tetracosactide injection – (8,3±4,9) pg/ml versus (8,5±8,6) pg/m; after 10th tetracosactide injection it was (15,1±4,2) pg/ml in the group I versus (14,3±7,9) pg/ml in the group II, respectively (*p*>0,05). ***Conclusion.*** Serum cortisol and adrenocorticotropic hormone level determination cannot be recommended to be used as prognostic factors for infantile spasm cessation in West syndrome during tetracosactide treatment.
Key words: West syndrome, tetracosactide treatment, epilepsy in children, cortisol, adrenocorticotropic hormone.
For reference: Gamirova RG, Farnosova ME. The features of West syndrome treatment with tetracosactide: the levels of cortisol and adrenocorticotropic hormone. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 49–53. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).49-53.

Введение. Синдром Веста (СВ) – это тяжелая эпилептическая энцефалопатия раннего детского возраста, которая характеризуется особым типом приступов – инфантильными спазмами (ИС), задержкой психомоторного развития и характерной электроэнцефалографической (ЭЭГ) картиной, известной как гипсаритмия [1].

Частота синдрома Веста составляет от 2 до 3,5 на 10 000 живорожденных детей с началом заболевания в течение первого года жизни у 90% больных. В большинстве случаев пиковый возраст манифестации инфантильных спазмов составляет от 3 до 7 мес; начало заболевания после 18 мес встречается редко, хотя в литературе имеются сообщения о случаях дебюта в 4 года [2].

Инфантильные спазмы обычно резистентны к традиционным противоэпилептическим средствам (ПЭС); адренокортикотропный гормон (АКТГ) является препаратом выбора при вышеназванных припадках во многих странах уже с 1958 г. [3]. Преимущества адренокортикотропного гормона по сравнению с другими противоэпилептическими средствами в быстром и полном купировании инфантильных спазмов продемонстрированы во многих обсервационных, а также проспективных контролируемых исследованиях [4]. До сих пор нет достаточных доказательств относительно точной оптимальной дозы АКТГ и продолжительности лечения, хотя согласно результатам проведенных клинических исследований предпочтительнее низкая доза и короткая продолжительность терапии (около 2 нед) [5].

Сравнительная эффективность адренокортикотропного гормона со стероидами при инфантильных спазмах также изучалась во многих контролируемых исследованиях [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. В Кокрейновском систематическом обзоре на большом клиническом материале представлены результаты метаанализа, свидетельствующие о преимуществах АКТГ по сравнению с кортикостероидами [13, 14].

Однако механизмы этой эффективности остаются до конца не изученными. Адренокортикотропный гормон способствует высвобождению стероидов надпочечников (глюкокортикоидов), и большинство эффектов АКТГ, влияющих на центральную нервную систему, связано с активацией глюкокортикоидных рецепторов. В данном случае это означает, что эффективность терапии АКТГ и кортикостероидами при лечении синдрома Веста должна быть одинакова, а эффект введения АКТГ должен напрямую влиять на уровень глюкокортикоидов в крови, и, следовательно, от степени подъема глюкокортикоидов в крови должен зависеть результат лечения, т.е. купирование припадков.

Однако существует гипотеза, что АКТГ имеет дополнительные прямые механизмы, которые способствуют более быстрому и полному купированию инфантильных спазмов у детей с синдромом Веста.

Целью нашего исследования была оценка сывороточного уровня кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) у детей с синдромом Веста на различных сроках лечения тетракозактидом как прогностического фактора купирования инфантильных спазмов в проспективном обсервационном исследовании.

Материал и методы. В исследование включили пациентов с диагнозом «синдром Веста» (31 человек), получавших лечение тетракозактидом (синтетический аналог АКТГ), со сроком наблюдения не менее 12 мес. Лечение проводили согласно инструкции к тетракозактиду: тетракозактид вводили по 0,25 мг (0,25 мл) в сут, в/м в один прием по следующей схеме: 3 инъекции ежедневно, далее по 1 инъекции через 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 дня. Таким образом, курс из 10 инъекций обычно завершался через 2,5–3 мес.

Всем пациентам до начала терапии были проведены: а) видео-ЭЭГ-мониторинг; б) магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга; в) общий анализ крови с лейкоцитарной формулой; г) общий анализ мочи; д) биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, глюкоза, общий белок, натрий, калий, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза).

Дети были осмотрены специалистами – педиатром, кардиологом, эндокринологом.

Уровень кортизола и АКТГ в сыворотке крови определялся у всех пациентов до начала терапии тетракозактидом и после 3-й и 10-й инъекций тетракозактида.

На основании полученных данных нами проведен сравнительный анализ уровня кортизола в сыворотке крови пациентов с синдромом Веста до начала лечения тетракозактидом и после 3-й и 10-й инъекций тетракозактида. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В группе из 31 человека, включенных в исследование, преобладали мальчики: 22 (71%) ребенка мужского пола, 9 (21%) – женского пола. Длительность заболевания детей с синдромом Веста составила не менее 12 мес. Дебют заболевания у 9 детей приходился на возраст до 6 мес жизни, у 11 детей – до 1 года, у 1 ребенка – после 1 года жизни *(табл. 1).*

Таблица 1

Характеристика детей с синдромом Веста, включенных в исследование

Признаки	Группа I, абс/*n* (%)	Группа II, абс/*n* (%)
Пол:		
мальчики	14/19 (74%)	8/12 (67%)
девочки	5/19 (26%)	4/12(33%)
Возраст начала синдрома Веста:		
от 3 до 5 мес 29 дней	6/19 (32%)	3/12 (25%)
от 6 до 11 мес 29 дней	12/19 (63%)	9/12 (75%)
старше 1 года	1/19 (5%)	0/12 (0%)

Симптоматический синдром Веста был диагностирован у 30 (97%) пациентов, криптогенный вариант синдрома Веста – у 1 (3%) пациента.

Все пациенты были разделены на две группы. В группу I вошли 19 детей с полным прекращением инфантильных спазмов в течение 14 дней после начала лечения тетракозактидом и их отсутствием в течение как минимум 6 мес от начала гормонального лечения.

В группу II было включено 12 детей, у которых инфантильные спазмы сохранялись в течение как минимум 6 мес от начала лечения тетракозактидом.

Все дети, включенные в исследование, были сравнимы по неврологическому статусу и тяжести заболевания *(табл. 2).*

Таблица 2

Характеристика неврологического статуса у детей, включенных в исследование

Характеристика неврологического статуса	Группа I, абс/*n* (%)	Группа II, абс/*n* (%)
Спастический тетрапарез	12/19 (63%)	7/12 (58%)
Спастический гемипарез	0/19 (0%)	1 /12(8%)
Дубль-атетоз	4/19 (21%)	2/12 (17%)
Диффузная мышечная гипотония	7/19 (37%)	4/12 (33%)
Микроцефалия	1/19 (5%)	1/12 (8%)
Задержка психомоторного развития	19/19 (100%)	11/12 (92%)

Сравнительный анализ полученных данных показал, что уровень кортизола в сыворотке крови после 3-й инъекции тетракозактида у пациентов с синдромом Веста значительно превышает уровни кортизола до начала лечения и после 10-й инъекции тетракозактида с достоверной разницей в группе I с купированными ИС (p=0,00077) и в группе II с сохраняющимися ИС (p=0,00001).

Уровень АКТГ в сыворотке крови у пациентов обеих групп после 3-й инъекции тетракозактида значительно снизился по сравнению с уровнем АКТГ до начала лечения и после 10-й инъекции тетракозактида с достоверной разницей в группе I (p=0,00002) и в группе II (p=0,00001) *(табл. 3).*

Проведенный нами сравнительный анализ уровня кортизола в сыворотке крови не показал статистически значимого различия у пациентов, у которых приступы купировались на фоне лечения тетракозактидом, и детьми без клинического ответа на гормональное лечение: средний уровень кортизола в сыворотке перед началом терапии тетракозактидом в группе I составлял (309,5±131,2) нмоль/л по сравнению с группой II – (300,8±130,5) нмоль/л, после 3-й инъекции тетракозактида сывороточный кортизол в группе I составил (1054,5±581,9) нмоль/л, в группе II составил (1267,8±591,3) нмоль/л, после 10-й инъекции тетракозактида сывороточный кортизол в группе I – (245,0±86,5) нмоль/л, в группе II – (245,8±191,3) нмоль/л (p>0,05).

Также мы не обнаружили достоверного различия между уровнем АКТГ в сыворотке крови у пациентов обеих групп: средний уровень АКТГ в сыворотке крови перед началом терапии тетракозактидом в группе I составлял (34,5±15,1) пг/мл по сравнению с группой II – (27,3±13,3) пг/мл, после 3-й инъекции тетракозактида сывороточный АКТГ в группе I со-

Таблица 3

Уровень сывороточных гормонов кортизола и АКТГ у пациентов I и II групп

Показатель	До лечения	После 3-й инъекции	p^*	После 10-й инъекции	p^*	p^{**}
I группа, кортизол, *нмоль/л*	309,5±131,2	1054,5±581,9	0,002	245,0±86,5	0,18	0,004
II группа, кортизол, *нмоль/л*	300,8±130,5	1267,8±591,3	0,0002	245,8±191,3	0,13	0,0002
I группа, АКТГ, *пг/мл*	34,5±15,1	8,3±4,9	0,0022	15,1±4,2	0,002	0,005
II группа, АКТГ, *пг/мл*	27,3±13,3	8,5±8,6	0,00018	14,3±7,9	0,0006	0,003

Примечание: p^* – разница между данными до лечения и по мере лечения; p^{**} – после 3-й и 10-й инъекций.

ставил (8,3±4,9) пг/мл, а в группе II – (8,5±8,6) пг/мл, после 10-й инъекции тетракозактида в группе I АКТГ составил (15,1±4,2) пг/мл, в группе II – (14,3±7,9) пг/мл (p>0,05).

Статистически достоверное различие между показателями уровня кортизола и АКТГ после 3-й инъекции тетракозактида в обеих группах в сравнении с уровнями кортизола и АКТГ до начала лечения и после 10-й инъекции тетракозактида доказывает значительное воздействие тетракозактида на синтез надпочечниками кортизола (превышение уровня кортизола после 3-й инъекции почти в 4 раза) и как следствие – подавление выработки собственного АКТГ (снижение уровня АКТГ после 3-й инъекции в 2,5–3 раза).

Отсутствие различий в уровне кортизола и АКТГ в сыворотке крови у больных с купированными инфантильными спазмами на фоне проводимого лечения тетракозактидом и сохраняющимися инфантильными спазмами косвенно может говорить о том, что существует дополнительный механизм действия АКТГ, который осуществляется не за счет действия кортикостероидов. И если бы механизм действия адренокортикотропного гормона ограничивался только стимуляцией выброса кортикостероидов, мы могли бы наблюдать зависимость уровня сывороточного кортизола от наличия или отсутствия у пациентов инфантильных спазмов.

Согласно литературным данным, адренокортикотропный гормон имеет не только прямое стимулирующее действие на синтез кортикостероидов надпочечниками, но и прямое действие на кору головного мозга через меланокортикорецепторы лимбической системы, что уменьшает продукцию кортикотропин-рилизинг-гормона [15, 16, 17].

Существуют экспериментальные работы, демонстрирующие, что АКТГ резко снижает экспрессию кортикотропин-рилизинг-гормона в нейронах миндалин без влияния на стероиды [18, 19], что может объяснить бо́льшую эффективность этого лекарственного средства при купировании инфантильных спазмов при синдроме Веста [20, 21].

Меланоцитостимулирующую активность синтетический аналог АКТГ – тетракозактид проявляет вследствие активирования перехода тирозина в меланин. Это объясняется схожестью последовательности N-концевого участка тетракозактида, состоящей из 13 аминокислот, с последовательностью аминокислот в α-меланоцитостимулирующем гормоне.

Эти комбинированные эффекты могут объяснить устойчивые клинические эффекты АКТГ в терапии ИС.

Выводы. Сравнительный анализ уровня кортизола и АКТГ в крови у пациентов с синдромом Веста до лечения и на различных сроках лечения синтетическим аналогом АКТГ – тетракозактидом показал, что купирование инфантильных спазмов не связано с изменениями показателей этих гормонов в сыворотке. И, соответственно, определение уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови при лечении тетракозактидом не может быть использовано в качестве прогностического фактора для купирования эпилептических спазмов при синдроме Веста.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. Report of the ILEA Commission on Classification and Terminology, 2005–2009 / A. Berg, S. Berkovic, M. Brodie [et al.] // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P.676–685.
2. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents / J.W. Wheless, P.A. Gibson, K.L. Rosbeck [et al.] // BMC Pediatrics. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P.108.
3. *Sorel, L.* A propos de 21 cas d'hypsarythmie de Gibbs. Son Traitement spectaculaire par l'ACTH / L. Sorel, H. Dusaucy-Bayloye // Acta Neurol. Psychiatr. Belg. – 1958. – Vol. 58. – P.130–141.
4. *Фарносова, М.Е.* Сравнительный анализ результатов терапии синдрома Веста тетракозактидом и другими антиэпилептическими препаратами / М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – № 3. – С.44–51.
5. Infantile spasms: a U.S. consensus report / J.M. Pellock, R.A. Hrachovy, S. Shinnar [et al.] // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, № 10. – P.2175–2189.
6. *Mikati, M.* Medical treatment of patients with infantile spasms / M. Mikati, G. Lepejian, G. Holmes // Clin. Neuropharmaco (March/April). – 2002. – Vol. 25, № 2. – P.61–70.
7. West syndrome and other infantile encephalopathies – Indian hospital experience / V. Kalra, S. Gulati, R. Pandey [et al.] // Brain and Development. – 2002. – Vol. 24, № 2. – P.130–139.
8. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms; a prospective, randomized, blinded study / T.Z. Baram, W.G. Mitchell, A. Tournay [et al.] // Pediatrics. – 1996. – Vol. 97, № 3. – P.375–379.
9. Low dose alternate-day corticotropin therapy in the treatment of childhood seizures / J.M. Dooley, P.R. Camfield, K.J. Goulden [et al.] // American Journal of Diseases of Children. – 1989. – Vol. 143, № 11. – P.1263–1265.
10. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms / R.A. Hrachovy, J.D. Frost Jr., P. Kellaway [et al.] // The Journal of pediatrics. – 1983. – Vol. 103, № 4. – P.641–645.
11. A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms / R.A. Hrachovy, J.D. Frost Jr., P. Kellaway [et al.] // Epilepsia. – 1980. – Vol. 21, № 6. – P.631–636.
12. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort / K.G. Knupp, J. Coryell, K.C. Nickels [et al.] // Annals of Neurology. – 2016. – Vol. 79, № 3. – P.475–484.

13. *Hancock, E.C.* Treatment of infantile spasms / E.C. Hancock, J.P. Osborne, S.W. Edwards // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 5, № 6. – Art. CD001770.
14. *Ziganshina, L.E.* Gabapentin monotherapy for epilepsy / L.E. Ziganshina, R. Gamirova, T. Abakumova // Cochrane Database of Syst. Rev. – 2017. – № 6. – Art. CD012710.
15. *Brunson, K.L.* ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability / K.L. Brunson, S. Avishai-Eliner, T.Z. Baram // International review of neurobiology. – 2002. – Vol. 49. – P.185–197.
16. ACTH acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin releasing hormone gene expression / K.L. Brunson, N. Khan, M. Eghbal-Ahmadi [et al.] // Annals of Neurology. – 2001. – Vol. 49, № 3. – P.304–312.
17. *Jaseja, H.A.* Plausible explanation for superiority of adrenocortico-trophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome) / H.A. Jaseja // Medical Hypotheses. – 2006. – Vol. 67, № 4. – P.721–724.
18. *Baram, T.* Corticotropin-releasing hormone is a rapid and potent convulsant in the infant rat / T. Baram, L. Schultz // Brain research. Developmental brain research. – 1991. – Vol. 61, № 1. – P.97.
19. *Pranzatelli, M.R.* On the molecular mechanism of adrenocorticotrophic hormone in the CNS: Neurotransmitters and receptors / M.R. Pranzatelli // Experimental neurology. – 1994. – Vol. 125, № 1. – P.142–161.
20. *Shumiloff, N.A.* Adrenocorticotropic hormone for the treatment of West syndrome in children / N.A. Shumiloff, W.M. Lam, K.B. Manasco // Annals of Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 47, № 5. – P.744–754.
21. *Nelson, G.R.* Management of infantile spasms / G.R. Nelson // Translational Pediatrics. – 2015. – Vol. 4, № 4. – P.260.

REFERENCES

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. Report of the ILEA Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia. 2010; 51 (4): 676–685. DOI: 10.1111 / j.1528-1167.2010.02522.x
2. Wheless JW, Gibson PA, Rosbeck KL, Hardin M, O'Dell C, Whittemore V, Pellock JM. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. BMC Pediatrics. 2012; 12: 108. DOI: 10.1186/1471-2431-12-108.
3. Sorel L, Dusaucy-Bayloye H. A propos de 21 cas d'hypsarythmie de Gibbs. Son Traitement spectaculaire par l'ACTH. Acta Neurol Belg. 1958; 58: 130–141. PMID: 13532578.
4. Farnosova ME, Gamirova RG. Sravnitel'nyj analiz rezul'tatov terapii sindroma Vesta tetrakozaktidom i drugimi antiepilepticheskimi preparatami [Comparative analysis of therapy outcomes in patients with West syndrome receiving tetracosactide and other antiepileptic drugs]. Russkij zhurnal detskoj nevrologii [Russian Journal of Child Neurology]. 2017; 3: 44-51. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-44-50.
5. Pellock JM, Hrachovy RA, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, Gaillard WD, Gibson PA, Holmes GL, Nordli DR, O'Dell C, Shields WD, Trevathan E, Wheless JW. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia. 2010; 51: 2175–2189. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x.
6. Mikati M, Lepejian G, Holmes G. Medical treatment of patients with infantile spasms. Clin Neuropharmaco (March/April). 2002; 25 (2): 61–70. DOI: 10.1097/00002826-200203000-00001.
7. Kalra V, Gulati S, Pandey RM, Menon S. West syndrome and other infantile encephalopathies – Indian hospital experience. Brain Dev Nov. 2001; 23 (7): 593–602. DOI: 10.1016/S0387-7604(01)00288-1.
8. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC III, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms; a prospective, randomized, blinded study. Pediatrics. 1996; 97 (3): 375–379. PMID: 8604274.
9. Dooley JM, Camfield PR, Goulden KJ, Macken SR. Low dose alternate-day corticotropin therapy in the treatment of childhood seizures. American Journal of Diseases of Children. 1989; 143 (11): 1263–1265. DOI: 10.1001/archpedi.1989.02150230021013.
10. Hrachovy RA, Frost JD, Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. J Pediatr. 1983; 103: 641–645. DOI: 10.1016/S0022-3476(83)80606-4.
11. Hrachovy RA, Frost JD, Jr, Kellaway P, Zion T. A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms. Epilepsia. 1980; 21: 631–636. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1980.tb04316.x.
12. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, Ryan N, Leister E, Loddenkemper T, Grinspan Z, Hartman AL, Kossoff EH, Gaillard WD, Mytinger JR, Joshi S, Shellhaas RA, Sullivan J, Dlugos D, Hamikawa L, Berg AT, Millichap J, Nordli DR, Jr, Wirrell E, the Pediatric Epilepsy Research Consortium. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. Ann Neurol. 2016; 79 (3): 475– 484. DOI: 10.1002/ana.24594.
13. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 5 (6): CD001770. DOI: 1002/14651858.CD001770.pub3.
14. Ziganshina LE, Gamirova RG, Abakumova TR. Gabapentin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 6: CD012710. DOI: 10.1002/14651858.CD012710.
15. Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TZ. ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. Int Rev Neurobiol. 2002; 49: 185-197. DOI: 10.1016/S0074-7742(02)49013-7.
16. Brunson KL, Khan N, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. ACTH acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin releasing hormone gene expression. Ann Neurol. 2001; 49: 304–312. DOI: 10.1002/ana.66.
17. Jaseja H. A plausible explanation for superiority of adrenocortico-trophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome). Med Hypotheses. 2006; 67 (4): 721-724. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.04.039.
18. Baram T, Schultz L. Corticotropin-releasing hormone is a rapid and potent convulsant in the infant rat. Dev Brain Res. 1991; 61: 97–101. PMID: 1914160.
19. Pranzatelli MR. On the molecular mechanism of adrenocorticotrophic hormone in the CNS: Neurotransmitters and receptors. Exp Neurol. 1994; 125: 142–161. DOI: 10.1006/exnr.1994.1018.
20. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotropic hormone for the treatment of West Syndrome in children. Ann Pharmacother. 2013; 47 (5): 744-754. DOI: 10.1345/aph.1R535.
21. Nelson GR. Management of infantile spasms. Translational Pediatrics. 2015; 4 (4): 260-270. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.

© Т.В. Дёмин, Д.Л. Нефедьева, М.Ю. Володюхин, Д.Р. Хасанова, Э.М. Мухарлямова, 2019
УДК 616.831-005.4-085.273.55-037 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).54-60

ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ПОМОЩЬЮ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ШКАЛ

ДЁМИН ТИМУР ВИКТОРОВИЧ*, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0029-8113; зав. неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а, тел. +7(917)244-41-77, e-mail: tdiemin@gmail.com*
НЕФЕДЬЕВА ДАРЬЯ ЛЕОНИДОВНА*, канд. мед. наук, зав. отделением восстановительного лечения и развития ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ»; ассистент кафедры реабилитологии и спортивной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140, тел. +7(843)229-06-31, e-mail: DLN-2006@yandex.ru*
ВОЛОДЮХИН МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ*, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8245-1996; канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а, тел. +7(843)291-10-88, e-mail: voloduckin@mail.ru*
ХАСАНОВА ДИНА РУСТЕМОВНА*, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8825-2346; докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(843)291-10-88, e-mail: dhasanova@mail.ru*
МУХАРЛЯМОВА ЭЛЬВИРА МАРАТОВНА*, аналитик организационно-аналитического отдела ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а, тел. +7(843)291-10-88, e-mail: rcssz@mail.ru*

Реферат. ***Цель исследования*** – оценить валидность шкал для прогнозирования эффективности и безопасности тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. ***Материал и методы.*** Используя данные регистра инсульта Республики Татарстан, оценили ценность шкал DRAGON, SEDAN, GRASPS и ПРЕВИЗ для прогнозирования исходов и прогнозирования развития симптомной геморрагической трансформации у пациентов с инфарктом мозга после тромболитической терапии. В ретроспективное исследование было включено 192 пациента с ишемическим инсультом средней и тяжелой степени тяжести, которым была проведена тромболитическая терапия. Была выполнена оценка по указанным шкалам на момент поступления пациентов в стационар. Эффективность лечения определялась по модифицированной шкале Рэнкина после инфаркта мозга к 30-му дню; кроме этого, учитывали факт развития симптомной геморрагической трансформации, ассоциированной с реперфузионной терапией. Математическая обработка проводилась методом вариационной статистики. ***Результаты и их обсуждение.*** В нашем исследовании были подтверждены данные о прогностической ценности шкалы DRAGON [оценка по этой шкале достоверно коррелируют с исходами к 30-му дню по модифицированной шкале Рэнкина (r=0,42; *p*<0,001)], шкалы SEDAN [оценка по этой шкале достоверно коррелирует с развитием симптомной геморрагической трансформации (r=0,53; *p*<0,001) и с исходами к 30-му дню по модифицированной шкале Рэнкина (r=0,82; *p*<0,001)], а также шкалы ПРЕВИЗ [оценка по этой шкале достоверно коррелирует с исходами к 30-му дню по модифицированной шкале Рэнкина (r=0,57; *p*<0,001)]. Корреляции между шкалой GRASPS и развитием симптомной геморрагической трансформации не выявлено. ***Выводы.*** Прогностическая ценность простых в использовании шкал DRAGON, SEDAN и ПРЕВИЗ, подтвержденная в нашем исследовании, позволяет предложить их применение в рутинной практике работы врачей сосудистых центров при принятии решения о проведение реперфузионной терапии.
Ключевые слова: инсульт, тромболитическая терапия, исходы, прогноз.
Для ссылки: Оценка риска неблагоприятного исхода после тромболитической терапии ишемического инсульта с помощью прогностических шкал / Т.В. Дёмин, Д.Л. Нефедьева, М.Ю. Володюхин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.54–60. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).54-60.

ADVERSE OUTCOME RISK ASSESSMENT AFTER THROMBOLYSIS FOR ISCHEMIC STROKE USING PROGNOSTIC SCORE

DEOMIN TIMUR V.*, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0029-8113; Head of the Department of neurology for stroke patients of Interregional Clinical Diagnostic Center, Russia, 420101, Kazan, Karbyshev str., 12a, e-mail: tdiemin@gmail.com*
NEFEDYEVA DARIA L.*, C. Med. Sci., Head of the Department of rehabilitation of Children's Republic Clinical Hospital; assistant of professor of the Department of rehabilitation and sports medicine of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420138, Kazan, Orenburgsky tract str., 140, tel. +7(843)229-06-31, e-mail: DLN-2006@yandex.ru*
VOLODYUKHIN MIKHAIL YU.*, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8245-1996; C. Med. Sci., Head of the Department of radiologic surgery, diagnosis and treatment of Interregional Clinical Diagnostic Center, Russia, 420101, Kazan, Karbyshev str., 12a, tel. +7(843)291-10-88, e-mail: voloduckin@mail.ru*
KHASANOVA DINA R.*, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8825-2346; D. Med. Sci., professor of the Department of neurology and neurosurgery of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(843)291-10-88, e-mail: dhasanova@mail.ru*
MUKHARLYAMOVA ELVIRA M.*, analyst, management and analysis unit of Interregional Clinical Diagnostic Center, Russia, 420101, Kazan, Karbyshev str., 12a, tel. +7(843)291-10-88, e-mail: rcssz@mail.ru*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the study was to assess the validity of the scores for predicting the efficacy and safety of thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. ***Material and methods.*** Evaluation of DRAGON, SEDAN, GRASPS and PREVIZ scores efficiency for prediction of the outcomes and symptomatic hemorrhagic transformation after thrombolysis was performed using the data from the stroke register of the Tatarstan Republic. The retrospective

study included 192 patients with moderate and severe ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. Assessment was performed according to the specified score at the time of admission to the hospital. The efficiency of treatment was determined by modified Rankin scale on the 30th day after stroke episode. We considered development of symptomatic hemorrhagic transformation associated with reperfusion therapy. Mathematical processing was carried out using variation statistical methods. ***Results and discussion.*** Our study confirms prognostic value of DRAGON score [estimates significantly correlated with the outcomes on the 30th day according to modified Rankin scale (r=0,42; *p*<0,001)], as well as of SEDAN score [this scale significantly correlated with the development of symptomatic hemorrhagic transformation (r=0,53; *p*<0,001) and with the outcomes after 30 days according to modified Rankin scale (r=0,82; *p*<0,001)], as well as PREVIZ score [the score of this scale significantly correlated with the outcomes on day 30 according to the modified Rankin scale (r=0,57; *p*<0,001)]. No correlation was found between the GRASPS score and the development of symptomatic hemorrhagic transformation. ***Conclusion.*** The predictive value of the easy-to-use DRAGON, SEDAN and PREVIZ scales, confirmed in our study, allows suggesting their use in the routine practice of the doctors of the vascular centers in deciding whether to conduct reperfusion therapy.
Key words: stroke, thrombolysis, outcome, prognosis.
For reference: Deomin TV, Nefedyeva DL, Volodukhin MYu, Khasanova DR, Mukharlyamova EM. Adverse outcome risk assessment after thrombolysis for ischemic stroke using prognostic score. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 54–60. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).54-60.

Введение. Эффективность внутривенной тромболитической терапии (ВВ ТЛТ) при ишемическом инсульте неоднократно доказана в многоцентровых клинических исследованиях и включена в руководства лечения больных большинства стран мира. Но низкая частота проведения тромболизиса при инфаркте до настоящего времени остается актуальной проблемой. Среднее значение этого показателя в сосудистых центрах Российской Федерации достигает 3,3% [1]. При этом в некоторых сосудистых центрах этот показатель выше в два раза. В сосудистых центрах Республики Татарстан частота ВВ ТЛТ в 2017 г. составила 5% (от 3,7 до 8%) [2]. Наряду с объективными причинами (такими, как поздняя доставка в стационар, наличие противопоказаний) низкая частота проведения тромболизиса связана с субъективными и психологическими факторами (неопределенность врача при принятии решения) [3, 4]. Маркером значимости субъективных причин является несоответствие между долей пациентов, доставленных в период терапевтического окна, и частотой проведения ВВ ТЛТ. Такое несоответствие выявляется при анализе данных регистра инсульта во многих странах [1, 4]. Эта проблема актуальна и для некоторых сосудистых центров Республики Татарстан [2]. По мнению ряда авторов, причинами неопределенности врача при проведении ВВ ТЛТ являются переоценка рисков развития осложнений, затруднения при оценке исходов инсульта [3, 5, 6]. Использование прогностических шкал, компьютеризированных систем поддержки принятия решения позволяет уменьшить значение субъективных влияний при принятии решения о проведении тромболизиса [7, 8].

Разработано множество прогностических шкал, применяемых для оценки исходов острых нарушений мозгового кровообращения: шкала ABCD2 для транзиторных ишемических атак, шкала ICH SCORE для внутримозговых кровоизлияний, mSOAR, ASTRAL и др. для ишемического инсульта. Разработаны инструменты для оценки исходов и прогнозирования осложнений при проведении ВВ ТЛТ – шкалы DRAGON, SEDAN, SITS, SPAN-100, GRASPS [9], в том числе и компьютерные программы для мобильных устройств Stroke-TPI [10]. Среди этих шкал наибольшей валидностью и достоверностью обладают шкала DRAGON и шкала SEDAN [11].

Шкала DRAGON была разработана в для прогнозирования исходов ВВ ТЛТ у больных с ишемическим инсультом на основании анализа и статистической обработки данных 1319 пациентов, получавших лечение в клинике Университета Хельсинки [12]. Суммарный балл (от 0 до 10) по этой шкале складывается из оцененных в баллах шести факторов: симптом гиперденсивности средней мозговой артерии/ранних признаков ишемии [(hyper)**D**ense cerebral artery sign/early infarct signs] по данным рентгеновской компьютерной томографии, выраженности функциональных нарушений до развития инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (мшР) (prestroke modified **R**ankin Scale), возраста (**A**ge), уровня гликемии на момент поступления (**G**lucose level at baseline), длительности временного интервала от начала заболевания до введения фибринолитика (**O**nset-to-treatment time) и значения по шкале инсульта NIH на момент поступления (baseline **N**IH) *(табл. 1)*.

Использование данного прогностического инструмента позволяет, по мнению разработчиков, предсказать с большой долей вероятности выраженность неврологических нарушений через 3 мес после проведения ВВ ТЛТ у пациентов с инфарктом мозга. Пропорции пациентов с хорошим исходом (оценка по мшР 0–2) составили 96%, 88%, 74% и 0% для 0–1, 2, 3 и 8–10 баллов по шкале DRAGON соответственно. Пропорции пациентов с плохим исходом через 3 мес (мшР 5–6) составили 0%, 2%, 5%, 70% и 100% для 0–1, 2, 3, 8 и 9–10 баллов по шкале DRAGON соответственно *(табл. 2)* [12].

Шкала SEDAN была разработана для прогнозирования развития симптомной геморрагической трансформации (СГТ) у пациентов с ишемическим инсультом после ВВ ТЛТ на основании анализа и статистической обработки данных 974 пациентов, получавших лечение в клинике Университета Хельсинки [13]. Суммарный балл (от 0 до 6) по этой шкале складывается из оцененных в баллах пяти факторов: исходного уровня гликемии (**S**ugar), ранних признаков ишемии (**E**arly infarct signs) по данным рентгеновской компьютерной томографии, симптома гиперденсивности средней мозговой артерии [(hyper) **D**ense cerebral artery sign], возраста (**A**ge) и значения по шкале инсульта NIH на момент поступления (baseline **N**IH) *(табл. 3)*.

Таблица 1

Шкала DRAGON (от 0 до 10 баллов) для предикации 3-месячных исходов после проведения тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом

Признак	Баллы
Гиперденсивность мозговой артерии или ранние КТ-признаки ишемии на момент поступления (**D**ense):	
нет	0
один из двух	1
оба	2
Функциональные нарушения до развития текущего инсульта по мшР > 1 (m**R**S):	
нет	0
да	1
Возраст (**A**ge):	
<65 лет	0
65–79 лет	1
80 лет и старше	2
Гликемия на момент поступления (**G**lucose):	
≤8 ммоль/л	0
>8 ммоль/л	1
Время от начала заболевания до начала лечения (**O**nset to treatment time):	
≤90 мин	0
>90 мин	1
Количество баллов по шкале инсульта **N**IH на момент поступления:	
0–4	0
5–9	1
10–15	2
>15	3

Таблица 2

Прогностические показатели 3-месячных исходов по шкале DRAGON

DRAGON, *баллы*	Доля «хороших» исходов (мшР 0–2), %	Доля «плохих» исходов (мшР 5–6), %
0–1	96	0
2	88	2
3	74	5
4	55	10
5	45	16
6	25	31
7	13	56
8	0	70
9–10	0	100

Абсолютный риск развития СГТ составил 1,4%, 2,9%, 8,5%, 12,2%, 21,7% и 33,3% для 0, 1, 2, 3, 4 и 5 баллов по шкале SEDAN соответственно *(табл. 4)* [13].

Таблица 3

Шкала SEDAN (от 0 до 6 баллов) для оценки риска развития симптомных геморрагических трансформаций после проведения тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом

Признак	Баллы
Гликемия на момент поступления (**S**ugar):	
≤8 ммоль/л	0
8,1–12 ммоль/л	1
>12 ммоль/л	2
Ранние КТ-признаки ишемии по данным КТ на момент поступления (**E**arly):	
нет	0
да	1
Гиперденсивность мозговой артерии на момент поступления (**D**ense):	
нет	0
да	1
Возраст (**A**ge):	
≤75 лет	0
>75 лет	1
Количество баллов по шкале инсульта **N**IH на момент поступления:	
0–9	0
≥10	1

Таблица 4

Частота развития симптомных геморрагических трансформаций по шкале SEDAN

SEDAN, *баллы*	Частота симптомных геморрагических трансформаций, %
0	1,6
1	3,3
2	5,4
3	8,8
4	12,3
≥5	16,9

В 2015 г. сотрудниками ГАУЗ МКДЦ для предикации исходов селективных методов реканализации при острой окклюзии средней мозговой артерии была разработана шкала ПРЕВИЗ (**ПР**огностич**Е**ская клинико-**ВИЗ**уализационная шкала) [14]. Суммарный балл ПРЕВИЗ (от 0 до 4) складывается из оцененных в баллах трех факторов: значение по шкале инсульта NIH на момент поступления, возраста пациента, объема очага ишемии по шкале DWI-ASPECT на момент поступления. Пропорции пациентов с хорошим исходом через 3 мес (мшР 0–2) составили 100%, 83% и 75% для 0, 1 и 2 баллов по шкале ПРЕВИЗ соответственно *(табл. 5)*.

Пропорции пациентов с плохим исходом через 3 мес (мшР 5–6) составили 92% и 50% для 4 и 3 баллов по шкале ПРЕВИЗ соответственно *(табл. 6)* [14].

Таблица 5

Шкала ПРЕВИЗ (от 0 до 4 баллов) для оценки вероятности благоприятного исхода применения внутриартериальных методов реперфузионной терапии при острой окклюзии средней мозговой артерии

Признак	Баллы
Количество баллов по шкале инсульта NIH на момент поступления:	
<15	0
≥15	2
Возраст:	
<70 лет	0
≥70 лет	1
Объем очага ишемии по шкале DWI-ASPECT:	
10–8 баллов	0
7–5 баллов	1

Таблица 6

Частота благоприятного исхода по шкале ПРЕВИЗ

ПРЕВИЗ, *баллы*	Доля пациентов с благоприятным исходом (мшР 0–2), %
0	100
1	83
2	75
3	50
4	8

Позднее данная шкала была апробирована в нашей клинике для оценки прогноза исхода внутривенных реперфузионных методов лечения при инсульте каротидной локализации.

Шкала GRASPS была разработана для прогнозирования развития СГТ у пациентов с ишемическим инсультом в течение 36 ч после проведения ВВ ТЛТ на основании анализа и статистической обработки данных 10242 пациентов, получавших лечение в 988 клиниках США [15]. Суммарный балл (от 45 до 101) по этой шкале складывается из оцененных в баллах шести факторов: исходного уровня гликемии (**G**lucose), этнической принадлежности пациента (**R**ace) – выходцы из стран Юго-Восточного региона более склонны к развитию ГТ, возраста (**A**ge), пола (**S**ex), уровня исходного систолического артериального давления (systolic blood **P**ressure) и значения по шкале инсульта NIH на момент поступления (stroke **S**everity) *(табл. 7)*.

Таблица 7

Шкала GRASPS (45 до 101 балла) для прогнозирования риска развития симптомной геморрагической трансформации в течение 36 ч после внутривенного тромболизиса

Признак	Баллы
Гликемия на момент поступления (**G**lucose):	
<5,5ммоль/л	2
>8,2 ммоль/л	6
5,5–8,2 ммоль/л	8
Этническая принадлежность (**R**ace):	
дальневосточная раса	9
другая раса	0

Окончание табл. 7

Признак	Баллы
Возраст (**A**ge):	
≤60 лет	8
61–70 лет	11
71–80 лет	15
> 80 лет	17
Пол (**S**ex):	
мужской	4
женский	0
Систолическое АД на момент поступления (**P**ressure):	
<120 мм рт.ст.	10
120–149 мм рт.ст.	14
150–179 мм рт.ст.	18
≥180 мм рт.ст.	21
Баллы по шкале инсульта NIH на момент поступления (**S**everity):	
0–5	25
6–10	27
11–15	34
16–20	40
>20	42

У пациентов, набравших более 98 баллов по шкале GRASPS, риск развития СГТ превышает 30%. Если количество баллов менее 74, то риск развития СГТ не превышает 5% *(табл. 8)*.

Таблица 8

Риск развития симптомной геморрагической трансформации по шкале GRASPS

GRASPS, *баллы*	Риск развития СГТ, %
45–73	1–5
74–82	6–10
83–87	10–15
88–92	15–20
93–95	20–25
96–98	25–30
≥99	>30

Для оценки прогностической ценности описанных шкал в когорте пациентов, пролеченных в сосудистых центрах Республики Татарстан, нами был проведен ретроспективный анализ данных регистра инсульта.

Материал и методы. Критериями отбора являлись: диагноз «ишемический инсульт» любой локализации, факт проведения ВВ ТЛТ препаратом альтеплаза в дозе 0,9 мг/кг, возраст пациента от 18 до 80 лет. Критериями исключения являлись: инсульт легкой степени тяжести (NIHSS < 8 баллов), факт проведения внутриартериальных рентгенохирургических вмешательств.

Влияние развития геморрагических трансформаций на исходы после проведения ВВ ТЛТ оценивалось на основании критериев ECASS: симптомными являются любые кровоизлияния, сопровождающиеся увеличением балла по шкале NIHSS на ≥4 балла, либо любое кровоизлияние, закончившееся смертью пациента [16].

Эффективность лечения и исходы оценивались по мшР на 30-й день после инсульта.

Для математической обработки использовался метод вариационной статистики, принятый для определения достоверности полученных результатов в медицинских исследованиях с использованием программы MS Excel (Microsoft) и оригинальной программы STRINF (регистрационный № 2010617487). Для исследования связи между значениями изучаемых признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

По данным регистра инсульта Республики Татарстан, проведен ретроспективный анализ применения ВВ ТЛТ за период с января 2010 г. по октябрь 2017 г. В исследование были случайным образом отобраны 215 пациентов с ишемическим инсультом, которым был выполнен внутривенный тромболизис. Из анализа были исключены 23 пациента: 15 пациентов в связи с отсутствием полного объема информации, 3 пациента в связи с развитием повторного инсульта, 3 пациента в связи с проведением операции каротидной эндартерэктомии в течение 3 нед после инсульта, 1 пациент в связи с развитием фатального коронарного события в течение 4 нед после инсульта, 1 пациент в связи с развитием острой абдоминальной патологии, потребовавшей срочного хирургического вмешательства через 1 мес после инсульта. Таким образом, когорта пациентов состояла из 192 пациентов. Из них у 155 пациентов был каротидный инсульт, у 37 – в вертебробазилярном бассейне.

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов варьировал от 31 до 80 лет (в среднем составил 63 года), доля пациентов в возрасте младше 45 лет составила 11,4%, доля пациентов старше 75 лет – 5,7%. В исследуемую группу вошли 94 мужчины и 98 женщин. Неврологический дефицит при поступлении по шкале NIHSS в среднем составил 16 баллов (от 8 до 24 баллов). Данные о состоянии пациентов на момент поступления представлены в *табл. 9*.

ВВ ТЛТ всем пациентам проводилась в соответствии с «Клиническими рекомендациями по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте». Всем пациентам проводилась базисная терапия инсульта и реабилитационные мероприятия в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» [17] и «Стандартом специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» [18].

Летальность в исследуемой группе составила 6,45%. Исходы к 30-му дню от начала заболевания представлены в *табл. 10*.

Частота развития СГТ в исследуемой группе составила 5,33%. Исходы к 30-му дню после проведения ВВ ТЛТ коррелировали с фактом развития СГТ (r=0,39; p<0,01).

Для всех пациентов (n=192) была выполнена оценка по шкалам DRAGON, GRASPS и SEDAN. Средние значения результатов оценки по этим шкалам составили 4±1,29, 73,34±7,66 и 0,38±0,73 соответственно. Для пациентов с инсультом каротидной локализации была проведена дополнительная оценка по шкале ПРЕВИЗ. Среднее значение по этой шкале в группе (n=155) составило 1,9±1,15.

Таблица 9

Демографические и клинические данные пациентов на момент поступления

Демографические данные		
Возраст, среднее значение и стандартное отклонение	63	±10,94
Женщины, количество, % от общего числа	98	51,04%
Мужчины, количество, % от общего числа	94	48,95%
Анамнестические данные (предшествующие инсульту заболевания) количество пациентов, % от общего числа		
Гипертоническая болезнь	125	65,16%
Сахарный диабет	27	14,19%
Фибрилляция предсердий	52	27,10%
Состояние при поступлении (средние значения и стандартное отклонение)		
АД систолическое	155,28	±25,40
АД диастолическое	85,68	±12,07
Гликемия	7	±1,76
NIHSS	17	±4,50
Время от начала заболевания до начала терапии	164	±22,34
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST (количество пациентов, % от общего числа)		
Атеротромботический	93	59,85
Кардиоэмболический	47	30,28
Лакунарный	1	0,7
Неизвестной этиологии	14	9,15

Таблица 10

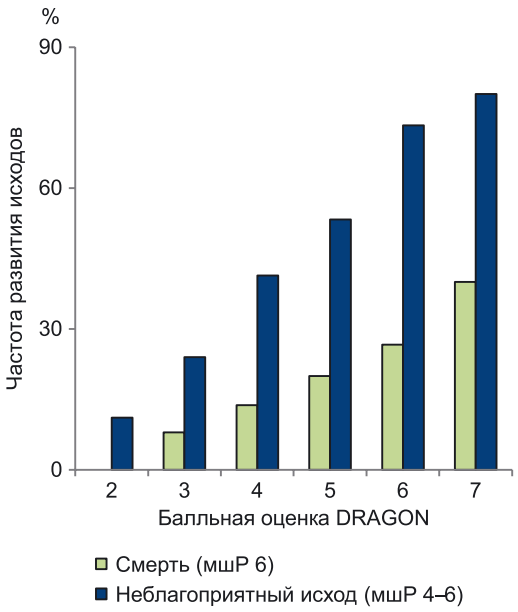
Исходы у пациентов на 30-й день

Исходы	Пациенты	
	Абс. число	%
Минимальные ограничения (мшР 0–1)	54	34,84
Незначительные ограничения (мшР 2–3)	52	33,55
Грубая инвалидизация (мшР 4–5)	39	25,16
Летальный исход	10	6,45

Максимальное значение по шкале DRAGON в исследуемой группе составило 7 баллов, минимальное – 2. У пациентов с баллами по шкале DRAGON 7, 6, 5, 4, 3 и 2 летальность составила соответственно 28,5, 26,6, 20,0, 13,7, 8,0 и 0%. Частота развития грубой инвалидизации (мшР 4–5) у пациентов с баллами по шкале DRAGON 7, 6, 5, 4, 3 и 2 составила соответственно 40,0, 46,7, 33,3, 27,6, 16,0 и 11,1%. Оценка по шкале DRAGON достоверно коррелируют с исходами у пациентов с инсультами к 30-му дню по мшР (r=0,42; p<0,001) *(рисунок)*.

Максимальное значение по шкале GRASPS в исследуемой группе составило 83 балла, минимальное – 51. Корреляции между шкалой GRASPS и развитием СГТ в исследуемой группе не получено.

Максимальное значение по шкале SEDAN в исследуемой группе составило 3 балла, минимальное – 0. У пациентов с баллами 3, 2, 1 и 0 по шкале SEDAN частота развития СГТ составила соответственно 66,6, 0, 6,2 и 0%. Результаты оценки по шкале SEDAN



Частота развития летальных исходов и неблагоприятных исходов после проведения тромболизиса у больных с инфарктом мозга в зависимости от балльной оценки по шкале DRAGON

коррелировали с развитием СГТ (r=0,53; *p*<0,001) и с исходами к 30-му дню по мшР (r=0,82; *p*<0,001).

Максимальное значение по шкале ПРЕВИЗ в подгруппе пациентов с каротидными инсультами составило 4 балла, минимальное – 0. У пациентов с баллами 4, 3, 2, 1 и 0 по шкале ПРЕВИЗ частота благоприятных исходов составила соответственно 0, 15,0, 36,3, 50,0 и 75,0%. Выявлена достоверная корреляция между степенью функционального исхода по мшР на 30-е сут от начала заболевания и балльной оценкой по шкале ПРЕВИЗ (r=0,57; *p*<0,001).

Таким образом, в нашем исследовании получены данные о прогностической ценности шкал DRAGON и SEDAN при проведении ВВ ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом.

Вероятными причинами отсутствия корреляции частоты развития СГТ и оценкой по шкале GRASPS являются ограничения, связанные с составом исследуемой когорты пациентов. Во-первых, это этническая гомогенность (отсутствие представителей дальневосточной расы). Во-вторых, возрастная гомогенность (доля пациентов старше 75 лет составила всего 5,7%, пациентов старше 80 лет не было).

Отсутствие пациентов с оценкой по шкале SEDAN более 3 баллов в исследовании и, как следствие, низкое значение среднего балла по этой шкале (0,38±0,73) являются наиболее вероятной причиной многократного отклонения (в 7,5 раза) частоты развития СГТ в нашем исследовании по сравнению с данными, полученными авторами этой шкалы (66,6 и 8,8% соответственно).

Выводы. В нашем исследовании подтверждена прогностическая ценность шкал DRAGON, SEDAN. Эти шкалы просты, данные по оцениваемым факторам доступны в любом сосудистом центре на момент поступления пациента с инсультом: выраженность неврологического дефицита по шкале инсульта NIH, результаты компьютерной томографии, уровень гликемии, демографические и временные показатели. Можно рекомендовать применение шкал DRAGON, SEDAN при принятии решения о проведения ВВ ТЛТ в рутинной практике сосудистых центров. Шкала ПРЕВИЗ, прогностическая ценность которой также подтверждена в нашем исследовании, может быть рекомендована для работы в сосудистых центрах, имеющих возможность проведения при поступлении пациентов магнитно-резонансной томографии головного мозга.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 1. – С.4–10.
2. Эффективность тромболитической терапии инфаркта мозга на основе регистра инсульта Республики Татарстан / Д.Р. Хасанова, Т.В. Дёмин, Д.Л. Нефедьева [и др.] // Нервные болезни. – 2012. – № 2. – С.15–20.
3. *Eissa, A.* Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke / A. Eissa, I. Krass, B.V. Bajorek // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Т. 37, № 4. – С.399–409.
4. Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE) / M. Dirks [et al.] // Int. J. Stroke. – 2007. – Т. 2, № 2. – P.151–159.
5. How can we improve stroke thrombolysis rates? A review of health system factors and approaches associated with thrombolysis administration rates in acute stroke care / C.L. Paul [et al.] // Implement. Sci. BioMed. Central. – 2015. – Т. 11, № 1. – P.51.
6. Development and validation of a simplified Stroke – Thrombolytic Predictive Instrument / D.M. Kent [и др.] // Neurology. – 2015. – Т. 85. – P.942–949.
7. *Haynes, R.B.* Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: Methods of a decision-maker-researcher partnership systematic review / R.B. Haynes, N.L. Wilczynski // Implement. Sci. – 2010. – Vol. 5. – P.5–12.
8. Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Practitioner Performance and Patient Outcomes / A.X. Garg [et al.] // JAMA. – 2005. – Т. 293, № 10. – P.1223.
9. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: A glimpse into the crystal ball? / G. Ntaios [et al.] // Stroke. – 2015. – Т. 46, № 3. – P.899–908.
10. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument: A Predictive Instrument for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke / D.M. Kent [et al.] // Stroke. – 2006. – Т. 37, № 12. – P.2957–2962.
11. *Rae-Grant, A.* Prediction of outcomes with thrombolytics / A. Rae-Grant, A. Ehrlich, A. Qaseem // DynaMed. – 2018. –

URL: http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114577/Thrombolytics-for-acute-stroke#cautions
12. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: The DRAGON score / D. Strbian [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 78, № 6. – P.427–432.
13. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN Score / D. Strbian [et al.] // Ann. Neurol. – 2012. – Vol. 71, № 5. – P.634–641.
14. Внутриартериальная реперфузионная терапия у пациентов с острым ишемическим инсультом / М.Ю. Володюхин [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – Т.10. – С.6–11.
15. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator / B.K. Menon [et al.] // Stroke. American Heart Association, Inc. – 2012. – Vol. 43, № 9. – P.2293–2299.
16. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Всероссийское общество неврологов. – М., 2015. – URL: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/86.html
17. Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 928н). – URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/9104-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-ostrymi-narusheniyami-mozgovogo-krovoobrascheniya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-928n (дата обращения: 31.07.2017).
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». – URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga (дата обращения: 31.07.2017).

REFERENCES

1. Skvorcova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Snizhenie smertnosti ot ostryh narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya v rezul'tate realizacii kompleksa meropriyatij po sovershenstvovaniyu medicinskoj pomoshchi pacientam s sosudistymi zabolevaniyami v Rossijskoj Federacii [Reducing mortality from acute disorders of cerebral circulation as a result of the implementation of a set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation]. Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]. 2018; 21 (1): 4-10
2. Khasanova DR, Demin TV, Nefed'yeva DL, et al. Effektivnost' trombolitcheskoy terapii infarkta mozga na osnove registra insul'ta Respubliki Tatarstan [Efficiency of thrombolytic therapy of cerebral infarction based on the register of stroke of the Republic of Tatarstan]. Nervnyye bolezni [Nervous diseases]. 2012; 2: 15-20.
3. Eissa A, Krass I, Bajorek B V. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. J Clin Pharm Ther. 2012; 37 (4): 399-409. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01329.x.
4. Dirks M, Niessen LW, Huijsman R, et al. Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE). Int J Stroke. 2007; 2 (2): 151-159. doi:10.1111/j.1747-4949.2007.00119.x.
5. Paul CL, Ryan A, Rose S, et al. How can we improve stroke thrombolysis rates? A review of health system factors and approaches associated with thrombolysis administration rates in acute stroke care. Implement Sci. 2015; 11 (1): 51. doi:10.1186/s13012-016-0414-6.
6. Kent DM, Ruthazer R, Decker C, et al. Development and validation of a simplified Stroke – Thrombolytic Predictive Instrument. Neurology. 2015; 85: 942-949.
7. Haynes RB, Wilczynski NL. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: Methods of a decision-maker-researcher partnership systematic review. Implement Sci. 2010; 5: 5-12. doi:10.1186/1748-5908-5-12.
8. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, et al. Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Practitioner Performance and Patient Outcomes. JAMA. 2005; 293 (10): 1223. doi:10.1001/jama.293.10.1223.
9. Ntaios G, Papavasileiou V, Michel P, Tatlisumak T, Strbian D. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: A glimpse into the crystal ball? Stroke. 2015; 46 (3): 899-908. doi:10.1161/STROKEAHA.114.003665.
10. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument: A Predictive Instrument for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2006; 37 (12): 2957-2962. doi:10.1161/01.STR.0000249054.96644.c6.
11. Rae-Grant A, Ehrlich A, Qaseem A. Prediction of outcomes with thrombolytics. DynaMed. 2018; http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114577/Thrombolytics-for-acute-stroke#cautions.
12. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: The DRAGON score. Neurology. 2012; 78 (6): 427-432. doi:10.1212/WNL.0b013e318245d2a9.
13. Strbian D, Engelter S, Michel P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN Score. Ann Neurol. 2012; 71 (5): 634-641. doi:10.1002/ana.23546.
14. Volodyuhin MYu, Khasanova DR, Demin TV, Zagidullin BI, Musin ShG. Vnutriarterial'naya reperfuzionnaya terapiya u pacientov s ostrym ishemicheskim insul'tom [Intra-arterial reperfusion therapy in patients with acute ischemic stroke]. Medicinskij sovet [Medical Council]. 2015; 10: 6-11.
15. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. Stroke. 2012; 43 (9): 2293-2299. doi:10.1161/STROKEAHA.112.660415.
16. Vserossiyskoye obshchestvo nevrologov [Il-Russian Society of Neurologists]. Klinicheskie rekomendacii po provedeniyu trombolitcheskoj terapii pri ishemicheskom insul'te [Clinical guidelines for thrombolytic therapy for ischemic stroke]. Moskva [Moscow]; 2015. http://stop-insult.ru/uploads/default/files/Протокол%20ТЛТ%202015.pdf
17. Poryadok okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya [The procedure for rendering medical care to patients with acute disorders of cerebral circulation]. 2017; https://www.rosminzdrav.ru/documents/9104-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-ostrymi-narusheniyami-mozgovogo-krovoobrascheniya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-928n
18. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 29 dekabrya 2012 goda № 1740n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri infarkte mozga» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 29, 2012 No. 1740n «On approval of the standard of specialized medical care for brain infarction»]. 2017; https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga

© А.В. Жестков, О.С. Козлова, Т.В. Букина, В.В. Кулагина, 2019
УДК 612-097(470.43) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).61-64

РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

***ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru*
***КОЗЛОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. 8(927)603-79-09, e-mail: rambleruse@rambler.ru*
***БУКИНА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА**, канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159, e-mail: bukinatv10@rambler.ru*
***КУЛАГИНА ВЕРА ВИКТОРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической медицины ЧУОА ВО «Медицинский университет «Реавиз», 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 227, e-mail: vvksam@mail.ru*

Реферат. ***Цель исследования*** – изучить клинико-анамнестическую характеристику первичных иммунодефицитов у пациентов, состоящих в регистре Самарской области. ***Материал и методы.*** Проведен анализ историй болезни 30 пациентов с первичными иммунодефицитами, включенных в регистр с данной патологией. Наблюдаемые пациенты были в возрасте от 2 до 55 лет. Соотношение мужчин и женщин составило соответственно 2:1. ***Результаты и их обсуждение.*** Регистр пациентов с первичными иммунодефицитами в Самарской области ведется с 2008 г. В настоящее время регистр включает 30 пациентов в возрасте от 2 до 55 лет. 65,9% пациентов имели дефект гуморального звена иммунитета, 10,3% – неуточненные состояния, 10,0% – комбинированные дефекты и по 6,9% составили дефекты фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета. Средний возраст постановки диагноза составил (11,1±9,62) года. В качестве клинических проявлений болезни преобладают инфекционные заболевания органов дыхания. ***Выводы.*** Несвоевременная постановка диагноза «первичный иммунодефицит» влечет за собой неадекватную терапию, что представляет собой ключевую проблему ведения данных пациентов. Знание первичных иммунодефицитов необходимо врачам различных специальностей не только из-за разнообразия клинической картины заболевания, но и того, что симптомы могут впервые дебютировать и в возрасте старше 18 лет. Основная цель функционирования регистра – систематизация пациентов с первичными иммунодефицитами, своевременное обеспечение необходимым лечением и повышение их качества жизни.
Ключевые слова: первичное иммунодефицитное состояние, врожденный иммунитет, синдромы иммунопатологии.
Для ссылки: Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Самарской области / А.В. Жестков, О.С. Козлова, Т.В. Букина, В.В. Кулагина // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С. 61–64. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).61-64.

REGISTRY OF PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENT CONDITIONS IN THE SAMARA REGION

***ZHESTKOV ALEXANDER V.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergy of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru*
***KOZLOVA OLGA S.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergy of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel. 8(927)603-79-09, e-mail: rambleruse@rambler.ru*
***BUKINA TATYANA V.**, C. Med. Sci., allergist-immunologist of Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Russia, 443095, Samara, Tashkentskaya str., 159, e-mail: bukinatv10@rambler.ru*
***KULAGINA VERA V.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of clinical medicine of «Reaviz» Medical University, Russia, 443001, Samara, Chapayevskaya str., 227, e-mail: vvksam@mail.ru*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the research was to study clinical features of primary immunodeficiency in patients who belong to the Samara Region Registry. ***Material and methods.*** Analysis of medical records of 30 patients with primary immunodeficiency included in the corresponding registry was carried out. The patients were aged between 2 and 55 years. The ratio of men and women was 2:1, respectively. ***Results and discussion.*** The registry of patients with primary immunodeficiency in the Samara region has been maintained since 2008. Currently, the registry includes 30 patients aged from 2 to 55 years. 65,9% of the patients have impaired humoral immunity, 10,3% – unspecified conditions, 10,0% – combined disorders and 6,9% both for impaired phagocyte and cellular immunity. The mean age of diagnosis is (11,1±9,62) years. As far as clinical manifestations are concerned, respiratory infections predominate. ***Conclusion.*** The main problem related to primary immunodeficiency is underdiagnosis, leading to inadequate and late treatment. Knowledge of the primary immunodeficiency is necessary for doctors of various specialties not only because of the diversity of the clinical picture of the disease, but also because the symptoms can debut over the age of 18 years. The main reason for maintaining such registry is to organize patients with primary immunodeficiency, timely provide necessary treatment and to improve their quality of life.
Key words: primary immunodeficiency, innate immune system, immunopathologic syndroms.
For reference: Zhestkov AV, Kozlova OS, Bukina TV, Kulagina VV. Registry of patients with primary immunodeficient conditions in the Samara region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 61–64. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).61-64.

Введение. Традиционно первичные иммунодефициты (ПИД) считаются заболеваниями достаточно редкими, их частота встречаемости составляет 1 случай на 10 000 человек [1]. Однако следует отметить, что согласно ряду современных данных частота ПИД возрастает [2, 3]. Данная тенденция может служить подтверждением негативного влияния экологической обстановки на заболеваемость ПИД. Благодаря достижениям современной медицины и молекулярной биологии становится понятно, что ПИД встречаются значительно чаще, чем было принято считать ранее [4, 5].

До открытия современных методов диагностики и заместительной иммунотерапии внутривенными иммуноглобулинами такие пациенты зачастую умирали в раннем детском возрасте. Лечение обострений инфекционных заболеваний у таких больных требовало частых и длительных госпитализаций, сопровождалось многочисленными курсами антибактериальной терапии. Зачастую такие пациенты становились инвалидами, значительно нарушалось качество их жизни [6, 7]. Тем не менее успехи современных методов диагностики, назначение адекватной и своевременной терапии способствуют значительно большей продолжительной жизни пациентов, их социальной активности [8, 9]. Льготное лекарственное обеспечение пациентов с ПИД на сегодняшний день также остается важной проблемой современной медицины [10].

Крайне важным и необходимым условием систематизации пациентов и назначения им адекватного количества льготного лекарственного препарата по жизненным показаниям является их внесение в соответствующий регистр [4, 10].

Цель исследования – изучить клинико-анамнестическую характеристику первичных иммунодефицитов у пациентов, состоящих в регистре Самарской области.

Материал и методы. Проведен анализ историй болезни 30 пациентов с первичными иммунодефицитами, включенных в регистр с данной патологией. Наблюдаемые пациенты были в возрасте от 2 до 55 лет. Соотношение мужчин и женщин составило соответственно 2:1. Были систематизированы такие характеристики заболевания, как частота представленных в регистре различных форм ПИД, дебют заболевания, ведение пациента до установления диагноза ПИД. Кроме того, нами были изучены клинические проявления болезни и анамнестические данные заболевания и жизни пациентов, которые могли повлиять на постановку диагноза ПИД. При проведении статистического анализа критический уровень значимости p=0,05.

Результаты и их обсуждение. Регистр пациентов с ПИД в Самарской области ведется с 2008 г. В базе данных содержится информация о количестве выявленных пациентов, клинических проявлениях, иммунных и молекулярно-генетических нарушениях, анамнестических данных, сведения о проводимом лечении. В настоящее время регистр включает 30 пациентов в возрасте от 2 до 55 лет. Соотношение мужчин и женщин составило соответственно 2:1. Из них 17 человек (56,6%) достигли возраста 18 лет; большинство из них проживает в г. Самаре и г. Тольятти (65%), остальные – в сельской местности. Шесть пациентов были обследованы в отделении клинической иммунологии ФГБУ РДКБ Минздрава России, четверо – в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, один – в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

65,9% пациентов имели дефект гуморального звена иммунитета, 10,3% – неуточненные состояния, 10,0% – комбинированные дефекты и по 6,9% составили дефекты фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета.

На дефекты антителопродукции приходится большая часть пациентов с ПИД. Среди больных 48,3% – это больные с общей вариабельной иммунной недостаточностью; 6,9% – с агаммаглобулинемией с дефицитом В-клеток; 3,4% – с гипер-IgD-синдромом. Комбинированные дефекты иммунитета представлены синдромом Ниймиген (6,9%); атаксией-телеангиэктазией (3,4%) и синдромом Вискотта – Олдрича (3,4%). Также были выявлены у пациентов следующие нозологические формы: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (6,9%), хроническая гранулематозная болезнь (10,3%) и неклассифицируемая форма ПИД (10,3%).

Начальные клинические проявления заболевания возникали в раннем детском возрасте [средний возраст дебюта заболевания составил (1,65±0,97) года], более чем у половины (58,3%) – в течение первого года жизни. Средний возраст постановки диагноза составил (11,1±9,62) года (разница составила в среднем 9,6 года; p<0,001).

Молекулярно-генетическое исследование проведено 16 пациентам (55,2%), подтвердившее мутации генов *(таблица)*.

Дебютом заболевания у 67% пациентов служили такие заболевания, как частые ОРВИ, пневмония более чем один год подряд, острые бронхиты, абсцессы, флегмоны, гнойные энцефалиты, менингиты и др. У четырех пациентов была выявлена идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, у двух пациентов – внутриутробная инфекция, еще у двух пациентов были проявления токсической эритемы, также у двух пациентов был установлен сепсис.

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с ПИД

Ген	MVK	FAS	CYBB	WASP	CYBB	BTK	NBS1
ПИД	Гипер-IgD-синдром	Лимфопролиферативный синдром	Хроническая гранулематозная болезнь	Синдром Вискотта – Олдрича	Хроническая гранулематозная болезнь	Х-сцепленная агаммаглобулинемия	Синдром Ниймиген
Мутация	c.698+1G>A, c.1129G>A	c.779A-G	–	Однонуклеотид. Замена в 8 интроне	Нет амплификации гена	Leu295Pro (c.884T>C)	Мутация 657del5

На протяжении всего периода болезни у наблюдаемых пациентов сохранялись частые инфекции со стороны различных органов и систем. У 92,0% пациентов это были поражения дыхательного тракта, у 62,0% пациентов – поражения лор-органов и у 33% пациентов – поражения со стороны желудочно-кишечного тракта.

9 пациентов еще в раннем детском возрасте были направлены к врачу-аллергологу-иммунологу. На основании данных анамнеза, клинических проявлений и результатов лабораторного исследования был установлен диагноз ПИД. Трое пациентов длительное время наблюдались у врача-педиатра с диагнозом «вторичное иммунодефицитное состояние».

В анамнезе у матерей пациентов в 8 случаях (27,6%) встречалась патология течения беременности. У матерей во время беременности были выявлены хронический пиелонефрит, кольпит, аднексит, гидраденит, уреаплазмоз, цитомегаловирусная инфекция. В четырех случаях беременность протекала на фоне анемии, в двух случаях – водянки и в одном случае – злоупотребления алкоголем. В трех семьях пациентов был подтвержден семейный анамнез по наличию у родных братьев или сестер диагноза ПИД.

За все время существования регистра умерло 3 пациента с ПИД. Из них один пациент умер в возрасте до 1 года. Ему был установлен диагноз «синдром Ди Джорджи». Мать пациента отказалась от его лечения. Другой пациент умер также в раннем детском возрасте с диагнозом «общая вариабельная иммунная недостаточность» от сепсиса. Третья пациентка умерла в возрасте 36 лет, она наблюдалась с диагнозом «общая вариабельная иммунная недостаточность: агаммаглобулинемия; хронический необструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз легких 3-й степени тяжести».

ПИД наиболее часто выявляются у детей. В то же время бывают ситуации, когда пациенты годами и даже десятилетиями наблюдаются у врачей разных специальностей по поводу обострения инфекционных заболеваний и длительное время получают курсы антибактериальной терапии. Диагноз ПИД им выставляется значительно позже. Иллюстрацией этого служит данный ***клинический пример***.

Больная *С.*, 53 года, с детства частые ОРВИ (5–6 раз в год). Наблюдалась у педиатра, затем у терапевта по месту жительства. Неоднократно обращалась по поводу хронического гнойного бронхита. Получала симптоматическое лечение. Периодически отмечала появление кашля с мокротой, повышение температуры до 38°С, общую слабость. На протяжении нескольких лет ежегодно переносит пневмонию. Заболевание протекает тяжело, длительно (1–1,5 мес). К аллергологу-иммунологу впервые пациентку направили в возрасте 42 лет.

По данным лабораторных исследований в общем анализе крови отмечается лейкопения (лейкоциты – $3{,}2\times10^9$/л), анемия (гемоглобин – 8,45 г/дл), СОЭ методом Панченкова – 49 мм/ч. Белок общий – 56,2 г/л, С-реактивный белок – 58 мг/л, IgA – 0,86 г/л, IgM – 0,74 г/л, IgG – 2,03 г/л.

Выставлен диагноз «общая вариабельная иммунная недостаточность: агаммаглобулинемия. Хронический гнойный бронхит, обострение. Хронический гнойный ринит, обострение. Болезнь Крона, хроническое течение, умеренной степени активности. Хроническая анемия смешанного генеза умеренной степени. Стеатоз печени. Хронический холецистит, некалькулезный, ремиссия. Хронический панкреатит, билиарнозависимый, ремиссия». Назначена заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 30 г 1 раз в месяц, после чего наступает улучшение состояния.

В настоящее время все пациенты, находящиеся в регистре, получают помимо внутривенных иммуноглобулинов, посиндромную терапию, антибактериальную терапию, противогрибковую терапию. Пациенты с дефектами антителообразования и пациенты с некоторыми другими нозологическими формами (с синдромом Ниймиген, синдромом Вискотта – Олдрича) получают заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами в поддерживающей дозе 0,4 г/кг 1 раз в 4 нед.

Всем пациентам до достижения возраста 18 лет оформлена инвалидность, лекарственное обеспечение осуществляется за счет средств федерального бюджета. Однако после достижения 18 лет пациенты с ПИД имеют серьезные социальные и медицинские проблемы в связи с отказом оформления инвалидности в бюро медико-социальной экспертизы.

Выводы:

1. Несвоевременная постановка диагноза ПИД влечет за собой неадекватную терапию, что представляет собой ключевую проблему ведения данных пациентов.

2. Знание ПИД необходимо врачам различных специальностей не только из-за разнообразия клинической картины заболевания, но и того, что симптомы могут впервые дебютировать и в возрасте старше 18 лет.

3. Основная цель функционирования регистра – систематизация пациентов с ПИД, своевременное обеспечение необходимым лечением и повышение качества их жизни.

4. Создание регистра позволяет проводить наблюдение за больными в течение всей их жизни, осуществлять современную диагностику инфекционных и неинфекционных заболеваний и их осложнений, анализировать адекватность проводимой терапии и корректировать ее.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Reust, C.E.* Evaluation of Primary immunodeficiency Disease in Children / C.E. Reust // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 87. – № 11. – P.773–778.
2. *Кайдашев, И.П.* Первичные иммунодефицитные заболевания (современная классификация) / И.П. Кай-

дашев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 3 (32). – С.27–38.
3. *Латышева, Е.А.* Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России / Е.А. Латышева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 12 (6). – С.73–77.
4. *Ярцев, М.Н.* Первичная иммунная недостаточность по данным регистра первичных иммунодефицитных состояний Института иммунологии ФМБА России / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // Педиатрия. – 2006. – Т.8, № 1. – С.40–51.
5. *Козлова, О.С.* Первичные иммунодефициты в Самарской области / О.С. Козлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 2. – С.227–229.
6. *Злобина, Ж.М.* Регистр первичных иммунодефицитов в Тульской области / Ж.М. Злобина, Ю.И. Злобин // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С.114–115.
7. Первичные иммунодефицитные состояния у детей / В.В. Зотова, В.В. Никогосова, О.Г. Бортникова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С.115–116.
8. *Хаитов, Р.М.* Аллергология и иммунология: национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С.3–55.
9. Primary immunodeficiency disease. An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary immunodeficiency / W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.L. Casanova [et al.] // Front. Immunol. – 2014. – Vol.5. – P.162.
10. Особенности течения заболевания у пациентов с первичными иммунодефицитами Самарской области / О.С. Козлова, А.В. Жестков, Т.В. Букина, Т.И. Шишковская // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 1. – С.66–68.

REFERENCES

1. Reust CE. Evaluation of Primary immunodeficiency Disease in Children. Am Fam Physician. 2013; 87 (11): 773-778.
2. Kaidashev IP. Pervichnye immunodeficitnye zabolevaniya (sovremennaya classificatiya) [Primary immunodeficiency diseases: current classification]. Clinicheskaya Immunologiya; Allergologiya; Infectologiya [Clinical Immunology; Allergology; Infectology]. 2010; 3 (32): 27-38.
3. Latysheva EA. Pervichnye immunodeficity: sostoyanie problemy na segodnyashnij den'; JMF-centry v Rossii [Primary immunodeficiencies: state of the problem today; JMF centers in Russia]. Voprosy sovremennoj pediatrii [Questions of modern pediatrics]. 2013; 6: 73-77.
4. Yartsev MN, Yakovleva KP, Plakhtienko MV. Pervichnaya immunnaya nedostatochnost' po dannym registra pervichnyh immunodeficitnyh sostoyanii Instituta Immunologii FMBA Rossii [primary immune deficiency according to the register of primary immunodeficiency conditions of the institute of immunology of FMBA Russia]. Pediatria [Pediatrics]. 2006; 8 (1): 40-51.
5. Kozlova OS. Pervichnye immunodeficity v Samarskoj oblasti [Primary immunodeficiency in the Samara region]. Aspirantskij vestnik Povolzh'ya [Postgraduate Student Gazette of the Volga Region]. 2015; 5-6 (2): 227-229.
6. Zlobin ZhM, Zlobin YuI. Registr pervichnyh immunodeficitov v Tul'skoj oblasti [The register of primary immunodeficiencies in the Tula region]. Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian allergological journal]. 2013; 2: 114-115.
7. Zotova VV, Nikogosov OV, Bortnikova OG, Bagrova NA, Bondareva MP, Smirnov VN. Pervichnye immunodeficitnye sostoyaniya u detej [Primary immunodeficiency states in children]. Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian allergological journal]. 2013; 2: 115-116.
8. Khaitov RM, Il'ina NI. Allergologiya i immunologiya: natsional'noye rukovodstvo [Allergology and immunology: national leadership]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2009; 3-55.
9. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency disease: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014; 5: 162.
10. Kozlova OS, Zhestkov AV, Bukina TV, Shishkovskaya TI. Osobennosti techeniya zabolevaniya u pacientov s pervichnymi immunodeficitami Samarskoj oblasti [Peculiarities of the course of the disease in patients with primary immunodeficiency of the Samara Region]. Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian allergological journal]. 2017; 1: 66-68.

© О.В. Князева, М.В. Белоусова, В.Ф. Прусаков, Ф.М. Зайкова, 2019

УДК 616.89-008.434-053.2-085.847 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).64-69

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ ЭКСПРЕССИВНОЙ РЕЧИ

КНЯЗЕВА ОЛЕСЯ ВАСИЛЬЕВНА*, канд. мед. наук, доцент кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420061, Казань, ул. Галеева, 11, тел. (843)273–49-09, e-mail: knyazeva.dnevr@mail.ru*
БЕЛОУСОВА МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА*, канд. мед. наук, доцент кафедры психотерапии и наркологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420061, Казань, ул. Н. Ершова, 49, тел. (843)272–41–51, e-mail: belousova.marina@mail.ru*
ПРУСАКОВ ВЛАДИМИР ФЕДОРОВИЧ*, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420061, Казань, ул. Муштари, 11, тел. (843)273–49-09, e-mail: kaz.dnevr@mail.ru*
ЗАЙКОВА ФАНИЯ МАНСУРОВНА*, канд. мед. наук, ассистент кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420061, Казань, ул. Муштари, 11, тел. (843) 273–49-09, e-mail: detbol8@mail.ru*

Реферат. Актуальной проблемой современного детства, с которой сталкиваются специалисты медицинского, педагогического, психологического профиля, работающие с детьми раннего и дошкольного возраста, является нарушение развития речи. В статье рассматривается применение транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. Данный метод предусматривает

восстановление центральной регуляции речевых функций ребенка и оптимально сочетается с коррекционно-логопедическими занятиями и курсовым назначением ноотропной, нейротрофной и сосудистой терапии. ***Цель исследования*** – оценка результатов применения транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. ***Материал и методы.*** Изучены результаты применения транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 2,5 до 4,5 года с расстройством экспрессивной речи. ***Результаты и их обсуждение.*** Предложены методы ранней диагностики и реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. Динамическое наблюдение выявило стойкий и продолжительный эффект транскраниальной микрополяризации в отношении не только номинативной функции речи и активного словаря, но и в отношении произносительной стороны речи. ***Выводы.*** Комплексный подход в лечении расстройства экспрессивной речи и использование транскраниальной микрополяризации позволят ускорить речевое развитие.
Ключевые слова: перинатальная патология мозга, расстройство экспрессивной речи, транскраниальная микрополяризация, алгоритм наблюдения, реабилитация.
Для ссылки: Применение транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи / О.В. Князева, М.В. Белоусова, В.Ф. Прусаков, Ф.М. Зайкова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.64–69. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).64-69.

TRANSCRANIAL MICROPOLARIZATION APPLICATION IN COMPLEX REHABILITATION IN CHILDREN WITH EXPRESSIVE SPEECH DISORDER

KNYAZEVA OLESYA V.*, C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatric neurology of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Galeev str., 11, tel. (843)273–49-09, e-mail: knyazeva.dnevr@mail.ru*
BELOUSOVA MARINA V.*, C. Med. Sci., associate professor of the Department of psychotherapy and addictions of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, N. Ershov str., 49, tel. (843)272–41–51, e-mail: belousova.marina@mail.ru*
PRUSAKOV VLADIMIR F.*, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of pediatric neurology of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, tel. (843)273–49-09, e-mail: kaz.dnevr@mail.ru*
ZAIKOVA FANIYA M.*, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of pediatric neurology of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, tel. (843)273–49-09, e-mail: detbol8@mail.ru*

Abstract. The article provides information on transcranial micropolarization application in complex rehabilitation in children with expressive speech disorders. This method of restoration of the central regulation of child's speech functions was optimally combined with corrective-speech therapy sessions and with a course assignment of nootropic, neurotrophic and vascular therapy. ***Aim.*** The aim of the study was to evaluate the outcomes of transcranial micropolarization application in complex rehabilitation in children with expressive speech disorder. ***Material and methods.*** The outcomes of transcranial micropolarization application in complex rehabilitation in children with expressive speech disorder were studied. The study involved 60 children with expressive speech disorder aged from 2,5 to 4,5 years. ***Results and discussion.*** The methods for early diagnosis and rehabilitation in children with expressive speech disorder were proposed. Case follow-up leaded to revealing persistent long-lasting effect of transcranial micropolarization in relation not only to speech nominative function or active vocabulary, but also to the pronunciation component of the speech. ***Conclusion.*** An integrated approach to the treatment of expressive speech disorders and transcranial micropolarization application will allow speech development acceleration.
Key words: perinatal brain trauma, expressive speech disorder, transcranial micropolarization, algorithm of observation, rehabilitation.
For references: Knyazeva OV, Belousova MV, Prusakov VF, Zaikova FM. Transcranial micropolarization application in complex rehabilitation in children with expressive speech disorder. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 64–69. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).64-69.

Введение. Актуальной проблемой современного детства, с которой сталкиваются специалисты медицинского, педагогического, психологического профиля, работающие с детьми раннего и дошкольного возраста, является нарушение развития речи [1, 2]. Частота встречаемости специфических расстройств речи в детской популяции составляет 5–10% [3].

Достоверно чаще нарушения речевого развития наблюдаются на фоне перинатального поражения ЦНС. Так, по литературным данным, нарушения речевого развития у детей с проявлениями органической патологии мозга встречаются в 83% случаев [4]. К возрасту двух лет нарушение формирования экспрессивной речи отмечается у 43–65% детей с перинатальным поражением ЦНС [5, 6, 7, 8], у 20% речевые нарушения сохраняются и к 3 годам [9].

По другим литературным источникам, не менее 6% детей в популяции имеют нарушения речи, при этом у большинства из них нет иных нарушений развития [4, 10].

Для характеристики состояний, при которых формирование речи нарушено с ранних стадий развития, но не имеет органической основы, не обусловлено повреждением корковых речевых зон, используется термин «специфические расстройства развития речи и языка» (F80). Так, у детей раннего и дошкольного возраста часто определяется рас-

стройство экспрессивной речи, проявляющееся ее отсутствием, конструированием и произношением простых фраз из 2 и более слов на фоне достаточного понимания обращенной речи, при отсутствии общих первазивных нарушений развития, дефектов сенсорных систем (нарушений слуха), органически обусловленных нарушений речи. Активный словарь органичен, артикуляция не нарушена, но обеднена, незрела, малоактивна. Ребенок компенсирует недостаточность средств вербального общения посредством широкого применения жестов, невербальных реплик, пантомимы, эмоциональных реакций. Когнитивное развитие – нормативно, но без компенсации речевого дефицита умственное развитие может ухудшаться. Отсутствие своевременной адекватной коррекции ведет не только к замедлению познавательных процессов и трудностям в обучении, но и вызывает серьезные психологические проблемы, затрудняя контакт со сверстниками и нарушая процесс адаптации в детском коллективе.

Частота расстройств экспрессивной речи выявляется у 3–10% детей, с гендерным преобладанием лиц мужского пола в 2–3 раза [11, 12]. Поэтому своевременная диагностика и коррекция расстройства экспрессивной речи у детей является актуальной медико-социальной задачей.

В медицинской реабилитации для лечения неврологических заболеваний, сопровождающихся моторными и когнитивными нарушениями, активно применяется транскраниальная микрополяризация (*transcranial direct current stimulation*) – методика неинвазивного воздействия постоянным током малой силы на корковые проекции головного мозга [13]. Исследования механизмов действия на нервную ткань малого постоянного тока выявили сопоставимость эффектов его воздействия с физиологическими процессами, обеспечивающими функционирование и деятельность нервной ткани [14]. Так, В.С. Русиновым (1969) было доказано, что слабый постоянный электрический ток обладает эффективным и физиологичным воздействием на состояние нервной ткани, поскольку для образования функциональной временной связи важен тип межнейронной связи в виде электротонических влияний, близких по своим характеристикам к действию постоянного тока.

При использовании транскраниальной микрополяризации применяется постоянный ток (до 1 мА) направленного воздействия (за счет малой площади электродов, располагаемых в топически значимых зонах), который влияет не только на собственно корковые поля, но и на более глубоко расположенные структуры за счет нисходящих корково-фугальных импульсов. В процессе процедуры возникает поляризация клеточной и синаптической мембран – сдвиг мембранного потенциала клеток предваряется запуском биохимических реакций на цитоплазматической мембране нейронов с интенсификацией обмена ионов кальция, с повышением активности протеолитических ферментов, повышением активности «фазических» (обеспечивающих нейродинамические информационные процессы) и «тонических» (обеспечивающих регуляцию межнейронных связей) синапсов, с последующей активацией внутриклеточных метаболических процессов, эффектом «мембранного усиления» и в целом – к оптимизации состояния нервной ткани [15].

Таким образом, слабый постоянный электрический ток является фактором, стимулирующим рост корковой клеточной архитектуры, что позволяет использовать микрополяризацию в качестве метода лечебного воздействия при функциональных и органических нарушениях деятельности мозга [16].

Цель исследования – оценить результаты применения транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 2,5 до 4,5 года (18 мальчиков и 12 девочек) с расстройством экспрессивной речи, наблюдавшихся амбулаторно в клинике детской неврологии. Все дети проконсультированы и динамически наблюдались неврологом; подробно изучен перинатальный анамнез с целью оценки перинатальных факторов как предикторов речевых нарушений; становление высших корковых функций в раннем детстве; оценен неврологический статус с целью выявления/исключения органической природы речевых нарушений. Всем детям проведена электроэнцефалография (ЭЭГ), ультразвуковая транскраниальная допплерография (УЗДГ) сосудов головы и шеи.

Дети проконсультированы психотерапевтом с целью определения уровня сформированности психических функций соответственно возрасту, а также для исключения ранних форм умственной отсталости, расстройств аутистического спектра и других проявлений психического дизонтогенеза. Обязательным являлся консультативный осмотр и динамическое наблюдение логопеда для изучения особенностей формирования речи у данного ребенка и определения механизмов, структуры и симптоматики речевых нарушений, а в последующем – для планирования и проведения коррекционных и коррекционно-развивающих занятий. Все дети предварительно осмотрены сурдологом (с проведением аудиометрии) с целью оценки слуховой функции и исключения сенсоневральной и кондуктивной тугоухости.

Критерии исключения: наличие тяжелых органически обусловленных речевых нарушений, связанных с поражением корковых речевых зон у детей с детским церебральным параличом, с расстройствами аутистического спектра, с умственной отсталостью.

Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по гендерному и возрастному составу. Первая группа (30 человек) получала комплексное лечение, включающее курсовое назначение ноотропных, нейротрофных, сосудистых препаратов; физиотерапию – массаж шейно-воротниковой зоны (10 сеансов); остеопатическую коррекцию (1–2 курса), а также продолжали коррекционно-логопедические занятия с логопедом/коррекционным педагогом с частотой не реже 2 раз в нед. Детям данной группы проводился курс транскраниальной микрополяризации обоих полушарий с расположением электро-

дов по стандартной схеме микрополяризационных воздействий, рекомендованной для коррекции расстройств речевого развития в количестве 10 сеансов, проводимых ежедневно. Ранее этот метод у детей данной группы не применялся. Вторая группа (30 человек) получала те же курсы медикаментозной терапии в сочетании с физиотерапевтическим лечением, остеопатической коррекцией, с занятиями коррекционно-логопедического профиля, но без включения в программу реабилитации курса транскраниальной микрополяризации. Для сравнения эффективности терапии были выбраны критерии, характеризующие состояние экспрессивной функции речи: наполнение активного словарного запаса; появление простого диалога, содержащего грамматическую основу; сохранность слоговой структуры слова и сформированность артикуляционной моторики. Период наблюдения за детьми обеих групп составил 6 мес. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Изучение перинатального анамнеза выявило, что показатели течения беременности и родов у матерей обеих групп статистически достоверно не отличались. Чаще всего у матерей групп сравнения во время беременности был выявлен токсикоз (32; 53,3%), угроза прерывания беременности (28; 46,7%), хронические заболевания (25; 41,7%) и прием препаратов во время беременности (24; 40,0%). В большинстве случаев роды были самостоятельные (49; 81,7%), срочные, на 38–40-й нед (40; 66,7%), первые (38; 63,3%). У трети женщин в родах применялись вспомогательные приемы родоразрешения: родостимуляция (25; 41,7%), выдавливание плода (23; 38,3%), прокол плодного пузыря (14; 23,3%). Показатели состояния детей обеих групп в раннем неонатальном периоде статистически достоверно не отличались. Из осложнений раннего неонатального периода гипоксически-ишемическое поражение ЦНС отмечалось у 12 (40%) и 11 (36,7%) детей в первой и второй группах соответственно.

В процессе изучения неврологического статуса было выявлено, что чаще всего у детей обеих групп (без статистически значимых отличий) выявлялись нарушение мышечного тонуса (51; 85,0%), с преобладанием диффузной мышечной гипотонии (34; 56,7%), реже – гипертонус по пирамидному типу (17; 28,3%); повышенный тонус артикуляционных мышц (19; 31,7%) и мышц языка (23; 38,3%). В качестве коморбидной симптоматики у детей обеих групп выявлены синдром гиперактивности (32; 53,3%), диспраксия, в том числе оральная (14; 23,3%), проявления сенсорной дезинтеграции процессов кормления (12; 20%), неврозоподобные расстройства: онихофагия, тикозные гиперкинезы в мышцах лицевой мускулатуры (11; 18,3%).

На ЭЭГ у детей обеих групп регистрировалась нормативная биоэлектрическая активность. По результатам УЗДГ сосудов головы и шеи у значительного количества детей обеих групп (44; 73,3%) обнаруживалась выраженная венозная дисциркуляция (затруднение венозного оттока, с усилением оттока по дополнительным венозным коллекторам и ускорением потока по прямому синусу). Показатель асимметрии скоростей кровотока по позвоночным артериям варьировал в пределах 25–45% (19; 31,7%).

На начальном этапе исследования пациенты групп сравнения по степени выраженности логопедических нарушений статистически достоверно не отличались. Так, у 60 (100%) детей отмечалось нарушение основных подсистем речи – номинации, произношения звуков, грамматического строя, артикуляционной моторики, у 57 (95%) детей были нарушены слоговая структура слова, воспроизведение звуков и словарный запас. Степень выраженности вышеперечисленных речевых нарушений характеризовалась как умеренная.

После проведенного лечения у пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика. У 12 (40%) детей первой группы положительная динамика зарегистрирована уже через 1 мес после начала лечения ($p<0,05$). К концу второго месяца у 18 (60%) детей родители и логопеды отмечали увеличение активного словаря, появление слов, состоящих из 2–3 слогов, улучшение звукопроизношения и звукоподражания ($p<0,05$). У 7 (23%) детей первой группы наблюдалось улучшение артикуляции, зрительно-моторной координации и тонкомоторных функций в целом. Через 6 мес после проведенного курса реабилитации с применением транскраниальной микрополяризации 19 (63,3%) детей первой группы демонстрировали вербальные навыки экспрессивной речи, соотносимые с нижней границей возрастных критериев нормы ($p<0,05$).

Во второй группе к моменту окончания курса терапии положительные сдвиги в отношении речевой симптоматики отметили 5 (16,7%) родителей. После 2 мес лечения родители 11 (36,7%) детей заметили улучшение в понимании обращенной и распространенной речи ($p<0,05$). У 10 (33,3%) детей появились попытки соучаствовать в примитивном диалоговом общении, перемежая вербальные формы с пантомимическими. Артикуляционная моторика стала более активной, адекватной и управляемой у 4 (13,3%) детей. Через 6 мес после проведенного курса реабилитации 12 (40%) детей второй группы демонстрировали вербальные навыки экспрессивной речи, соответствующие нижней границе возрастной нормы ($p<0,05$).

Выводы. Проведенное исследование показало, что комплексное лечение расстройства экспрессивной речи с применением транскраниальной микрополяризации способствует достижению положительного терапевтического эффекта после первого курса лечения. Данный метод хорошо зарекомендовал себя в качестве дополнения к медикаментозному лечению и технологиям психолого-педагогического и логопедического воздействия. Динамическое наблюдение выявило стойкий и продолжительный эффект транскраниальной микрополяризации в отношении не только номинативной функции речи и активного словаря, но и в отношении артикуляционной моторики, становления диалогового общения.

Прозрачность исследования. *Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут*

полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Карелина, И.Б.* Классификация задержек речевого развития у детей / И.Б. Карелина // Специальное образование. – 2015. – № 11 (2). – С.149–156.
2. *Шипицына, О.С.* Задержка речевого развития у детей раннего возраста (психологический и логопедический аспекты) / О.С. Шипицына, Т.Н. Гирилюк // Специальное образование. – 2015. – № 11 (1). – С.277–282.
3. *Гузева, В.И.* Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению специфических расстройств речи у детей / В.И. Гузева, Л.С. Чутко. – СПб., 2013. – 14 с.
4. *Нефедьева, Д.Л.* Речевые нарушения у детей: нейрофизиология, клиника, дифференциальная диагностика и реабилитация: учеб.-метод. пособие / Д.Л. Нефедьева, В.А. Остудина. – Казань: КФУ, 2015. – 42 с.
5. *Горшенева, С.В.* Речевые нарушения у детей от 1 до 6 лет с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы: дис. … канд. мед. наук / Светлана Викторовна Горшенева. – Самара, 2000. – 183 с.
6. *Фрухт, Э.Л.* Некоторые особенности развития и поведения детей с перинатальным поражением нервной системы / Э.Л. Фрухт, Р.В. Тонкова-Ямпольская // Российский педиатрический журнал. – 2001. – №1. – С.9–12.
7. *Рожкова, Л.А.* Нейрофизиологические механизмы восприятия зрительной вербальной и невербальной информации у детей с когнитивными нарушениями при общем недоразвитии речи / Л.А. Рожкова // Дети со сложными нарушениями развития. Психофизиологические исследования: коллективная монография / под ред. Л.П. Григорьевой. – М.: Изд-во «Экзамен», 2006. – С.126–195.
8. *Львова, О.А.* Клинико-патогенетические закономерности течения и критерии прогноза перинатального повреждения ЦНС у доношенных новорожденных на первом году жизни: дис. ... канд. мед. наук / Львова Ольга Александровна. – Екатеринбург, 2004. – 190 с.
9. *Стребелева, Е.А.* Ранняя коррекционно-педагогическая помощь детям с ограниченными возможностями здоровья / Е.А. Стребелева // Дефектология: научно-методический журнал. – 2003. – № 3. – С.39–43.
10. *Law, J.* Speech an language therapy interventions for children with primary speech an language delay or disorder Cochrane Datebase / J. Law, Z. Garrett, C. Nye // Syst. Rev. – 2003. – №3. – P.535–565.
11. *Каплан, Г.И.* Клиническая психиатрия / Г.И. Каплан, Б.Дж. Сэдок. – М.: Медицина, 2002. – Т. 2. – 672 с.
12. Многоосевая классификация психических расстройств в детском и подростковом возрасте: Классификация психических и поведенческих расстройств у детей и подростков в соответствии с МКБ–10 / Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ); пер. на рус. яз. О.Ю. Донец; науч. ред. и предисл. А.Н. Моховикова; вступ. ст. А.А. Северного. – М.: Смысл; СПб.: Речь, 2003. – 408 с.
13. Транскраниальная микрополяризация в лечении специфических расстройств речи у детей / Л.С. Чутко, А.М. Ливинская [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 5. – С.19–20.
14. Транскраниальная микрополяризация в физиологии и клинике / В.А. Илюхина, Ю.К. Матвеева [и др.]. – СПб.: ИМЧ РАН, 2006. – 192 с.
15. Микрополяризационная терапия в детской неврологии (практическое руководство) / А.М. Шелякин, И.Г. Преображенская, О.В. Богданов. – М.: Медкнига, 2008 – 120 с.
16. Физиотерапия: национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 864 с.

REFERENCES

1. Karelina IB. Klassifikaciya zaderzhek rechevogo razvitiya u detej [Classification of delayed speech development in children]. Special`noe obrazovanie [Special Education]. 2015; 11 (2): 149–156.
2. Shipicyna OS. Zaderzhka rechevogo razvitiya u detej rannego vozrasta (psixologicheskij i logopedicheskij aspekty`) [Delayed speech development in young children (psychological and speech therapy aspects)]. Special`noe obrazovanie [Special education]. 2015; 11 (1): 277–282.
3. Guzeva VI, Chutko LS. Federal`ny`e klinicheskie rekomendacii (protokoly`) po diagnostike i lecheniyu specificheskix rasstrojstv rechi u detej. Utverzhdeny` na zasedanii profil`noj komissii v ramkax IV Baltijskogo kongressa po detskoj nevrologii [Federal clinical guidelines (protocols) for the diagnosis and treatment of specific speech disorders in children [Approved at the meeting of the profile commission of the IV Baltic Congress on Child Neurology]. Sankt Peterburg [Saint Petersburg]. 2013; 14 p.
4. Nefed`eva DL, Ostudina VA. Rechevy`e narusheniya u detej: nejrofiziologiya, klinika, differencial`naya diagnostika i reabilitaciya [Speech disorders in children: neurophysiology, clinic, differential diagnosis and rehabilitation], Uchebno-metodicheskoe posobie [Teaching guide]. Kazan`[Kazan]. 2015; 42 p.
5. Gorsheneva SV. Rechevy`e narusheniya u detej ot 1 do 6 let s posledstviyami perinatal`ny`x porazhenij central`noj nervnoj sistemy` [Speech disorders in children from 1 to 6 years old with consequences of perinatal lesions of the central nervous system]. Samara. 2000; 183 p.
6. Fruxt E`L. Nekotory`e osobennosti razvitiya i povedeniya detej s perinatal`ny`m porazheniem nervnoj sistemy` [Some features of the development and behavior of children with perinatal lesions of the nervous system]. Rossijskij pediatricheskij zhurnal [Russian Journal of Pediatrics]. 2001; 1: 9–12.
7. Rozhkova LA, Grigor`eva LP ed. Nejrofiziologicheskie mexanizmy` vospriyatiya zritel`noj verbal`noj i neverbal`noj informacii u detej s kognitivny`mi narusheniyami pri obshhem nedorazvitii rechi [Neurophysiological mechanisms of perception of visual verbal and non-verbal information in children with cognitive impairment in general speech underdevelopment]. Deti so slozhny`mi narusheniyami razvitiya; Psixofiziologicheskie issledovaniya: kollektivnaya monografiya [Children with complex developmental disorders; Psychophysiological studies: a collective monograph]. Moskva: Izd-vo «E`kzamen» [Moscow: Exam publishing house]. 2006; 126–195.
8. L`vova OA. Kliniko-patogeneticheskie zakonomernosti techeniya i kriterii prognoza perinatal`nogo povrezhdeniya CzNS u donoshenny`x novorozhdenny`x na pervom godu zhizni [Clinical and pathogenetic patterns of the course and criteria for the prediction of perinatal CNS damage in full-term newborns in the first year of life]. Ekaterinburg. 2004; 190 p.
9. Strebeleva EA. Rannyaya korrekcionno-pedagogicheskaya pomoshh` detyam s ogranichenny`mi vozmozhnostyami

zdorov`ya [Early correctional and pedagogical assistance to children with disabilities]. Defektologiya: nauchno-metodicheskij zhurnal [Defectology: scientific and methodical journal]. 2003; 3: 39–43.
10. Law J, Garrett Z, Nye C. Speech an language therapy interventions for children with primary speech an language delay or disorder Cochrane Datebase. Syst Rev. 2003; 3: 535–565.
11. Kaplan GI, Se`dok BDzh. Klinicheskaya psixiatriya [Clinical psychiatry]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine]. 2002; 672 p.
12. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya (VOZ) [World Health Organization (WHO)]. Mnogoosevaya klassifikatsiya psikhicheskikh rasstroystv v detskom i podrostkovom vozraste: Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv u detey i podrostkov v sootvetstvii s MKB–10 [Multi-class classification of mental disorders in childhood and adolescence: Classification of mental and behavioral disorders in children and adolescents in accordance with ICD–10]. Moskva: Smysl; SPb: Rech' [Moscow: Meaning; SPb: Speech]. 2003; 408 p.
13. Chutko LS. Transkranial`naya mikropolyarizaciya v lechenii specificheskix rasstrojstv rechi u detej [Transcranial micropolarization in the treatment of specific speech disorders in children] Rossijskij pediatricheskij zhurnal [Russian Journal of Pediatrics]. 2007; 5: 19–20.
14. Ilyuxina VA. Transkranial`naya mikropolyarizaciya v fiziologii i klinike [Transcranial micropolarization in physiology and clinic]. SPb. 2006; 192 p.
15. Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Bogdanov OV. Mikropolyarizacionnaya terapiya v detskoj nevrologii (prakticheskoe rukovodstvo) [Micropolarization therapy in pediatric neurology (practical guide)]. Moskva: Izdatelstvo: «Medkniga» [Moscow: Medkniga Publishing House]. 2008; 120 p.
16. Ponomarenko GN ed. Fizioterapiya: Nacional`noe rukovodstvo [Physiotherapy: National Leadership]. Moskva: GE`OTAR – Media [Moscow: GEOTAR – Media]. 2013; 864 p.

© Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Г.В. Кузнецова, 2019

УДК 616.24-036.12-057-07:613.632.4(571.14-25) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).69-78

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ГАЗОВ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ЭНДОТИПОВ

***ШПАГИНА ЛЮБОВЬ АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0871-7551; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***КОТОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0724-1539; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***ШПАГИН ИЛЬЯ СЕМЕНОВИЧ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

***КУЗНЕЦОВА ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

Реферат. ***Цель исследования*** – выявить клеточно-молекулярные особенности воспаления при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных токсичных газов. Установить диагностическую значимость молекулярных факторов воспаления. ***Материал и методы.*** Проведено когортное наблюдательное исследование больных с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких (*n*=55) и рабочих с сохраненной функцией легких (n = 49), экспонированных к токсичным газам. Группа сравнения – хроническая обструктивная болезнь легких табакокурения (*n*=103), контрольная – условно здоровые лица без профвредностей (*n*=99). Диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» устанавливали на основании критериев GOLD 2011–2018. Группы были сопоставимы по стажу, статусу курения, длительности хронической обструктивной болезни легких, демографическим данным. Проведено цитологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определены сывороточные уровни цитокинов, маркеров оксидативного стресса, металлопротеиназ. Для выявления взаимосвязей использованы ковариационный анализ и многофакторная линейная регрессия с последующим ROC-анализом. ***Результаты и их обсуждение.*** По сравнению с хронической обструктивной болезнью легких табакокурения профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких от действия токсичных газов характеризовалась высокими сывороточными концентрациями MCP1, Cu/ZnSOD 3, IL-1β, MIF, TGF β1, MMP1, MMP9 и низкими – VEGF A. У работавших в контакте с токсичными газами по сравнению с контрольной группой были повышены уровни MCP1, Cu/ZnSOD 3 и снижен уровень VEGF A, повышение MCP1 и снижение VEGF A были значимо меньше, чем у больных с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких. В регрессионном анализе определены взаимосвязи стажа, концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны с воспалением. Выявлена взаимосвязь патогенетических факторов и фенотипа профессиональной хронической обструктивной болезни легких. С профессиональным генезом хронической обструктивной болезни легких в наибольшей степени были ассоциированы сывороточные концентрации IL-1β (B = 0,027; *p*<0,001), TGF β1 (B=0,00009; *p*<0,001), VEGF A (B= –0,0003; *p*=0,008), с развитием необратимого ограничения воздушного потока

при экспозиции токсичных газов – сывороточная концентрация VEGF A (B = –0,09; *p*=0,034). ***Выводы.*** В результате воздействия токсичных газов формируется отдельный эндотип хронической обструктивной болезни легких. Клеточно-молекулярные параметры, отличающие паттерн воспаления при хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов, – перспективные маркеры профессионального генеза заболевания и риска развития хронической обструктивной болезни легких.
Ключевые слова: профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, эндотип, ароматические углеводороды, ирританты.
Для ссылки: Оптимизация диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия токсичных газов на основе изучения эндотипов / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Г.В. Кузнецова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.69–78. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).69-78.

IMPROVEMENT OF OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DIAGNOSIS IN WORKERS EXPOSED TO TOXIC GASES BASED ON ENDOTYPE INVESTIGATION

SHPAGINA LYUBOV A.*, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0871-7551; D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
KOTOVA OLGA S.*, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0724-1539; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
SHPAGIN ILIA S.*, C. Med. Sci., assistant of professorof the Department of internal medicine, hematology and transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
KUZNETSOVA GALINA V.*, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the study was to identify cellular and molecular markers of inflammation in occupational chronic obstructive pulmonary disease in conditions of exposure to industrial toxic gases and to establish the diagnostic value of molecular markers of inflammation. ***Material and methods.*** Cohort observational study of patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease (*n*=55) and workers with preserved lung function (*n*=49) exposed to toxic gases was conducted. Comparison group was presented by chronic obstructive pulmonary disease caused by tobacco smoking (*n*=103). Control group consisted of healthy individuals without professional hazards (*n*=99). The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease was established according to GOLD 2011–2018 criteria. The groups were comparable in terms of exposure, smoking status, duration of chronic obstructive pulmonary disease, and demographic data. Cytological examination of epithelial lining fluid was performed. Serum levels of cytokines; markers of oxidative stress, and metalloproteinases were determined by ELISA. Covariance analysis and multifactorial linear regression with subsequent ROC analysis were applied to identify relationships. ***Results and discussion.*** Comparing to chronic obstructive pulmonary disease caused by tobacco smoking, the one induced by the action of toxic gases was characterized by high serum concentrations of MCP1, Cu/ZnSOD 3, IL-1β, MIF, TGF β1, MMP1, MMP9 and low – VEGF A. MCP1, Cu/ZnSOD 3 and VEGF A levels were reduced in those who worked in contact with toxic gases comparing to the control group. MCP1 elevation and VEGF A level reduction were significantly lower comparing to the patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease. Relationship between exposure to the air contaminated by xylene in the working area and the inflammation was determined via regression analysis. The interrelation of harmful factors and the phenotype of occupational chronic obstructive pulmonary disease was revealed. Serum concentrations of IL-1β (B=0,027; *p*<0,001), TGF β1 (B=0,00009; *p*<0,001), and VEGF A (B= –0,0003; *p*=0,008) were mostly associated with occupational chronic obstructive pulmonary disease, with development of an irreversible restriction of the air flow during exposure to toxic gases – serum concentration of VEGF A (B= –0,09; *p*=0,034). ***Conclusion.*** An independent endotype of chronic obstructive pulmonary disease is being developed as a result of exposure to toxic gases. Cellular molecular markers that distinguish the pattern of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease caused by exposure to toxic gases are promising diagnostic and risk markers of occupational chronic obstructive pulmonary disease.
Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, endotype, aromatic hydrocarbons, irritants.
For reference: Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, Kuznetsova G.V. Improvement of occupational chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in workers exposed to toxic gases based on endotype investigation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 69–78. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).69-78.

Введение. Профессиональная патология – значимая медицинская и социальная проблема. Заболевания, связанные с условиями труда, снижают трудовые ресурсы и ограничивают трудовое долголетие. Технологические особенности многих производств не позволяют полностью исключить влияние неблагоприятных производственных факторов на организм работающих. Основными возможностями снижения ущерба от профессиональной патологии в современных условиях являются профилактика и ранняя диагностика [1]. Своевременное начало лечения и реабилитация, в том числе прекращение воздействия этиологического фактора, позволяют если не восстановить здоровье, то в наибольшей мере улучшить прогноз, в связи с чем совершенствование диагностических возможностей – актуальное направление исследований в области медицины труда [1–4].

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) – тяжелое заболевание, вызываемое воздействием промышленных аэрозолей. Это неуклонно прогрессирующее инвалидизирующее состояние с высокой вероятностью неблагоприятного прогноза [2, 5, 6]. Этиологическая роль пыли и газов производственной среды в развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) доказана [3]. В результате обобщения данных многочисленных эпидемиологических и экспериментальных исследований с 2002 г. ХОБЛ включена в список профессиональных заболеваний, рекомендованный для стран – членов Международной организации труда [7], а с 2012 г. – в Национальный перечень профессиональных заболеваний Российской Федерации [8]. Тем не менее экспертиза связи ХОБЛ с профессией и, следовательно, возможность своевременного рационального трудоустройства больного до настоящего времени представляют значительные трудности. В первую очередь, это связано с полиэтиологичностью ХОБЛ и распространенностью этиологических факторов, не связанных с условиями труда. В настоящее время диагноз профессиональной ХОБЛ основан на документальном подтверждении дебюта заболевания при длительном (от 5–7 лет) стаже работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) в 3 раза и более [2]. Таким образом, сохраняется потребность научного поиска объективных диагностических признаков из числа особенностей клинического течения ХОБЛ, функциональных или лабораторных тестов.

Для выявления диагностических маркеров, дифференцирующих профессиональную ХОБЛ от общей, необходимы фундаментальные исследования биомеханизмов развития заболевания. Патогенетическая основа ПХОБЛ – это персистирующее воспаление дыхательных путей и легочной паренхимы как результат иммунного ответа на повреждающий агент [9–11]. Различия биологических свойств производственных факторов – органических и неорганических пылей, газов, жидкостных аэрозолей – позволяют предположить формирование при их воздействии уникального паттерна воспаления. Клетки и молекулы, вовлеченные в воспаление, могут быть потенциальными биомаркерами воздействия определенного внешнего агента.

Цель исследования – выявить клеточно-молекулярные особенности воспаления при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных токсичных газов. Установить диагностическую значимость молекулярных факторов воспаления.

Материал и методы. Дизайн – когортное наблюдательное исследование. Группы обследуемых сформированы в зависимости от эколого-производственного этиологического фактора: больные с ПХОБЛ, развившейся в условиях воздействия токсичных газов (n=55), и пациенты с нормальной функцией легких, работавшие в условиях контакта с токсичными газами (n=49). Группа сравнения – ХОБЛ у курильщиков табака (n=103), контрольная – условно здоровые лица без контакта с промышленными аэрозолями и классом условий труда I–II (n=99).

Критерии включения: информированное согласие пациента на участие в исследовании, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет включительно. В группу ПХОБЛ и ХОБЛ табакокурения включали пациентов с диагнозом ХОБЛ, соответствующим критериям GOLD 2011–2018 [12].

В группу ПХОБЛ включали пациентов с документированной экспозицией токсичных газов и/или ирритантов на рабочем месте с превышением ПДК в 1,5 раза и более, со стажем работы в данных условиях от 10 лет, с появлением симптомов ХОБЛ при стаже работы от 5 лет.

В группу экспонированных рабочих включали пациентов с документированным фактом работы в условиях воздействия токсичных газов и/или ирритантов с превышением ПДК в 1,5 раза и более, со стажем работы в указанных условиях от 10 лет и отсутствием нарушений вентиляционной функции легких.

В группу ХОБЛ табакокурения включали пациентов с анамнезом курения табака не менее 10 лет (курение продолжается или бывшие курильщики), с индексом пачка-лет 10 лет и более при отсутствии факторов риска профзаболеваний.

В группе условно здоровых лиц отсутствовали острые или хронические заболевания или травмы на момент исследования, а также факторы риска профзаболеваний.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании, другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы (допускалось наличие хронического бронхита), воспалительные заболевания, онкологическая патология.

Экспертиза связи ХОБЛ с профессией проведена на базе Центра профпатологии ГБУЗ НСО ГКБ № 2 г. Новосибирска. Гигиенический анализ условий труда проведен согласно руководству Р.2.2.2006-05 по данным, изложенным в санитарно-гигиенических характеристиках условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Роспотребнадзора по Новосибирской области на момент установления профессионального заболевания и материалам аттестации рабочих мест, предоставленных работодателями. В страты экспонированных к токсичным газам были включены маляры предприятия машиностроения (с ХОБЛ, n = 42, без ХОБЛ, n = 44), намотчики катушек электроприборов предприятия приборостроения (с ХОБЛ, n = 13, без ХОБЛ, n = 5); контакт на рабочем месте с ароматическими углеводородами и хлорорганическими соединениями был в пределах 1,5–6 ПДК.

Клинические и демографические характеристики исследуемых представлены в *табл. 1*. Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 86 от 23 июня 2016 г.).

Всем больным выполнена оценка жалоб, собран анамнез, физикальное исследование, оценка

Таблица 1

Характеристика больных ХОБЛ, здоровых рабочих, групп сравнения и контроля

Параметр	Воздействие на рабочем месте токсичных газов		ХОБЛ табакокурения, *n* = 103	Группа контроля – условно здоровые, *n* = 99	*p*
	ПХОБЛ, *n* = 55	Здоровые рабочие, *n* = 49			
Возраст, *лет*	63,7 ± 5,13	60,2 ± 6,15	62,3 ± 6,82	62,3 ± 4,84	0,14
Пол: мужчины, *n* (%) женщины, *n* (%)	 41 (75) 14 (25)	 42 (86) 7 (14)	 82 (80) 21 (20)	 78 (79) 21 (21)	 0,10 0,10
Раса	Европеоиды				
Стаж работы, всего, *лет*	25,2 ± 1,11	24,1 ± 1,04	Не применимо	Не применимо	0,61
Стаж работы в дебюте ХОБЛ, *лет*	16 (11 – 25)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	0,14
Стаж курения, *лет*	24,5 ± 1,75	23,1 ± 2,18	26,7 ± 0,81	25,5 ± 1,48	0,56
Доля курящих, *n* (%)	18 (32,7)	16 (32,7)	103 (100,0)	31 (30,1)	0,34
Индекс пачка-лет	14,2 ± 1,51	14,5 ± 2,01	17,1 ± 0,63	13,9 ± 1,15	0,001[2]
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	66,7 ± 2,06	96,1 ± 0,17	59,0 ± 3,20	96,0 ± 1,15	<0,001[1]
$ОФВ_1$, %	63,5 ± 2,45	95,3 ± 3,34	51,1 ± 1,37	102,5 ± 6,18	<0,001[1]
Длительность болезни, *лет*	10,8 ± 0,50	Не применимо	10,3 ± 0,36	Не применимо	0,64

Примечание: [1]учитывали различия между группами больных с ХОБЛ; [2]достоверное отличие группы ХОБЛ табакокурения.

статуса курения, частота обострений ХОБЛ, оценка тяжести одышки (mMRC), спирография с пробой с бронхолитиком (MicroLab CareFusion, США) [13], бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL_{CO}) (бодиплетизмограф Power Cube Body, Германия), допплерэхокардиография (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, Шэньчжэнь Майндрэй Биомедикал Электроникс Ко, Лтд, КНР). Больным с ХОБЛ однократно выполнена фибробронхоскопия, забор лаважной жидкости (БАЛ) для цитологического исследования (бронхоскоп BF-XT160 Olympus medical systems corp., Япония). Цитологическое исследование лаважной жидкости методом световой микроскопии проводили в день забора материала, подготовку образцов к исследованию проводили согласно стандартной процедуре, окраска по Райту–Гимзе [14]. Эозинофильный тип воспаления диагностировали при количестве эозинофилов в БАЛ более 3% лейкоцитов, нейтрофильный – при количестве нейтрофилов более 64%, пауцигранулоцитарный – при содержании в жидкости БАЛ эозинофилов менее 3% и нейтрофилов менее 64% [15, 16]. Определяли парциальное напряжение кислорода (PaO_2) в утренние часы (7.00) до приема бронхолитиков на анализаторе газов крови OPTI (OPTI Medical Systems Inc., США).

Методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа в сыворотке или плазме крови определяли концентрации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкина 1 бета (IL-1β), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP1), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF); ростовых факторов – фактора роста фибробластов 2 (FGF 2), трансформирующего фактора роста β1 (TGF β1), фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF A), фермента антиоксидантной системы экстрацеллюлярной медь/цинкзависимой супероксиддисмутазы 3 (Cu/ZnSOD 3), продукта окисления белков, 8-изо-простагландина F2α (8-изо-PGF2α), матриксных металлопротеиназ 1-й и 9-й изоформ (MMP1 и MMP9), маркера функции эндотелия оксида азота. Исследование проводили на 8-канальном планшетном фотометре «Expert Plus» наборами фирм-производителей (фирма «ASYS HITECH», Австрия), стандартная длина волны измерения составила 450 нм.

Статистический анализ. Программное обеспечение – SPSS 24. Критический уровень значимости $p = 0,05$. Методы описательной статистики представлены для непрерывных переменных средней и ее стандартной ошибки (M ± m) при нормальном распределении (метод Колмогорова – Смирнова) либо медианой, максимальным и минимальным значениями, определением долей для качественных переменных. Эффекты экзогенного этиологического фактора ХОБЛ определяли методом ковариационного анализа (ANCOVA), межгрупповой план с последующим попарным сравнением групп – критерием Данна. В качестве ковариат учитывали пол, возраст, длительность ХОБЛ, стаж работы или курения, индекс пачка-лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, число обострений ХОБЛ, $ОФВ_1$. Определение взаимосвязей выполнено методом линейной регрессии с поправкой на авторешаемость. Для оценки потенциальных биомаркеров проводили ROC-анализ. Различия по номинальным переменным – критерий χ^2.

Результаты и их обсуждение. Общий цитоз жидкости БАЛ у больных с ПХОБЛ было значительно меньше, чем в группе ХОБЛ табакокурения. При ПХОБЛ была снижена доля клеток неповрежденного и увеличена доля клеток дегенерированного мерцательного эпителия, что отражает тяжесть атрофического процесса. Кроме того, в группе больных с ХОБЛ от действия токсичных газов была значимо выше частота выявления клеток метаплазированного эпителия – 26 (47,3%) больных по сравнению с 11 (10,7%) пациентами в группе ХОБЛ табакокуре-

ния; χ^2=10,2; *p*=0,003. Процент альвеолярных макрофагов также был больше при ПХОБЛ. Исследование клеточных типов воспаления определило, что от действия токсичных газов для ПХОБЛ характерен эозинофильный тип *(табл. 2).*

Профессиональная ХОБЛ отличалась от ХОБЛ табакокурения высокими сывороточными концентрациями MCP1, Cu/ZnSOD 3, IL-1β, MIF, TGF β1, MMP1 и MMP9, снижением VEGF A и умеренным повышением 8-изо-PGF2α (см. табл. 2). Изменения сывороточных уровней воспалительных факторов по сравнению с группой контроля были выявлены и у рабочих с нормальной функцией легких. В этой группе были повышены сывороточные концентрации MCP1 (но в меньшей степени, чем у больных с ПХОБЛ) и Cu/ZnSOD 3 (сопоставимо с группой ПХОБЛ), снижены сывороточные концентрации VEGF A.

Таким образом, у пациентов, экспонированных к токсичным газам по сравнению с контролем были повышены средние значения сывороточных концентраций: MCP1 – у больных с ПХОБЛ были повышены в 3 раза, у рабочих с нормальной функцией легких – в 1,5 раза; Cu/ZnSOD 3 у больных с ПХОБЛ и здоровых рабочих – в 2 раза. Снижены средние значения сывороточных концентраций VEGF A у больных с ПХОБЛ в 9 раз, у контактных – в 1,3 раза.

Концентрация TNFα сыворотки была повышена у больных с ХОБЛ обеих групп и у рабочих с нормальной функцией легких по сравнению с результатами здоровых лиц.

В моделях множественной линейной регрессии стаж работы и интенсивность воздействия промышленных аэрозолей были ассоциированы с основными параметрами воспалительного паттерна у больных с ПХОБЛ и контактных лиц. Другие независимые переменные, которые были включены в анализ: пол, возраст, длительность ХОБЛ и воздействие экзогенного этиологического фактора, индекс пачка-лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, число обострений ХОБЛ, $ОФВ_1$.

Стаж работы в условиях воздействия токсичных газов был независимым прогностическим фактором для сывороточных концентраций MCP1 (R^2=0,7), MIF (R^2=0,9), MMP1 (R^2=0,8), Cu/ZnSOD 3 (R^2=0,7), VEGF A (R^2=0,4) у больных с ПХОБЛ, для концентраций MCP1 (R^2=0,8) и VEGF A (R^2=0,5) у рабочих с сохраненной функцией легких. С максимальными разовыми концентрациями ксилола в воздухе рабочей зоны был ассоциирован уровень VEGF A (у больных с ПХОБЛ R^2=0,5, у здоровых рабочих R^2=0,7).

Факторы, определяющие особенности молекулярного паттерна ПХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов, были ассоциированы с клинико-функциональными параметрами *(табл. 3).* Так, при увеличении в системной циркуляции MMP9, TGF β1 и снижении VEGF A увеличивалась выраженность эмфиземы, оцененная по доле оста-

Таблица 2

Влияние экзогенного этиологического фактора на клеточно-молекулярные механизмы воспаления ХОБЛ

Параметр	Воздействие на рабочем месте токсичных газов		ХОБЛ табакокурения, *n* = 103	Контрольная группа, *n* = 99	*p*<
	ПХОБЛ, *n* = 55	Без ХОБЛ, *n* = 49			
Эозинофильное воспаление, *n* (%)	32 (58,2)	Не применимо	36 (35,0)	Не применимо	0,01
Нейтрофильное воспаление, *n* (%)	2 (3,60)	Не применимо	37 (35,9)	Не применимо	0,01
Смешанное воспаление, *n* (%)	1 (1,8)	Не применимо	25 (24,3)	Не применимо	0,01
Пауцигранулоцитарное воспаление, *n* (%)	20 (36,4)	Не применимо	5 (4,9)	Не применимо	0,01
Общий цитоз, *клеток в 1 мкл*	194,1±6,09	Не применимо	421,6±4,90	Не применимо	0,01
Мерцательный эпителий, % *от клеточного состава*	0,2±0,12	Не применимо	2,3±0,12	Не применимо	0,01
Дегенерированный эпителий, % *от клеточного состава*	4,4±0,12	Не применимо	1,0±0,05	Не применимо	0,01
Альвеолярные макрофаги, % *от клеточного состава*	76,1±1,83	Не применимо	53,9±2,31	Не применимо	0,01
TNFα, *пг/мл*	23,7±0,73	22,1±1,12	24,0±0,50	14,6±0,20	0,01[3,5,6]
IL-1β, *пг/мл*	11,2±0,39	1,8±0,26	2,7±0,39	1,1±0,18	0,01[2,3,4,5]
MCP1, *пг/мл*	553,5±4,81	278±3,17	210,7±2,18	183,7±0,72	0,01[1]
MIF, *нг/мл*	49,3±0,31	28,1±1,39	40,3±0,73	32,0±0,26	0,01[2,3,4,5]
FGF2, *пг/мл*	3,1±0,68	1,5±0,98	9,5±0,23	1,2±0,01	0,01[2,5]
TGF β1, *пг/мл*	1274,9±17,40	452,8±10,12	728,7±11,62	434,8±5,29	0,01[2,3,4,5]
VEGF A, *пг/мл*	132,7±14,06	910,1±11,43	857,4±16,63	1188,2±19,3	0,01[1]
Cu/ZnSOD 3, *нг/мл*	11,9±0,13	10,7±0,15	1,6±0,06	5,6±0,03	0,01[2,3,5,6]
8-изо-PGF2α, *пг/мл*	25,4±0,45	10,4±1,32	15,4±0,48	9,1±0,47	0,01[2,3,4,5]
MMP9, *нг/мл*	0,29±0,005	0,13±0,003	0,17±0,001	0,15±0,002	0,01[2,3,4,5]
MMP1, *пг/мл*	294,5±2,53	181,3±4,15	265,1±1,45	192,0±1,69	0,01[2,3,4,5]
Оксид азота, *мкмоль/л*	61,4±1,70	105,2±3,11	113,1±1,46	112,4±1,25	0,01[2,3,4,5]

Примечание: достоверность различий [1] между всеми группами; [2] ХОБЛ от действия газов и табакокурения; [3] ХОБЛ от действия газов и группой контроля; [4] ХОБЛ от действия газов и рабочих с нормальной функцией легких; [5] ХОБЛ табакокурения и группой контроля; [6] рабочих, экспонированных к газам и группой контроля.

Таблица 3

Влияние компонентов биомеханизма развития на основные фенотипические признаки ПХОБЛ

Молекулярный фактор	B	Стандартная ошибка	Beta	*p*	R	R^2	R^2, поправленный на авторешаемость
$ОФВ_1$, *% от должных величин*							
MCP1, *пг/мл*	–0,189	0,085	–0,370	0,031	0,67	0,45	0,43
TGF β1, *пг/мл*	–0,048	0,024	–0,344	0,045			
ООЛ/ОЕЛ, %							
MMP9, *нг/мл*	10,481	5,195	0,831	<0,001	0,87	0,85	0,85
VEGF A, *пг/мл*	–0,010	0,005	–0,073	0,045			
TGF β1, *пг/мл*	0,005	0,001	0,150	<0,001			
PaO_2, *мм рт.ст.*							
VEGF A, *пг/мл*	–0,088	0,043	–0,235	0,047	0,656	0,43	0,41
СДЛА, *мм рт.ст.*							
Оксид азота, *мкмоль/л*	–0,534	0,118	–0,521	<0,001	0,3	0,20	0,40
DL_{CO}, *% от должных значений*							
VEGF A, *пг/мл*	0,030	0,015	0,266	0,049	0,266	0,07	0,55

точного объема в общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ), при снижении уровня VEGF A снижались парциальное напряжение кислорода артериальной крови (PaO_2) и диффузионная способность легких (DL_{CO}), при снижении концентрации оксида азота увеличивалось расчетное среднее давление в легочной артерии (СДЛА).

Учитывая выявленные отличия воспаления при ХОБЛ от действия токсичных газов и взаимосвязь эндотипа и фенотипа, патогенетические факторы были оценены в качестве биомаркеров. Определяли их значимость для двух диагностических целей. Для выявления маркеров, различающих ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов, и ХОБЛ табакокурения, исследовали группы ПХОБЛ и ХОБЛ табакокурения. Для выявления маркеров, различающих больных ХОБЛ и экспонированных рабочих с нормальной функцией легких, – группы ПХОБЛ и здоровых рабочих тех же предприятий. Результаты были скорректированы по полу, возрасту, длительности ХОБЛ и воздействия экзогенного этиологического фактора, индексу пачка-лет, наличию сердечно-сосудистых заболеваний, числу обострений ХОБЛ, $ОФВ_1$.

Исследование патогенетических факторов в качестве маркеров профессионального генеза ХОБЛ от воздействия токсичных газов определило, что наиболее значимыми независимыми диагностическими признаками были сывороточные концентрации IL-1β (B = 0,027; *p*<0,001), TGF β1 (B = 0,00009; *p*<0,001), VEGF A (B= –0,0003; *p*=0,008).

Линейная взаимосвязь может быть представлена в виде формулы: биохимический маркер ПХОБЛТГ = –0,38+0,027×IL-1β+0,00009×TGF β1–0,0003×VEGF A, где биохимический маркер профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов (ПХОБЛТГ) – ожидаемая вероятность, что ХОБЛ развилась в результате действия токсичных газов; IL-1β – сывороточная концентрация IL-1β, пг/мл; TGFβ 1 – сывороточная концентрация TGFβ 1, пг/мл; VEGF A – сывороточная концентрация VEGF A, пг/мл.

При значении комплексного биохимического маркера ПХОБЛ от действия токсичных газов, равном или превышающем 0,2, ХОБЛ сформировалась в результате экспозиции профессионального фактора с вероятностью 95%. Диагностическая чувствительность метода равняется 95,0%, специфичность – 70,2%, площадь под кривой чувствительность/специфичность составила 0,91; 95% ДИ 0,90–0,98; *p*<0,001. Диагностическая эффективность теста – 95,7% *(табл. 4, рисунок).*

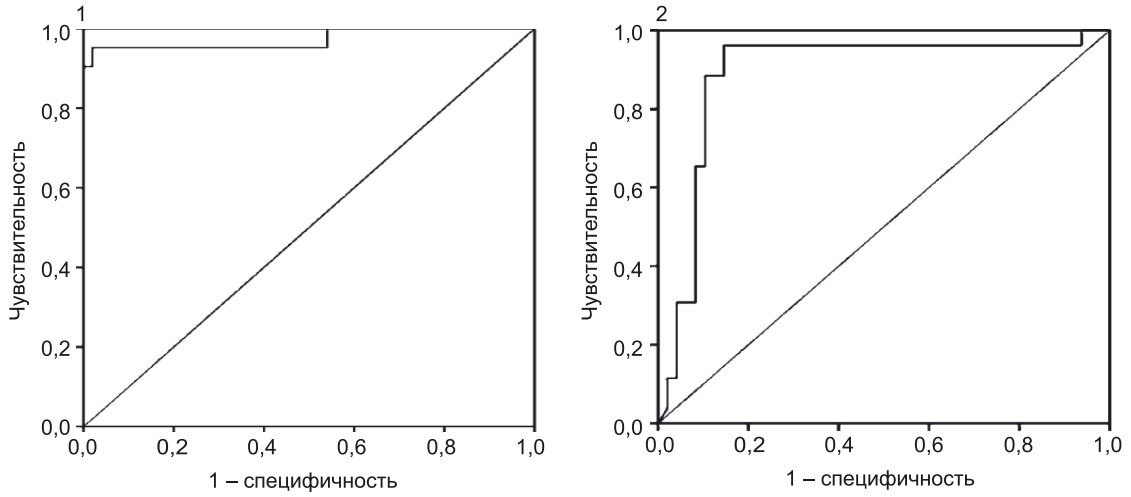
При оценке исследуемых факторов в качестве биомаркеров риска ПХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов с $ОФВ_1$/ФЖЕЛ меньшим или равным 0,7 после ингаляции бронхолитика был ассоциирован сывороточный уровень VEGF A (B=–0,09; *p*=0,034). Так как значимый фактор оказался единственным, а в практической работе удобнее использовать не коэффициенты, а результаты прямых измерений, то в дальнейшем оценивали диагностическую чувствительность и специфич-

Таблица 4

Качество диагностических моделей

	R	R^2	R^2, поправленный на авторешаемость	Стандартная ошибка оценки
Комплексный маркер, дифференцирующий ПХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов от ХОБЛ другой этиологии	0,802	0,650	0,640	0,28
VEGF A – маркер, дифференцирующий больных с ПХОБЛ из экспонированных лиц	0,812	0,799	0,752	0,16

Примечание: R – коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением; R^2 – квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением.



Чувствительность и специфичность молекулярных маркеров:
1 – комплексный биохимический маркер профессионального генеза ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов; 2 – VEGF A как маркер ХОБЛ у лиц, экспонированных к токсичным газам

ность 9-кратного снижения VEGF A сыворотки по сравнению со средними значениями здоровых лиц без профвредностей (менее 133 пг/мл). Маркер прогнозировал ПХОБЛ с чувствительностью 82% и специфичностью 89%, площадь под ROC-кривой составила 0,86 (см. табл. 4, *рисунок*).

Анализ зависимости операционных характеристик исследуемых маркеров от стажа работы в неблагоприятных условиях выявил, что при увеличении стажа диагностическая специфичность и эффективность увеличивались *(табл. 5)*, тогда как диагностическая чувствительность не изменялась. Показатели информативности были приемлемыми для клинической практики во всех стажевых группах.

Ранее проведенные исследования выявили возможность влияния профессионального этиологического фактора на фенотип ХОБЛ. Дизайн большинства из этих исследований предполагал включение больных независимо от гигиенических свойств производственного этиологического фактора, что могло ограничить достоверность результатов [17, 18]. Данные об особенностях ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов и исследования патогенетической основы фенотипов профессиональной ХОБЛ в доступной литературе ограничены.

Проведенное исследование показало, что воздействие токсичных газов в течение 16 (11–25) лет с наличием пиковых превышений ПДК в 1,5–6 раз модифицирует общие биомеханизмы ХОБЛ – аномальное персистирующее воспаление, оксидативный стресс, дисбаланс протеиназы-антипротеиназы, дисфункцию эндотелия, формируя специфичный фенотип. Для ПХОБЛ было характерно повышение сывороточных концентраций преимущественно макрофагальных цитокинов MCP1, IL-1β, MIF, компонентов антиоксидантной защиты Cu/ZnSOD 3, металлопротеиназ MMP1, MMP9 и дисбаланс ростовых факторов – повышение TGF β1 и снижение VEGF A. Каузальная роль промышленного аэрозоля подтверждается повышением MCP1 и снижением VEGF A у здоровых рабочих, экспонированных к токсичным газам, с выраженным усилением изменений при развитии ПХОБЛ. Напряжение антиоксидантных систем, определяемое по избыточной активности Cu/ZnSOD 3, было выявлено уже у контактных рабочих с нормальной функцией легких. Возможно, при развитии ПХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов срыв адаптации заключается в персистирующей гиперактивации макрофагов и нарушении процессов репарации в рамках воспалительного ответа на повреждающий агент.

Влияние производственного фактора на развитие отдельного эндотипа ХОБЛ дополнительно подтверждают выявленные ассоциации уровней молекулярных факторов с длительностью и интенсивностью воздействия токсичных газов.

Таблица 5

Информативность биохимических маркеров в зависимости от стажа

Стаж работы в условиях воздействия токсичных газов	10–15 лет	15–30 лет	Более 30 лет	*p*
Комплексный биохимический маркер профессионального генеза ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов				
Диагностическая чувствительность, %	94,3	95,3	96,3	0,063
Диагностическая специфичность, %	68,0	72,1	82,5	0,044
Диагностическая эффективность, %	93,1	95,5	98,2	0,049
VEGFA – маркер ХОБЛ у лиц, экспонированных к токсичным газам				
Диагностическая чувствительность, %	80,1	82,6	84,5	0,071
Диагностическая специфичность, %	78,3	89,1	91,1	0,031
Диагностическая эффективность, %	89,2	90,1	92,6	0,029

Патогенетическая специфичность ПХОБЛ от действия токсичных газов является основой формирования отдельного клинического варианта (фенотипа) заболевания. Повышенные сывороточные концентрации MMP9, TGF β1, сниженные VEGF A были взаимосвязаны с увеличением выраженности эмфиземы, нарастанием дыхательной недостаточности; снижение оксида азота – с легочной гипертензией. Полученные результаты соответствуют известным данным о функциях исследованных молекул [19–24] и результатам исследований клинико-функциональных особенностей ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов, ранее опубликованных нашей исследовательской группой. При развитии в результате воздействия токсичных газов ПХОБЛ отличается высоким баллом mMRC, снижением PaO_2, эмфиземой с выраженным увеличением легочных объемов (ООЛ/ОЕЛ), СДЛА более 35 мм рт.ст. при средней тяжести ограничения воздушного потока [25].

Диагностическая значимость исследованных молекулярных факторов прежде была установлена для ХОБЛ табакокурения. Так, в сравнении со здоровыми, экспрессия MCP1, IL-1β, TGF β1 была повышена в бронхолегочной системе больных с ХОБЛ [19–21]. Большинство источников сообщают сниженный уровень VEGF A при ХОБЛ [22], но опубликованы данные и о возможном его повышении [23]. Проведенное исследование показало потенциальные возможности использования IL-1β, TGF β1 и VEGF A как маркеров профессионального генеза ХОБЛ от воздействия токсичных газов и VEGF A как маркера риска ХОБЛ у экспонированных лиц.

Выводы. В условиях воздействия токсичных газов формируется отдельный патогенетический вариант профессиональной хронической обструктивной болезни легких. Перспективным маркером высокого риска профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов является сывороточная концентрация VEGF A. В качестве диагностического критерия профессионального генеза ХОБЛ может быть использован комплексный маркер, включающий IL-1β, TGF β1 и VEGF A.

Прозрачность исследования. *Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта № №77-44-540009 р_а.*

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации / Н.Ф. Измеров, И.В. Бухтияров, Л.В. Прокопенко, Е.Е. Шиган // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С.4–10.
2. *Васильева, О.С.* Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных / О.С. Васильева, Н.Ю. Кравченко // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 5. – С.22–26.
3. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 792 с.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.
5. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare data viz. – URL: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare
6. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care / D. Fishwick [et al.] // Occup. Med. (Lond). – 2015. – Vol. 65, № 4. – P.270–282.
7. О перечне профессиональных заболеваний, уведомлении о несчастных случаях на производстве и профессиональных заболеваниях и их регистрации: рекомендация МОТ № 194. – URL: http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100_INSTRUMENT_ID:312532:NO (дата обращения: 14.06.2017).
8. Об утверждении перечня профессиональных заболеваний: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 № 417н (зарегистрирован в Минюсте 15.05.2012 г. Рег. № 24168).
9. *Серебряков, П.В.* Клинико-гигиеническая оценка состояния здоровья работников производства меди в условиях Крайнего Севера / П.В. Серебряков, О.И. Карташев, И.Н. Федина // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 1. – С.25–28.
10. *Васильева, О.С.* Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания / О.С. Васильева, Л.П. Кузьмина, Н.Ю. Кравченко // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С.198–205.
11. *Barnes, P.J.* Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmoMnary disease / P.J. Barnes // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 138, № 1. – P.16–27.
12. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report)]. – URL: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf (дата обращения: 27.07.2018).
13. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С.11–24.
14. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate / M. Brown [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, № 11. – P.1415–1420.
15. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD / I.D. Pavord [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P.118–25.
16. *Haldar, P.* Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype / P. Haldar, I.D. Pavord // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119, № 5. – P.1043–1052.
17. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Paulin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191. – P.557–565.
18. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD / D. Caillaud [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – P.302.
19. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling /

A. Churg [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 40. – P.482–490.
20. Roflumilast N-oxide prevents cytokine secretion induced by cigarette smoke combined with LPS through JAK/STAT and ERK1/2 inhibition in airway epithelial cells / T. Victoni [et al.] // PLoS One. – 2014. –Vol. 9, № 1. –P.e85243.
21. Increased production of TGF-β1 from sputum cells of COPD: Relationship with airway obstruction / L. Godinas [et al.] // Cytokine. – 2017. – Vol. 99. – P.1–8.
22. Neutrophil Elastase Differentially Regulates Interleukin 8 (IL-8) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Production by Cigarette Smoke Extract / K.H. Lee [et al.] // J. Biol. Chem. – 2015. – Vol. 290. – P.28438–28445.
23. Prostaglandin E_2 possesses different potencies in inducing Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 production in COPD human lung fibroblasts / A. Bonanno [et al.] // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2016. – Vol. 106. – P.11–8.
24. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity / H.K. Koo [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis. – 2016. – № 11. – P.1129–1137.
25. Фенотипы и эндотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов или неорганической пыли / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, О.Н. Герасименко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 5. – С.56–65.

REFERENCES

1. Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Shigan EE. Realizaciya global'nogo plana dejstvij VOZ po ohrane zdorov'ya rabotayushchih v Rossijskoj Federacii [Russian Federation implementation of WHO global efforts plan on workers health care]. Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya [Occupational medicine and industrial ecology]. 2015; (9): 4-10.
2. Vasilyeva OS, Kravchenko NYu. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih kak professional'noe zabolevanie: faktory riska i problema mediko-social'noj reabilitacii bol'nyh [The chronic obstructive disease of lungs as occupational illness: risk factors and problem of medical social rehabilitation of patients]. Rossijskij medicinskij zhurnal [Medical Journal of the Russian Federation]. 2015; 21 (5): 22-26.
3. Izmerov NF, Chuchalin AG ed. Professional'nye zabolevaniya organov dyhaniya: nacional'noe rukovodstvo [Occupational respiratory diseases: national guidelines]. Moskva [Moscow]: GEOTAR-Media. 2015; 792 p.
4. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2017 godu: Gosudarstvennyj doklad [Sanitary and epidemiological wellbeing in Russian Federation in 2017]. Moskva [Moscow]: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka [Federal service for surveillance on consumer rights and human wellbeing]. 2018; 268 p.
5. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare data viz. Available from URL: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ (27.07.2018)
6. Fishwick D, Sen D, Barber C, Bradshaw L, Robinson E, Sumner J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. Occup Med (Lond). 2015; 65 (4): 270-282.
7. International Labour Organisation. R194 – List of Occupational Diseases Recommendation. 2002; 194: URL: http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100_INSTRUMENT_ID:312532:NO
8. Ob utverzhdenii perechnya professional'nyh zabolevanij: prikaz Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya RF ot 27\04\2012 № 417n (zaregistrirovan v Minyuste 15\05\2012 goda # 24168) [On approval of the list of occupational diseases: Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 27\04\2012 # 417n (registered in the Ministry of Justice 15\05\2012 # 24168).
9. Serebryakov PV, Kartashev OI, Fedina IN. Kliniko-gigienicheskaya ocenka sostoyaniya zdorov'ya rabotnikov proizvodstva medi v usloviyah krajnego severa [Clinical and hygienic evaluation of health state of copper production workers in Far North]. Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya [Occupational medicine and industrial ecology]. 2016; 1: 25–28.
10. Vasil'eva OS, Kuz'mina LP, Kravchenko NYu. Rol' molekulyarno-geneticheskih issledovanij v diagnostike i profilaktike razvitiya professional'nyh zabolevanij organov dyhaniya [A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2017; 27 (2): 198–205.
11. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138 (1): 16–27.
12. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). Available from URL: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
13. Chuchalin AG, Ajsanov ZR, CHikina SYu, CHernyak AV, Kalmanova EN. Federal'nye klinicheskie rekomendacii Rossijskogo respiratornogo obshchestva po ispol'zovaniyu metoda spirometrii [Federal guidelines of the Russian Respiratory Society for the spirometry methodology]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2014; 6: 11-24.
14. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clin Infect Dis. 2007; 44 (11): 1415–1420.
15. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, Barnes NC. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD. Thorax. 2016; 71 (2): 118–125.
16. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119 (5): 1043–1052.
17. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, Belli AJ, Christenson S, Tashkin DP, Han M, Barr RG, Hansel NN. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191: 557-565.
18. Caillaud D, Lemoigne F, Carré P, Escamilla R, Chanez P, Burgel PR, Court-Fortune I, Jebrak G, Pinet C, Perez T, Brinchault G, Paillasseur JL, Roche N. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. BMC Public Health. 2012; 12: 302.
19. Churg A, Zhou S, Wang X, Wang R, Wright JL. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 40: 482–490.
20. Victoni T, Gleonnec F, Lanzetti M, Tenor H, Valença S, Porto LC, Lagente V, Boichot E. Roflumilast N-oxide prevents cytokine secretion induced by cigarette smoke combined with LPS through JAK/STAT and ERK1/2

inhibition in airway epithelial cells. PLoS One. 2014; 9 (1): e85243.
21. Godinas L, Corhay JL, Henket M, Guiot J, Louis R, Moermans C. Increased production of TGF-β1 from sputum cells of COPD: Relationship with airway obstruction. Cytokine. 2017; 99: 1-8.
22. Lee KH, Lee CH, Jeong J, Jang AH, Yoo CG. Neutrophil elastase differentially regulates interleukin 8 (il-8) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production by cigarette smoke extract. J Biol Chem. 2015; 290: 28438–28445.
23. Bonanno A, Albano GD, Siena L, Montalbano AM, Riccobono L, Anzalone G, Chiappara G, Gagliardo R, Profita M, Sala A. Prostaglandin E_2 possesses different potencies in inducing Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 production in COPD human lung fibroblasts. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2016; 106: 11-18.
24. Koo HK, Hong Y, Lim MN, Yim JJ, Kim WJ. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1129-1137.
25. Shpagina LA, Kotova OS, Gerasimenko ON, Shpagin IS, Surovenoko TN, Karmanovskaya SA, Ermakova MA. Fenotipy i ehndotipy professional'noj hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih ot vozdejstviya toksichnyh gazov ili neorganicheskoj pyli [Phenotypes and endotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease due to toxic gases or inorganic dust]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2017; 10 (5): 56-65.

ОБЗОРЫ

© А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, З.Ф. Ким, Р.Ф. Гайфуллина, 2019

УДК 616.132.2-008.6-07:616.153.96-074(048.8) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).79-85

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА*, канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. К. Маркса, 74, e-mail: alsuchaa@mail.ru*
АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ*, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики № 1 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru*
КИМ ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА*, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49*
ГАЙФУЛЛИНА РАУШАНИЯ ФАРИТОВНА*, канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. К. Маркса, 74*

Реферат. ***Цель исследования*** – анализ последних публикаций, посвященных изучению динамики уровня С-реактивного белка у пациентов с острым коронарным синдромом и его прогностическому значению. ***Материал и методы.*** Осуществлен обзор публикаций в научной и медицинской литературе, посвященных изучению динамики уровня С-реактивного белка у пациентов с острым коронарным синдромом, его прогностическому значению. ***Результаты и их обсуждение.*** Концентрация С-реактивного белка возрастает при остром коронарном синдроме, максимальные величины при инфаркте миокарда выше, чем у больных с нестабильной стенокардией, выявлена корреляция между его уровнем и размером некроза. Выявлено, что повышенная концентрация С-реактивного белка во время поступления в стационар может быть предиктором плохого прогноза, повышенные его базальные уровни являются независимыми прогностическими признаками кратко- и долгосрочных рисков рецидивирующего инфаркта миокарда или смерти. У больных уровень С-реактивного белка, определенный при выписке из стационара, обладает большей прогностической ценностью, чем данный показатель при поступлении в стационар. ***Выводы.*** Добавление изучения уровня С-реактивного белка к уже существующим стандартным моделям оценки риска позволяет точнее предсказать вероятность развития острого коронарного синдрома и прогноз при этом состоянии.
Ключевые слова: С-реактивный белок, острый коронарный синдром, прогноз.
Для ссылки*:* Абдрахманова, А.И. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, З.Ф. Ким, Р.Ф. Гайфуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.79–85. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).79-85.

C-REACTIVE PROTEIN IN ACUTE CORONARY SYNDROME: CONTENT IN BLOOD PLASMA AND PROGNOSTIC VALUE

ABDRAKHMANOVA ALSU I.*, C. Med. Sci., associate professor of the Department of fundamental basis of clinical medicine of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, K. Marx str., 74, e-mail: alsuchaa@mail.ru*
AMIROV NAIL B.*, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice № 1 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru*
KIM ZULFIYA F.*, C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine № 2 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49*
GAIFULLINA RAUSHANIYA F.*, C. Med. Sci., associate professor of the Department of fundamental basis of clinical medicine of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, K. Marx str., 74, e-mail: rushana78@mail.ru*

Abstract. ***Aim.*** The latest publications devoted to the study of C-reactive protein level dynamics in patients with acute coronary syndrome and on its prognostic value have been analyzed. ***Material and methods.*** Review of publications devoted to the study of C-reactive protein level dynamics in patients with acute coronary syndrome and to its prognostic value was carried out in scientific and medical literature. ***Results and discussion.*** C-reactive protein concentration increases in acute coronary syndrome. Its maximal values in myocardial infarction are higher than in patients with unstable angina. Correlation is revealed between its level and the area of necrosis. It was explored that increased C-reactive protein concentration during hospital stay may be a predictor of poor prognosis. Its elevated basal levels serve as independent prognostic signs of short- and long-term risks of recurrent myocardial infarction or death. C-reactive protein level at discharge from the hospital has a greater prognostic value in patients than the one measured upon admission. ***Conclusion.*** Adding the study of C-reactive protein plasma level to the existing standard models of risk assessment allows one to predict the probability of acute coronary syndrome development and the prognosis more accurately.

Key words: C-reactive protein, acute coronary syndrome, prognosis.
For reference: Abdrahmanova AI, Amirov NB, Kim ZF, Gaifullina RF. C-reactive protein in acute coronary syndrome: content in blood plasma and prognostic value. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (5): 79–85.
DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).79-85.

Введение. Одним из наиболее изученных диагностических и прогностических биомаркеров воспаления считается С-реактивный белок (СРБ), он является представителем нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов [1]. Выработка СРБ регулируется цитокинами, относящимися к семейству белков острой фазы воспаления [2–4].

Воспалительная теория атерогенеза подтверждается обнаружением в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенной концентрации маркеров воспалительного ответа [5]. Дестабилизация атеросклеротической бляшки характеризуется высокой активностью хронического воспалительного процесса, что подтверждается, в частности, увеличением уровня СРБ [6, 7]. Повышение концентрации СРБ в крови более 5 мг/л может инициировать экспрессию Е-селектина и молекул межклеточной адгезии в эндотелиоцитах, что активизирует процессы атерогенеза и вызывает прогрессирование атеросклероза (АС). Поэтому СРБ является не только значимым фактором воспаления, но и маркером нестабильности атеросклеротической бляшки, склонной к росту или разрыву. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у лиц с повышенным уровнем СРБ в два-три раза выше, чем риск у лиц с наименьшими его уровнями [8, 9]. Существует мнение, что уровень СРБ тем выше, чем более выражен коронарный АС, возрастание риска инфаркта миокарда (ИМ) прямо пропорционально увеличению базового уровня СРБ [7].

СРБ стимулирует синтез тканевого фактора – основного триггера тромбоза, и ингибирует синтез оксида азота. Ингибиция синтеза оксида азота усиливает апоптоз клеток эндотелия и блокирует ангиогенез. СРБ также активирует ядерный фактор транскрипции NF-kB – ведущий фактор экспрессии генов большинства провоспалительных и проатерогенных цитокинов. СРБ является одним из ведущих факторов иммуновоспалительного ответа при некрозе миокарда, активируя комплемент по классическому варианту. Установлено, что СРБ способен угнетать дифференциацию и пролиферацию костномозговых эндотелиальных клеток-предшественников. Ингибирование размножения эндотелиальных клеток-предшественников СРБ может играть важную роль в торможении процессов компенсаторного ангиогенеза при некрозе миокарда, что может быть еще одним объяснением повышенного содержания этого маркера у больных с осложненным течением заболевания. Указанные выше факторы объясняют выявленную корреляцию между повышенным содержанием СРБ и осложненным течением заболевания, что дает основание для использования как абсолютных значений содержания СРБ в крови, так и характера динамики СРБ в остром периоде заболевания для выделения группы больных с повышенным риском осложненного течения [7].

Метаанализ 22 проспективных исследований позволил установить повышенный риск развития ССС на 45% у пациентов с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ (вчСРБ) [7–10.] Также в ряде крупных многоцентровых исследований была подтверждена информативность СРБ как маркера активности системного воспаления, повышение концентрации которого является жестким предиктором смерти на протяжении трех лет у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Как было доказано, повышение концентрации СРБ связано с повышенной частотой возникновения осложнений при атеросклерозе: уровень СРБ более 2,9 мг/л может считаться относительным риском ССС [11, 12].

Использование вчСРБ позволило установить повышение концентрации СРБ даже в пределах, которые ранее рассматривались как нормальные, что связано с увеличением риска развития ОКС [13, 14]. Его концентрация увеличивается прямо пропорционально тяжести коронарного стеноза, связана с увеличением количества стенозов и разрывов в бляшках [6, 7]. В контексте проблемы ОКС из показателей воспаления патогенетически значимыми являются сывороточные уровни СРБ. Определение указанных параметров с учетом фазности патологического процесса при ишемии и некрозе миокарда имеет несомненное диагностическое и прогностическое значение [6].

По данным крупных проспективных исследований, вчСРБ можно рассматривать в качестве совокупного фактора риска, включающего метаболические показатели и показатели вялотекущего воспаления. Ряд авторов считают, что вклад вчСРБ в существующие алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), вероятно, невелик [15].

Существует ряд проблем, связанных с использованием СРБ в диагностике и прогнозировании, так как концентрация СРБ повышается в ответ на любое тканевое повреждение и локальное воспаление, это должно учитываться при интерпретации клинико-лабораторных данных в каждом конкретном случае [16].

Уровень СРБ при остром коронарном синдроме. Концентрация СРБ возрастает при ОКС в первые 6–9 ч от начала заболевания, достигая пика на 1–3-й день с момента повреждения, и снижается на фоне эффективного лечения или элиминации очага воспаления, а к 30–40-му дню приходит к норме [17, 18]. Учитывая низкую специфичность СРБ для оценки риска нежелательных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), анализ рекомендуется проводить дважды с интервалом в 2 нед. Для анализа используется венозная кровь, которая берется независимо от приема пищи (у лиц с отсутствием нарушений обмена веществ).

При сопоставлении различных неспецифических показателей воспаления и некроза ряд авторов отмечают, что СРБ в сыворотке больных инфарктом

миокарда (ИМ) встречается чаще, чем лейкоцитоз, ускорение СОЭ, подъем температуры, и предлагают использовать его как маркер ИМ [2, 19].

У пациентов повышенный базовый уровень СРБ встречается при нестабильной стенокардии (НС) в 70%, а при ИМ – в 98% случаев [6, 20].

Концентрация СРБ у лиц с НС повышается независимо от наличия поврежденных кардиомиоцитов, когда показатели КФК-МВ и тропонина Т остаются нормальными, что может отражать активацию хронического воспалительного состояния, характерного для атеросклероза [20].

Максимальные величины СРБ определяются при ИМ, они выше, чем у больных с НС в 1,5–3 раза, что подтверждается результатами ряда исследований [2, 21]. Выявлена корреляция между уровнем СРБ и размером некроза [18].

Есть данные, что исходная концентрация СРБ в группе больных ИМ без зубца Q может быть выше, чем в группе больных ИМ с зубцом Q [22]. Принимая во внимание отсроченную секрецию СРБ после какого-либо стимула (тромбоз, инфекция, повреждение), исходные значения этого маркера некоторые авторы признают характеристикой воспалительного фона, на котором развился ИМ [6].

Влияние уровня СРБ и его динамики на прогноз при остром коронарном синдроме. Выявлено, что повышенная концентрация СРБ во время поступления в стационар (более 3 мг/л) может быть предиктором плохого исхода у лиц с НС. Уровень СРБ выше 5 мг/л и уровень тропонина более 0,4 мкг/л чаще отмечается у больных с тяжелым течением НС. Если в одном из анализов уровни СРБ превышают 10 мг/л, следует исключить наличие инфекционных или воспалительных заболеваний и повторить измерение. Риск нежелательных ССО в зависимости от уровня СРБ представлен в *таблице* [1, 23, 24].

Риск нежелательных сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня С-реактивного белка

Уровень С-реактивного белка	Риск нежелательных сердечно-сосудистых событий
Менее 1 мг/л	Низкий риск
1–3 мг/л	Умеренный риск
3–10 мг/л	Высокий риск
Более 10 мг/л	Результат не может быть использован для оценки риска, так как повышение уровней высокочувствительного маркера воспаления может быть связано с травмой, инфекционным или воспалительным заболеванием

Исследование динамики уровня СРБ используется для определения кратко- и долгосрочных рисков возвратных случаев патологии коронарных артерий (КА) или смерти из-за сердечных причин у пациентов: уровень СРБ тем выше, чем более выражен коронарный АС, при НС уровень СРБ более 3 г/л ассоциируется с 4-, 5-кратным повышением риска ИМ и повторной госпитализацией, а выше 10 мг/л – более высокой смертностью [6, 7]. Возрастание риска ИМ прямо пропорционально увеличению базового уровня СРБ [14, 19, 21]. У больных с неосложненным течением заболевания уровень СРБ существенно снижается к 14-м сут от начала развития ОКС [23]. При осложненном течении ИМ обнаруживается значительное повышение концентрации СРБ в первые сутки заболевания [25, 26], среднее значение содержания СРБ к 14-м сут заболевания достоверно не изменяется, отмечается его незначительное увеличение по отношению к исходным данным. Это, возможно, связано с особенностями иммунного ответа у данной группы больных на повреждение АС бляшки и миокарда при ОКС, с сохраняющейся нестабильностью атеромы, повторными эпизодами ишемии и микроповреждениями миокарда либо атеромы [23]. У больных с крупноочаговым ИМ причиной значительного и продолжительного повышения содержания СРБ могут являться как указанные выше факторы, так и продолжающаяся активация цитокинового каскада при обширной зоне некроза и дезадаптивном варианте постинфарктного ремоделирования, развития порочного круга «цитокины–стресс–цитокины». Повышение СРБ у этой группы больных может не только отражать активность экспрессии провоспалительных цитокинов, но и играть самостоятельную роль как один из важнейших факторов, усугубляющих этот порочный круг. Это предположение согласуется с новыми данными о роли и значении СРБ в патогенезе ОКС, полученными в экспериментальных исследованиях в последние годы. Исследования пациентов с ИМ выявили корреляцию между концентрацией СРБ, размером некроза и прогнозом [23].

Обзор проспективных исследований, в которых исследование СРБ использовалось для предсказания кратко- и долгосрочных рисков возвратных случаев патологии КА или смерти из-за сердечных причин у пациентов, наблюдавшихся от 90 дней до 9 лет, привел к следующим основным выводам: сывороточные уровни СРБ коррелировали с установленными факторами ССР – курение, возраст, индекс массы тела и диабет, а также с клиническими переменными – предшествующим ИМ и тяжести стеноза КА; повышенные базальные уровни СРБ являются независимыми прогностическими признаками кратко- и долгосрочных рисков рецидивирующего ИМ или смерти у пациентов с НС или ИМ в анамнезе [18, 27].

Повышение концентрации СРБ в сыворотке крови сохраняется у 50% больных с ОКС в течение 3 мес после эпизода НС и является предвестником повторной дестабилизации АС бляшки и рецидива ОКС [23]. Определена высокая прогностическая ценность СРБ у пациентов с крупноочаговым ИМ [7], стабильно повышенный уровень СРБ ассоциируется с риском развития повторного ИМ [27].

Установлено, что СРБ не только отражает активность воспалительного процесса в области АС бляшки и некротического поражения, но также является активным его участником. СРБ стимулирует синтез тканевого фактора – основного триггера тромбоза, и ингибирует синтез оксида азота. Ингибиция синтеза оксида азота усиливает апоптоз клеток эндотелия и

блокирует ангиогенез. СРБ также активирует ядерный фактор транскрипции NF-kB, ведущий фактор экспрессии генов большинства провоспалительных и проатерогенных цитокинов. СРБ является одним из ведущих факторов иммуновоспалительного ответа при некрозе миокарда, активируя комплемент по классическому варианту. Установлено, что СРБ способен угнетать дифференциацию и пролиферацию костно-мозговых эндотелиальных клеток-предшественников [6, 7]. Ингибирование размножения эндотелиальных клеток-предшественников СРБ может играть важную роль в торможении процессов компенсаторного ангиогенеза при некрозе миокарда, что может быть еще одним объяснением повышенного содержания этого маркера у больных с осложненным течением заболевания. Указанные выше факторы объясняют выявленную корреляцию между повышенным содержанием СРБ и осложненным течением заболевания, что дает основание для использования как абсолютных значений содержания в крови, так и характера динамики СРБ в остром периоде заболевания для выделения группы больных с повышенным риском осложненного течения.

Также было установлено, что СРБ является лабораторным маркером успеха вторичной профилактики пациентов, перенесших ОКС [14].

Определение СРБ в сыворотке крови высокочувствительным методом дает дополнительную прогностическую информацию у больных с отрицательными результатами анализа сердечных тропонинов и дополняет информацию, получаемую из анамнеза и результатов ЭКГ. В нескольких, но не во всех работах установлено, что связь между вчСРБ в сыворотке крови и клиническим исходом является более значимой в отношении смертности и менее значимой в отношении повторного ИМ. Предпочтительной единицей измерения вчСРБ в сыворотке крови является мг/л. Для оценки риска при ОКС проверялось несколько граничных значений вчСРБ в диапазоне 3–15 мг/л, но сопоставимых исследований такого рода немного. Консенсус достигнут в том, что оптимальный граничный уровень при ОКС выше, чем тот, который определяет кандидатов на первичные профилактические меры. В одном проспективном исследовании нескольких граничных значений оптимальным для предсказания суммарного риска смерти и повторных ишемических эпизодов оказался уровень 15 мг/л. В опубликованных работах также обоснован граничный уровень 10 мг/л, в связи с чем оптимальную величину еще предстоит определить. При тестировании через месяц или несколько месяцев после выявления ОКС подходящими для больных с риском коронарной болезни сердца или уже страдающих ею оказались следующие граничные значения: низкий риск – менее 1 мг/мл, средний риск – 1–3 мг/мл, высокий риск – более 3 мг/мл. Полезными, вероятно, окажутся новые сравнительные исследования по граничным уровням вчСРБ в сыворотке крови для принятия решений при ОКС [28].

Остается также неясным, каково наилучшее время определения вчСРБ в сыворотке крови для ранжирования по риску при ОКС. Когда образцы получены у больного на позднем сроке после ИМ, следует учитывать потенциальный вклад воспалительной реакции на некроз. В исследованиях, проведенных с образцами, полученными сразу после обращения к врачу, при выписке и при выздоровлении (больше месяца после ИМ), показана независимая связь с последующим исходом. В двух сравнительных исследованиях образцов, полученных при госпитализации и при выписке, было заметно небольшое преимущество (без статистической гетерогенности) анализов перед выпиской. Возможно, что уровень СРБ, определенный на ранних сроках после обращения к врачу в связи с ОКС, отражает иные патофизиологические факторы и связи с риском, чем те, что проявляются при определении ОКС после затихания острофазовой реакции [28].

Выявлено, что имплантирование коронарных стентов приводит к локальному и системному воспалительному синдрому, и рестеноз является одним из проявлений этой воспалительной реакции [29]. Раскрытие стента сопровождается повышением уровня СРБ как высокочувствительного маркера системного воспаления, указывающего на увеличение риска разрыва бляшки и неблагоприятных коронарных событий [6, 7] и показывающего связь между результатами стентирования и уровнем СРБ и смертностью, в меньшей степени – с ИМ. В другом исследовании выявлено наличие корреляции между высоким уровнем СРБ и частотой неблагоприятных коронарных событий у пациентов после имплантации стентов [30]. У больных с ОКС уровень СРБ, определенный при выписке из стационара, обладает большей прогностической ценностью, чем данный показатель при поступлении в стационар. СРБ при выписке является важным маркером замедленной стабилизации АС бляшки. Высокие уровни СРБ (более 10 мг/л) при выписке связаны с пониженной выживаемостью после первичного или спасительного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных с ОКС. Даже более низкий исходный уровень СРБ (2,37 мг/л) оказался предвестником неблагоприятного 30-дневного прогноза у пациентов, перенесших первичное ЧКВ в первые 6 ч острого ИМ [1].

Таким образом, до сих пор остается открытым вопрос: какова в действительности роль СРБ в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), насколько независимы они от других факторов риска и свидетельствует ли его динамика об изменении активности воспаления при атеросклерозе? В ряде описанных выше исследований было показано, что добавление изучения уровня СРБ к уже существующим стандартным моделям оценки риска позволяет точнее предсказать вероятность развития ОКС и прогноз при этом состоянии.

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

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

`ЛИТЕРАТУРА

1. *Шахнович, Р.М.* Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с ОКС / Р.М. Шахнович, Е.В. Шрейдер, М.Я. Руда [и др.] // Кардиологический вестник. – 2008. – № 2. – С.7–14.
2. *Бекенова, Д.З.* Сравнительная характеристика активности маркеров иммунного воспаления при неблагоприятном исходе острого Q-образующего инфаркта миокарда / Д.З. Бекенова, А.А. Демидов, Г.Р. Сагитова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 4. – С.288.
3. *Петрова, О.В.* Значение фибриногена у кардиохирургических больных / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 4. – С.44–51.
4. *Полунина, О.С.* Влияние нарушений эндотелийнезависимой вазодилатации на течение хронической сердечной недостаточности ишемического генеза по данным корреляционного анализа / О.С. Полунина, Р.А. Фалчари, Л.П. Воронина [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=26625 (дата обращения: 06.09.2018).
5. *Аронов, Д.М.* Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С.48–56.
6. *Гордеева, М.А.* Значение провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике острого коронарного синдрома: автореф. дис. … канд. мед. наук / Гордеева Мария Алексеевна; ГОУ ВПО ВолгГМУ. – Волгоград, 2012. – 20 с.
7. *Кашталап, В.В.* Клиническая и прогностическая значимость молекулярно-генетических маркеров формирования и прогрессирования мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: дис. … д-ра мед. наук / Кашталап Василий Васильевич; ГБОУ ВПО «Кемеровская ГМА» МЗ РФ. – Кемерово, 2015. – 257 с.
8. *Ложкина, Н.Г.* Выделение факторов риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе лечения / Н.Г. Ложкина, Е.А. Глебченко, М.Х. Хасанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=26026 (дата обращения: 05.09.2018).
9. *White, G.E.* Fractalkine has antiapoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling / G.E. White, T.C. Tan, A.E. John [et al.] // Cardiovascular. Research. – 2010. – Vol. 85. – P.825–835.
10. *Запровальная, О.Е.* Роль иммуновоспалительных факторов в формировании резистентности к антитромбоцитарным препаратам при ишемической болезни сердца / О.Е. Запровальная // Sciences of Europe. – 2017. – № 11 (11). – С.54–58.
11. *Yalcinkaya, E.* Evaluation of inflammatory conditions associated with aspirin resistance / E. Yalcinkaya, M. Celik // Ups. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 119 (3). – P.292–293.
12. *Koenen, R.R.* The prowess of platelets in immunity and inflammation / R.R. Koenen // Thromb. Haemost. – 2016. – Vol. 116. – P.605–612.
13. *Riezebos, R.K.* The biochemical aspects of a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / R.K. Riezebos, G.J. Laarman, W.A. Freek [et al.] // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2012. – Vol. 13, № 2/3. – P.70–76.
14. *Хоролец, Е.В.* С-реактивный белок у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 1. – С.80.
15. *Kaptoge, S.* C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells [et al.] // Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P.1310–1320.
16. *Chan, D.* Biomarkers in acute myocardial infarction / D. Chan, L.N. Leong // BMC Medicine. – 2010. – Vol. 8. – P.34.
17. Национальные рекомендации: Кардиоваскулярная профилактика // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). – С.1–64.
18. *Jos, L.* Biomarkers in Cardiovascular Medicine / L. Jos, L.M. Blanco-Colioa, J. Tunb [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2009. – Vol. 62, № 6. – P.677–688.
19. *Качковский, М.А.* Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы / М.А. Качковский, Е.Ю. Рагозина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (6). – С.690–697.
20. *Кузьмичев, К.Ю.* Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме: учеб.-метод. пособие / К.Ю. Кузьмичев, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Липницкая [и др.]. – Астрахань, 2018. – 52 с.
21. *Шахнович, П.Г.* Клиническое значение оценки микроциркуляции у больных острым коронарным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Шахнович Павел Геннадьевич; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ]. – СПб., 2016. – 18 с.
22. *Архипова, С.В.* Уровни цитокинов и острофазовых реактантов при инфаркте миокарда у мужчин / С.В. Архипова, Н.А. Зорин, М.Ю. Янкин [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 2. – Р.20–23.
23. *Шальнев, В.И.* Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме: содержание в плазме, роль в патогенезе и прогностическое значение / В.И. Шальнев, В.И. Мазуров // Скорая медицинская помощь. – 2012. – № 2. – С.70–76.
24. *Шаленкова, М.А.* Возможность прогнозирования течения госпитального периода острого коронарного синдрома с помощью маркеров иммунного воспаления / М.А. Шаленкова, Э.Т. Манюкова, З.Д. Михайлова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С.41–46.
25. *Sinning, C.* SYNTAX score-0 patients: risk stratification in nonobstructive coronary artery disease / C. Sinning, E. Zengin, C. Waldeyer [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2016. – Vol. 105 (11). – P.901–911.
26. *Vora, A.N.* Differences in Short- and Long-Term Outcomes Among Older Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Myocardial Infarction With Angiographically Proven Coronary Artery Disease / A.N. Vora, T.Y. Wang, A.S. Hellkamp [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2016. – Vol. 9 (5). – P.513–22.
27. *Abbasi, S.H.* Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? / S.H. Abbasi, M.A. Boroumand // Open Cardiovasc. Med. J. – 2010. – Vol. 4. – P.38–44.
28. Руководство Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при ОКС и СН // Лабораторная диагностика. – 2008. – № 1 (17). – С.13–32.
29. *Беленькова Ю.А.* Факторы воспаления, влияющие на прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Ю.А. Беленькова, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2012. – № 29. – С.51–58.

30. *Дегтярева, О.В.* Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных с разными клиническими вариантами острого коронарного синдрома / О.В. Дегтярева, О.В. Петюнина // Украинский терапевтический журнал. – 2008. – № 1. – С.41–44.

REFERENCES

1. Shahnovich RM, Shrejder EV, Ruda Mya, et al. Prognosticheskoe znachenie markerov vospaleniya i NT-proBNP pri razlichnyh variantah lecheniya bol'nyh s OKS [Prognostic value of inflammatory markers and NT-proBNP in various treatment options for patients with ACS.]. Kardiologicheskij vestnik [Cardiology journal]. 2008; 2: 7-14.
2. Bekenova DZ, Demidov AA, Sagitova GR, et al. Sravnitel'naya harakteristika aktivnosti markerov immunnogo vospaleniya pri neblagopriyatnom iskhode ostrogo Q-obrazuyushchego infarkta miokarda [Comparative characteristics of the activity of markers of immune inflammation in unfavorable outcome of acute Q-forming myocardial infarction]. Medicinskaya immunologiya [Medical immunology]. 2015: 17 (4): 288.
3. Petrova OV, Gordeeva OB, SA. Shashin SA, et al. Znachenie fibrinogena u kardiohirurgicheskih bol'nyh [The value of fibrinogen in cardiac patients]. Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan medical journal]. 2014: 9 (4): 44-51.
4. Polunina OS, Falchari RA, Voronina LP, et al. Vliyanie narushenij endotelij-nezavisimoj vazodilatacii na techenie hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti ishemicheskogo geneza po dannym korrelyacionnogo analiza [Influence of endothelial disorders-independent vasodilation on the course of chronic heart failure of ischemic Genesis according to the correlation analysis]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2017; 4: URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=26625
5. Aronov DM, Lupanov VP. Nekotorye aspekty patogeneza [Some aspects of pathogenesis of atherosclerosis]. Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]. 2011; 1: 48- 56.
6. Gordeev MA. Znachenie provospalitel'nyh citokinov v patogeneze i klinike ostrogo koronarnogo sindroma [The importance of proinflammatory cytokines in the pathogenesis and clinical course of acute coronary syndrome]. Volgograd. 2012; 192 p.
7. Kashtalap VV. Klinicheskaya i prognosticheskaya znachimost' molekulyarno- geneticheskih markerov formirovaniya i progressirovaniya mul'tifokal'nogo ateroskleroza u bol'nyh infarktom miokarda s pod»emom segmenta ST [Clinical and prognostic significance of molecular genetic markers of formation and progression of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction with ST: dis segment elevation]. Kemerovo. 2015; 257 p.
8. Lozhkina NG, Glebchenko EA, Hasanova MH, et al. Vydelenie faktorov riska letal'nogo iskhoda u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom na gospital'nom etape lecheniya [Isolation of risk factors for death in patients with acute coronary syndrome at the hospital stage of treatment.]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2016; 6: URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=26026
9. White GE, Tan TC, John AE, et al. Fractalkine has antiapoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling .Cardiovascular. Research. 2010; 85: 825–835.
10. Zaproval'naya OE. Rol' immunovospalitel'nyh faktorov v formirovanii rezistentnosti k antitrombocitarnym preparatam pri ishemicheskoj bolezni serdca [The role of immuno-inflammatory factors in the formation of resistance to antiplatelet drugs in ischemic heart disease]. Sciences of Europe [Sciences of Europe]. 2017; 11 (11): 54-58.
11. Yalcinkaya E, Celik M. Evaluation of inflammatory conditions associated with aspirin resistance. Ups J Med Sci. 2014; 119 (3): 292-293.
12. Koenen RR. The prowess of platelets in immunity and inflammation. Thromb Haemost. 2016; 116: 605–612.
13. Riezebos RK, Laarman GJ, Freek WA, et al. The biochemical aspects of a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2012; 13 (2-3): 70-76.
14. Horolec EV, Haisheva LA, Shlyk SV. S-reaktivnyj belok u pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez pod»ema segmenta ST [C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation]. CardioSomatika [Cardiosomatics.]. 2017: 8 (1): 80.
15. Kaptoge S, Angelantonio EDi, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. Engl J Med. 2012; 367: 1310–1320.
16. Chan D, Leong LN. Biomarkers in acute myocardial infarction. BMC Medicine. 2010; 8: 34.
17. Nacional'nye rekomendacii: Kardiovaskulyarnaya profilaktika [National guidelines: prevention of cardiovascular.]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2011; 10 (6): 1-64.
18. Jos L, Blanco-Colioa LM, Tunb J et al. Biomarkers in Cardiovascular Medicine. Rev Esp Cardiol. 2009; 62 (6): 677–688.
19. Kachkovskij MA, Ragozina EYu. Ocenka sistemnoj vospalitel'noj reakcii pri ostrom infarkte miokarda: sovremennoe sostoyanie problem [Assessment of systemic inflammatory response in acute myocardial infarction: current state of the problem]. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2013; 9 (6): 690- 697.
20. Kuz'michev KYu, Kuz'michev BYu, Lipnickaya EA et al. Markery vospaleniya pri ostrom koronarnom sindrome (uchebno-metodicheskoe posobie) [And other markers of inflammation in acute coronary syndrome (training manual)]. Astrahan'. 2018; 52 p.
21. Shahnovich PG. Klinicheskoe znachenie ocenki mikrocirkulyacii u bol'nyh ostrym koronarnym sindromom [Clinical significance of microcirculation assessment in patients with acute coronary syndrome]. Sankt-Peterburg. 2016; 18 p.
22. Arhipova SV, Zorin NA, Yankin MYu et al. Urovni citokinov i ostrofazovyh reaktantov pri infarkte miokarda u muzhchin [The levels of cytokines and acute-phase reactants in myocardial infarction in men]. Klinicheskaya Medicina [Clinical medicine]. 2009; 2: 20-23.
23. Shal'nev VI, Mazurov VI. Markery vospaleniya pri ostrom koronarnom sindrome: soderzhanie v plazme, rol' v patogeneze i prognosticheskoe znachenie [Markers of inflammation in acute coronary syndrome: plasma levels, role in pathogenesis and prognostic value]. Skoraya medicinskaya pomoshch' [Emergency medical care]. 2012; 2: 70-76.
24. Shalenkova MA, Manyukova ET, Mihajlova ZD et al. Vozmozhnost' prognozirovaniya techeniya gospital'nogo perioda ostrogo koronarnogo sindroma s pomoshch'yu markerov immunnogo vospaleniya [The possibility of predicting the course of the hospital period of

acute coronary syndrome using markers of immune inflammation]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [Bulletin of modern clinical medicine]. 2014; 7 (4): 41-46.
25. Sinning C, Zengin E, Waldeyer C. et al. SYNTAX score-0 patients: risk stratification in nonobstructive coronary artery disease. Clin Res Cardiol. 2016; 105 (11): 901-911.
26. Vora AN, Wang TY, Hellkamp AS, et al. Differences in Short- and Long-Term Outcomes Among Older Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Myocardial Infarction With Angiographically Proven Coronary Artery Disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016; 9 (5): 513–22.
27. Abbasi SH, Boroumand AM. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? Open Cardiovasc Med J. 2010; 4: 38-44.
28. Rukovodstvo Nacional'noj akademii klinicheskoj biohimii po laboratornoj medicinskoj praktike ispol'zovaniya biohimicheskih markerov pri OKS i SN [Guidelines of the National Academy of clinical biochemistry on laboratory medical practice of using biochemical markers in ACS and CH]. Laboratornaya diagnostika [Laboratory diagnostics]. 2008; 1 (17): 13-32.
29. Belen'kova YuA, Kashtalap VV, Karetnikova VN et al. Faktory vospaleniya, vliyayushchie na prognoz u bol'nyh infarktom miokarda s pod"emom segmenta ST, podvergshihsya chreskozhnym koronarnym [Factors of inflammation affecting the prognosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation subjected to percutaneous coronary]. Kardioangiologii [Cardioangiologies]. 2012; 29: 51-58.
30. Degtyareva OV, Petyunina OV. Syvorotochnyj neopterin i S reaktivnyj belok u bol'nyh s raznymi klinicheskimi variantami ostrogo koronarnogo [Serum neopterin and C reactive protein in patients with different clinical variants of acute coronary]. Ukr Terapevt Zhurnal [Ukr Therapist Sib]. 2008; 1: 41–44.

© А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров, П.Е. Колесников, 2019

УДК 616.-002.282(048.8) DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).85-98

САРКОИДОЗ В МАТЕРИАЛАХ ЕВРОПЕЙСКОГО (ПАРИЖ) И РОССИЙСКОГО (МОСКВА) РЕСПИРАТОРНЫХ КОНГРЕССОВ 2018 ГОДА

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ*, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5028-5276; SPIN-kod: 5918-5465; AuthorID: 195 447; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(987)296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru*

ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА*, докт. мед. наук, профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; научный сотрудник ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru*

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ*, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; Resercher ID: E-3177-2016; SCOPUS Author ID: 7005357664; докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики № 1 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru*

КОЛЕСНИКОВ ПАВЕЛ ЕВГЕНЬЕВИЧ*, клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(987)230-47-63, e-mail: poulk17@gmail.com*

Реферат. Саркоидоз является полиорганным гранулематозом, этиология которого неизвестна, течение трудно прогнозируется, а лечение направлено на симптомы и осложнения. ***Цель –*** обзор публикаций Европейского и Российского респираторных конгрессов 2018 г. по проблеме саркоидоза. ***Материал и методы.*** Представлен обзор 62 тезисов Европейского и Российского респираторных конгрессов, состоявшихся осенью 2018 г. в Париже и в Москве. ***Результаты и их обсуждение.*** Обзор докладов и тезисов свидетельствует о росте распространенности саркоидоза в разных странах. Чаще всего саркоидоз проявляется поражением внутригрудных лимфатических узлов и легких. Отмечена вариабельность клинического течения, которая сопровождается разными генетическими данными и активностью разных групп цитокинов. Однако исследование различных биомаркеров крови и выдыхаемого воздуха пока не позволили определить специфические диагностически значимые исследования. Биохимические исследования дают обоснование к применению антиоксидантов при саркоидозе. Существенный прогресс достигнут в малоинвазивной трансбронхиальной диагностике. Функциональные исследования дыхания выявили смешанный тип нарушений, подчеркнута значимость расширенного обследования с оценкой статических объемов и диффузионной способности легких. Микробиологические исследования не подтвердили инфекционный генез заболевания. По-прежнему ведущим методом лечения прогрессирующего саркоидоза остаются системные глюкокортикостероиды, применение которых сопровождается нежелательными реакциями, ухудшает отдаленный прогноз и увеличивает частоту рецидивов. Отмечено, что применение микофенолата позволяет снизить стероидную нагрузку на больных. ***Выводы****.* Обзор показал, что исследования саркоидоза ведутся во многих странах мира, его распространенность растет, повышается качество диагностики, однако существенного прогресса не достигнуто ни в понимании природы этого заболевания, ни в методах лечения.

Ключевые слова: саркоидоз, конгресс, патогенез, диагностика, лечение.

Для ссылки: Саркоидоз в материалах Европейского (Париж) и Российского (Москва) респираторных конгрессов 2018 года / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров, П.Е. Колесников // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.85–98. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).85-98.

SARCOIDOSIS IN THE PROCEEDINGS OF EUROPEAN (PARIS) AND RUSSIAN (MOSCOW) RESPIRATORY CONGRESSES FROM 2018

VIZEL ALEXANDER A., *ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5028-5276; SPIN-code: 5918-5465; Author ID: 195 447; D. Med. Sci., professor, Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(987)296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru*
VIZEL IRINA YU., *D. Med. Sci., professor of Russian Academy of Natural Sciences; associate professor of the Department of phthisiology and pulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; researcher of Central Research Institute of Tuberculosis, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru*
AMIROV NAIL B., *ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; Researcher ID: E-3177-2016; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice № 1 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru*
KOLESNIKOV PAVEL E., *resident of the Department of phthisiology and pulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(987)230-47-63, e-mail: poulk17@gmail.com*

Abstract. Sarcoidosis is a multiple organ granulomatosis of unknown origin. Its course is difficult to predict. The treatment is directed against the symptoms and complications. ***Aim.*** The aim of the study was to review the publications of 2018 European and Russian Respiratory Congresses on the topic of sarcoidosis. ***Material and methods.*** Review of 62 abstracts of the European and Russian respiratory congresses, held in fall of 2018 in Paris and in Moscow, is presented. ***Results and discussion.*** Review of the reports and abstracts indicates an increase in the prevalence of sarcoidosis in different countries. Most often, sarcoidosis is manifested by a lesion of intrathoracic lymph nodes and lungs. Variability of the clinical course, accompanied by the differences in genetic data, and activity of multiple groups of cytokines was noted. However, analysis of various serum and respiratory biomarkers has not yet made it possible to determine specific diagnostically significant studies. Biochemical tests provide a rationale for the use of antioxidants in sarcoidosis. Significant progress has been made in minimally invasive transbronchial diagnosis. Functional studies of respiration revealed mixed type of disorders, which emphasizes the importance of extended examination including assessment of static volumes and diffusion capacity of the lungs. Microbiological studies have not confirmed infectious origin of the disease. Systemic glucocorticosteroids remain the leading method of treatment for progressive sarcoidosis. The use of such drugs is accompanied by adverse reactions; it affects the long-term prognosis and increases the frequency of relapses. It was noted that the use of mycophenolate can reduce steroid load in patients. ***Conclusion.*** The review shows that the research on sarcoidosis is being conducted in many countries of the world, its prevalence is increasing, and the quality of diagnosis is improving. However, significant progress has not yet been made neither in understanding the nature of this disease nor in the methods of treatment.
Key words: sarcoidosis, congress, pathogenesis, diagnosis, treatment.
For reference: Vizel AA, Vizel IYu, Amirov NB, Kolesnikov PE. Sarcoidosis in the proceedings of European (Paris) and Russian (Moscow) respiratory congresses from 2018. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 85–98. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).85-98.

Осенью 2018 г. состоялись ежегодные конгрессы Европейского респираторного общества (ERS) в Париже и Российского респираторного общества (РРО) в Москве. Саркоидоз был предметом обсуждения на обоих научных форумах. Данная работа посвящена обзору публикаций этих двух конгрессов.

Эпидемиология саркоидоза

В Белоруссии был отмечен рост заболеваемости саркоидозом с 1977 г. в 6,15 раза, она составила почти 10,0 на 100 000 населения при среднегодовом темпе роста 4,4%. Наибольшая заболеваемость была в Минске (на 81% выше, чем в среднем по стране), имелась тенденция к увеличению количества женщин, среднего возраста пациентов и доли городского населения в течение 20 лет. Уровень первичной инвалидности вследствие саркоидоза составлял 0,35% от общего числа вновь диагностированных пациентов, а показатель инвалидности в возрасте 20–24 лет был в 7,5 раза выше у мужчин [1].

Исследователи из Татарстана отметили, что среди больных интерстициальными и диссеминированными заболеваниями легких саркоидоз составлял 42,2% [2]. Регистр больных саркоидозом в Татарстане в 2018 г. насчитывал 2 477 больных (69,9% женщин) в возрасте от 15 до 87 лет [(44,04±0,26) года]. Лучевые стадии распределились так: 0 – 0,9%, I – 42,6%, II – 46,2%, III – 9,4% и IV – 0,8%. Синдром Лефгрена был у 13,1%. Число случаев саркоидоза в Татарстане начало расти с 1995 г. (50 новых случаев) при пике в 2016 г. (141). Доля верифицированных больных достигала максимума в 60,5% в 2012 г. Верификация диагноза проходила в онкологических учреждениях – 62,8%, в многопрофильных – 25,2%, во фтизиатрических – 8,0%, в 1 случае – при аутопсии [3].

В Иркутске среди больных, направленных в пульмонологический центр с подозрением на интерстициальное заболевание легких, в 2016–2018 гг. саркоидоз был выявлен у 63 (28%) пациентов, средний возраст которых составлял (50±14) лет, 79% женщин и 21% мужчин. Женщины были в среднем на 11 лет старше мужчин. В 81% случаев была медиастинально-легочная форма саркоидоза. В 83% случаев диагноз был морфологически верифицирован [4]. Таким образом, данные из трех регионов свидетельствовали о росте распространенности саркоидоза в последние годы.

Представленные из разных стран данные о лучевых стадиях вновь выявленных случаев саркоидоза свидетельствовали о вариабельности его проявлений. Так, на Урале в 66,8% случаев диагностировали саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), ВГЛУ и легких – в 22,2%, легких – в 5,5%, а первичный генерализованный саркоидоз (3 и

более локализации) – в 5,5% случаев [5]. В Швеции одна треть пациентов с саркоидозом дебютировала остро, с синдромом Лефгрена. При этом симптомы самостоятельно разрешались в течение 2 лет, тогда как у 30% пациентов, не страдавших синдромом Лефгрена, симптомы сохранялись более 5 лет [6]. В Португалии 12,5% пациентов отнесли к стадии 0 по рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), 33,9% – к стадии I, 35,7% – к стадии II, 8,9% – к стадии III и 5,4% – к стадии IV [7].

В двух работах анализировали результаты многолетнего наблюдения. В Санкт-Петербурге ретроспективный анализ данных 599 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом, находившихся под наблюдением в течение 10 лет и более, показал, что в 61% случаев течение было благоприятным, в 3% – стабильным, в 24% – рецидивирующим и в 12% – прогрессирующим. Признаки прогрессирования саркоидоза включали снижение переносимости физической нагрузки, снижение ФЖЕЛ, DL_{CO}, увеличение отношения диаметра легочной артерии к диаметру аорты более 1,0 [8]. Созвучные данные получены в Португалии в ретроспективном исследовании 56 больных саркоидозом, проведенном с января 2012 г. по декабрь 2016 г. У 75% больных была медиастинальная, или внутригрудная, лимфаденопатия, а у 41% пациентов были мелкие очаги в паренхиме с перилимфатической локализацией, у 12% были признаки фиброза. Спустя в среднем 4 года, у 19,6% были признаки прогрессирования заболевания, выявленные на РКТ. У трех умерших в этот период больных признаки фиброза были на начальной стадии заболевания, наблюдалось прогрессирование заболевания с формированием IV лучевой стадии [7].

Психологические и социальные особенности больных саркоидозом

Представители военной медицины Франции провели ретроспективный анализ 126 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом в военной и гражданской популяции и 55 здоровых военнослужащих. Объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) были значительно лучше в популяции военных. Частота усталости не различалась. Военные были значительно менее тревожными, менее депрессивными и их качество жизни было лучше, чем у гражданского населения, которое было более подвержено тревоге, депрессии и снижению качества жизни. Авторы отметили возможный защитный эффект социальных связей в среде военнослужащих [9]. Иранские ученые показали, что средний балл эмоционального интеллекта больных саркоидозом был «выше среднего». 64% пациентов страдали от недостатка энергии и низкой самооценки, 50% считали себя продуктивными и самодостаточными и, хотя они были склонны к послушанию и избегали интимных отношений, были достаточно хорошо адаптированы. Относительно высокий уровень депрессии и психастении у другой части пациентов указывали на психическое давление и несостоятельность. Авторы отметили, что эти пациенты были менее адаптированы [10]. Ученые из Курска сопоставили социальные характеристики 404 больных саркоидозом и 404 – туберкулезом. Среди больных саркоидозом преобладали пациенты женского пола, репродуктивного возраста, с высшим образованием, имеющие работу, не судимые, не имеющие вредных привычек. Среди больных туберкулезом преобладали пациенты мужского пола, репродуктивного возраста, со средним специальным и средним образованием, часто не работающие, употребляющие алкоголь, никотин и наркотики, имеющие судимость. При саркоидозе преобладали конвенциальный (ригидность, консерватизм, зависимость) тип и социальный (общительность, стремление воспитывать, женственность) тип, а при туберкулезе – реалистический (несоциальный, эмоционально-стабильный, ориентированный на настоящее) и артистичный (присущи гибкость, оригинальность, независимость решений; опирается на свои ощущения, воображение, интуицию; предпочитает занятия творческого характера; отличается акцентированным собственным «Я») [11].

Международная рабочая группа Европейского респираторного общества (ERS), занятая разработкой руководства по лечению саркоидоза, представила информацию о том, что является наиболее важными для пациента. 778 пациентов просили ранжировать каждый результат по 5-балльной шкале от 1 (чрезвычайно важный) до 5 (не важно вообще). Были получены следующие средние баллы: качество жизни (1,41); функциональность (1,43); выживание (1,69); визуализация (1,84); неблагоприятные события (1,86); анализы крови (1,98); легочные функциональные тесты (2,06). Визуализация была оценена как более важный признак, чем анализ крови или легочная функция. Таким образом, пациенты с саркоидозом выше ценили лечение, которое улучшает качество жизни [12].

Исследователи из Нижнего Новгорода опросили 42 больных саркоидозом с помощью «Fatigue Assessment Scale» (FAS). Усталость отмечали 40,5%, физический компонент усталости преобладал над умственным. Чаще усталость отмечали женщины. Не выявлено влияния клинических проявлений (внелегочный саркоидоз, сопутствующая патология), нарушений функций внешнего дыхания (ФВД), терапии системными глюкокортикостероидными средствами (ГКС) на частоту возникновения усталости. Были установлены значимые отрицательные корреляции между выраженностью усталости и качеством жизни (КЖ) (все шкалы опросника SF-36). Авторы сделали вывод о том, что усталость при саркоидозе – неспецифический симптом, чаще возникающий у женщин и влияющий на КЖ пациентов [13]. Они также детализировали нарушения качества жизни у больных саркоидозом. По шкале «физическое функционирование» КЖ было достоверно выше у мужчин, чем у женщин, у больных без внелегочных проявлений относительно пациентов с внелегочным саркоидозом, у лиц моложе 40 лет и при бессимптомном течении против больных с наличием симптоматики. На психологический компонент КЖ влияли пол, возраст с пограничным значением в 40 лет, развитие внелегочного саркоидоза.

Парадоксально, но не было выявлено различий в КЖ у пациентов с нарушениями ФВД или без них, принимавших системные ГКС или нестероидные препараты (витамин Е или пентоксифиллин), с сопутствующей патологией или при ее отсутствии [14]. Влияние возраста на проявления саркоидоза подтвердила совместная работа татарстанских и московских исследователей при сопоставлении 1210 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом молодого (18–35 лет) и старшего (55–75 лет) возраста в период первичного выявления до начала лечения. Пожилых женщин было в 4 раза больше, чем мужчин, в 3 раза чаще встречался саркоидоз кожи, в 2 раза чаще были сопутствующие заболевания и повышенный индекс массы тела, но в 5 раз реже – курение. Первичный диагноз у пожилых чаще устанавливал онколог, а у молодых – фтизиатр. Неверным первичным диагнозом у пожилых были опухолевые заболевания, а у молодых – туберкулез. Одышка, кашель и слабость, повышение СОЭ чаще встречались у пожилых, но были достоверно ниже индекс Генслера и мгновенные объемные скорости. До установления диагноза молодым больным чаще назначали противотуберкулезные препараты и витамин Е. Был сделан вывод, что выявленные различия в разных возрастных группах больных саркоидозом следует учитывать на этапе первичной диагностики этого заболевания [15].

Поиск биомаркеров

В Питтсбурге (США) был исследован метаболический профиль (метаболон) крови 60 больных саркоидозом и 40 соответствующих по возрасту здоровых людей на основании оценки 893 биохимических показателей. Авторы отметили изменения в метаболизме аминокислот, но только одна из них – N-ацетилтреонин – коррелировала с ФЖЕЛ, отношением ОФВ$_1$/ФЖЕЛ и лучевыми стадиями саркоидоза [16].

Оригинальное исследование, проведенное в Греции, показало, что сниженная активность переносящей энергию НАД-хинон-оксидоредуктазы (комплекса I) указывает на дисфункцию митохондриальной дыхательной цепи у пациентов с саркоидозом. При саркоидозе предполагается усиление процесса перекисного окисления липидов как патогенетического звена развития болезни. В лимфоцитах периферической крови, выделенных у 23 больных саркоидозом и 17 здоровых, было установлено, что при саркоидозе достоверно ниже активность комплекса I по сравнению с контрольной группой. Снижение активности комплекса I по сравнению с контрольной группой указывало на то, что развитие саркоидоза тесно связано с дисфункцией дыхательных цепочек митохондрий [17].

Исследователи из Великобритании подготовили систематический обзор 21 исследования биомаркеров выдыхаемого воздуха и конденсата у здоровых лиц и больных саркоидозом для поиска различий между больными и здоровыми, корреляций с существующими маркерами и оценки ответа на лечение. Были повышены 8-изопростан, монооксид углерода, неоптерин, TGF-β1, ФНОα и лейкотриены. Достоверных различий в выдыхаемом оксиде азота (FeNO) не было. Авторы сделали вывод, что в настоящее время доказательная база использования биомаркеров в выдыхаемом воздухе остается неубедительной, многие исследования ограничены небольшими размерами выборки [18].

Китайские исследователи провели ретроспективный анализ данных 229 больных саркоидозом (188 с патологическим подтверждением). Более высокий уровень исходного ангиотензинпревращающего фермента сыворотки крови (АПФ) был независимым фактором риска рецидива саркоидоза, тогда как индекс оксигенации, функция легких, соотношение лимфоцитов из бронхоальвеолярного лаважа и CD4+/CD8+ не были предикторами рецидива [19]. В работе из Донецка отмечалось повышение АПФ>68 Ед/л у 155 больных (27,7%), у 19 пациентов показатели превышали норму более чем в 2 раза, у 7 – более чем в 4 раза. Наиболее высокие показатели АПФ наблюдались у больных II стадии заболевания, у 16,3% – III стадия и у 9% – I стадия. Авторы отметили, что уровень АПФ не всегда коррелировал с клинико-функциональными характеристиками саркоидоза [20]. Эти данные согласуются с положением о том, что определение активности АПФ важно для оценки динамики процесса, но не для первичной диагностики саркоидоза.

Исследователи из Южной Кореи показали, что экспрессия убиквитина и фактора транскрипции PU.1 была сходной при саркоидозе и туберкулезе. Однако экспрессия убиквитина при саркоидозе была более выражена в ядрах макрофагов, но диффузно расположена при туберкулезе. Характерная экспрессия и взаимная корреляция между убиквитином и PU.1 в гранулеме при туберкулезе и саркоидозе могут частично объяснить механизм казеозного некроза и образование гранулемы при этих двух заболеваниях [21].

Американские исследователи провели в 2016–2017 гг. ретроспективный анализ данных 108 пациентов с саркоидозом, 59,3% из которых имели внелегочные серьезные поражения. Были проанализированы возраст, пол, раса, количество CD4, sIL-2-рецептор, лизоцим сыворотки, уровни С-реактивного белка и АПФ. Достоверно была установлена только высокая частота осложнений у афроамериканцев, тогда как при регрессионном анализе ни один из биомаркеров не выявил связи с осложнениями и внелегочными проявлениями саркоидоза [22].

Фундаментальные аспекты легочной гипертензии при саркоидозе

В Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва) было установлено, что уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в крови коррелировал со степенью сужения просвета в ремоделированных легочных сосудах, интенсивностью ангиогенеза, выявленных в ходе морфологических исследований легочной ткани. У пациентов с высокой степенью активности воспаления при саркоидозе в легких и легочной гипертензией в сочетании с *erythema nodosum* и поражением почек уровень VEGF в крови был выше, чем у пациентов с саркоидозом на стадии ремисси без признаков внелегочных поражений [23].

Там же при обследовании 16 больных с морфологически подтвержденным саркоидозом была изучена роль тромбоцитарно-эндотелиальной дисфункции (ТЭД). Легочная гипертензия (ЛГ) была диагностирована у 62,5% пациентов. Уровень ТЭД и PF-4 у больных с легочной гипертензией был достоверно выше по сравнению с больными без ЛГ. Отрицательная корреляция была выявлена между ТЭД и DL_{CO}, ТЭД и ФЖЕЛ. Было сделано заключение, что ТЭД и PF-4 могут быть предикторами развития легочной гипертензии у больных саркоидозом, а препараты, оказывающие модулирующее влияние на эндотелиальную и тромбоцитарную функции, могут быть использованы в лечении ЛГ при саркоидозе [24].

Микробиологические исследования

В Дании при микробиологическом исследовании биоптатов средостенных лимфатических узлов микроорганизмы были идентифицированы у 16,4% пациентов с саркоидозом, у 10,7% пациентов с раком легких и у 25,0% пациентов с неспецифическим воспалением. Разница не была статистически значимой. У больных саркоидозом выявили *Tropheryma whipplei*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenza*, что достоверно не отличались от результатов у пациентов с раком легких. Ни одна группа не обнаружила признаков микобактериальной или грибковой инфекции, было идентифицировано лишь несколько последовательностей ДНК *Propionibacterium acnes* (но не в культурах) [25]. То есть работа не подтвердила роль микобактерий, грибов и пропионовокислых бактерий как потенциальных триггеров саркоидоза. В Германии был сопоставлен микробиом жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у 31 больного саркоидозом и у 19 больных с другими паренхиматозными заболеваниями легких (ИЛФ). Общее количество бактериальной ДНК во всех образцах было низким по сравнению с образцами от пациентов с острой инфекцией дыхательных путей или с хронической обструктивной болезнью легких. Сравнение микробных сообществ не показало серьезных изменений *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* и др. Данные показывают, что легочной микробиом при саркоидозе соответствовал другим интерстициальным заболеваниям [26].

Оценка иммунного и клеточного ответа при саркоидозе

Индийские исследователи отметили, что стимуляция Т-хелперов 1-го типа (Th1) считается решающим фактором развития воспаления при саркоидозе. Th1 контролируются транскрипционным фактором T-BET. T-BET, в свою очередь, включает в себя совместное регулирование генов с помощью белка ETS-1. Они исследовали экспрессии мРНК ETS-1, T-BET и их связи с Th1-опосредованным воспалением у пациентов с активным саркоидозом. Из работы следует, что ETS-1 обладает регуляторным влиянием на воспаление и может быть объектом для будущего лечения саркоидоза [27].

Исследователи из Турции, на основании данных 1198 больных саркоидозом, показали информативность нейтрофильно-лимфоцитарного индекса. При активном саркоидозе он был достоверно выше, что позволяет рекомендовать его для наблюдения за клинической активностью саркоидоза [28]. Другая группа турецких исследователей показала информативность и прогностическую значимость соотношений нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам. Оба показателя увеличивались от здоровых к саркоидозу I стадии и от I стадии к последующим стадиям. Был сделан вывод о том, что повышение уровня этих индексов у пациентов с саркоидозом может быть маркером поражения легких и прогрессирования заболевания [29]. Этот факт согласуется с исследованием, проведенным в США, которое показало, что иммунные реакции при саркоидозе характеризуются уменьшением активности периферических Т-клеток, что ассоциируется с прогрессированием заболевания. Наряду с гранулематозным воспалением уменьшается периферический иммунный ответ, проявляющийся периферической лимфопенией. Они сравнили 38 больных саркоидозом, 6 больных гиперчувствительным пневмонитом и 20 здоровых. 5 модулей экспрессии генов имели достоверно пониженную экспрессию и 5 – достоверно повышенную экспрессию. Только один модуль имел пониженную экспрессию, специфически связанную со снижением легочной функции, состоящей в путях, связанных с ассимиляцией и активацией Т-клеток. Авторы сделали заключение о том, что сниженный анаболизм и нарушенная активация Т-клеток на периферии не являются исключительными маркерами саркоидоза, но могут, однако, способствовать прогрессированию болезни [30].

Исследователи из Швеции отметили, что мононуклеарные фагоциты (MNPs) – макрофаги, моноциты и дендритные клетки – являются, вероятно, критически важными при саркоидозе, поскольку они инициируют и поддерживают активацию Т-клеток и способствуют образованию гранулемы путем продуцирования цитокинов. Они изучили распределение и фенотип MNPs в БАЛ, в эндобронхиальных биоптатах, во внутригрудных лимфатических узлах и в крови как у пациентов с синдромом Лефгрена так и без него. Кровь, БАЛ и лимфоузлы содержали все подмножества MNP, в то время как эндотрахеальные биоптаты содержали только один из трех подмножеств моноцитов. Частота, созревание и миграционный статус были разными между разными областями, а также между пациентами, имевшими и не имевшими в анамнезе синдром Лефгрена. Была установлена гетерогенность распределения и функции MNP в органах. Было показано, что клетки, полученные из БАЛ, не обязательно соответствуют клеткам из эндобронхиальной биопсии ткани, пораженной гранулематозом [31]. В Швеции была проведена работа, в которой оценили распределение и функцию моноцитов и дендритных клеток в легких (БАЛ) и крови у пациентов с синдромом Лефгрена, без такового и у контрольной группы. Число воспалительных моноцитов было увеличено как в крови, так и в БАЛ при синдроме Лефгрена и без него по сравнению с группой контроля, что указывало на местное и системное воспаление. У больных без синдрома Лефгрена моноциты, макрофаги и дендритные клетки из БАЛ экспрессировали ФНО *ex vivo* без стимуляции, поддерживающей местное воспаление,

а клетки крови не продуцировали ФНО спонтанно. Спонтанная экспрессия ФНО в легких была выше у пациентов, не имевших синдрома Лефгрена, по сравнению с пациентами с синдромом Лефгрена и группой контроля. Высказано мнение, что это способствует хроническому течению заболевания [32].

Российские исследователи из НИИ фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург) предположили, что патологический процесс при саркоидозе может запускать аутоантиген, в связи с чем изучили аутореактивность у 21 пациента с саркоидозом. Повышенный уровень аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину был у 33% пациентов, у 9,5% – аутоантитела к фактору комплемента C1q, у 9,5% – к бета-2-гликопротеина (b2GP) [33]. У 33 больных саркоидозом в 100% случаев было установлено образование иммунных комплексов, содержащих IgE, тогда как у больных туберкулезом и здоровых этого не было. Авторы высказались в поддержку гипотезы, согласно которой саркоидоз ассоциируется с аутоиммунными реакциями в ответ на триггеры [34].

Группа пульмонологов и иммунологов из Санкт-Петербурга изучила 17 подтипов Т-хелперов памяти в периферической крови у пациентов с хронически и остро протекающим легочным саркоидозом, не получавших иммуносупрессивную терапию. Процент CXCR5-CXCR3-CCR6 + CCR4 + Th (подтипы Th17 и Th22) был значительно выше в случае хронического саркоидоза, чем при остром саркоидозе или в контрольной группе. Было сделано заключение о том, что вариация подтипов Th1 и Th17, обнаруженных в периферической крови у пациентов с остро или хронически протекающим саркоидозом, может помочь разработать новые иммунологические биомаркеры, которые будут характеризовать иммунопатогенез саркоидоза [35].

Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза (Москва) исследовали жидкость БАЛ у 72 больных с вновь выявленным и рецидивирующим саркоидозом. При вновь выявленном саркоидозе была повышена концентрация провоспалительных цитокинов IL-2, IL-8, IL-1β, при рецидивирующем – концентрация противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-5. У вновь выявленных больных саркоидозом содержимое макрофагов с ультраструктурными признаками секреторной активности было в 8 раз выше нормы и коррелировало с повышенной продукцией IL-8, IL-2, IL-1β, что указывало на преобладание M1-типа макрофагов в легких. При рецидивирующем саркоидозе дифференциация молодых макрофагов происходила либо в направлении развития их секреторной, либо фагоцитарной функции. Наблюдалось устойчивое увеличение доли клеток с ультраструктурными признаками фагоцитоза, а также увеличение концентрации IL-4 и IL-5, что более характерно для макрофагов фенотипа M2 [36].

Генетические исследования

В Германии проанализировали 1909 европейских пациентов с саркоидозом из когорты GenPhenReSa, у которых были установлены значимые ассоциации SNP rs1800629 (локус ФНО), rs4143332 (HLA-B) и rs9271366 (HLA-DRB1) с острым или подострым типом начала саркоидоза. SNP rs1800629 (ФНО) ассоциировался со осложненным течением заболевания, которое требовало нескольких курсов иммуносупрессивного и/или длительного лечения [37].

Исследование функции дыхания и работоспособности

В Иране проводились спирометрия, кардиопульмональные нагрузочные тесты и тест с 6-минутной ходьбой. Был сделан вывод о том, что ограничение вентиляции и вовлечение легких являются основными причинами снижения активности у пациентов с саркоидозом [38].

Пульмонологи из Нижнего Новгорода провели оценку респираторных нарушений у 42 пациентов с саркоидозом органов дыхания I–III стадии с помощью кардиопульмонального нагрузочного тестирования, которое показало, что у 48% пациентов было снижение толерантности к физической нагрузке (ФН), в 25% случаев ФН сопровождалась нарушениями газообмена [39].

В Хорватии были обследованы 225 больных саркоидозом, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). Было установлено, что качество жизни, связанное со здоровьем, достоверно различалось между группами, но при всех трех заболеваниях оно имело сильную связь с уровнем одышки после теста с 6-минутной ходьбой [40].

Польские исследователи оценили влияние возраста и курения на функцию легких при саркоидозе на основании анализа данных 1260 белых европейцев. Они отметили, что при саркоидозе обструктивные нарушения встречаются чаще, чем при других интерстициальных заболеваниях. 25% больных имели спирометрические нарушения: у 11,3% была обструкция, у 9% – рестрикция. У 45% больных нарушения соответствовали поражению паренхимы (диффузионная способность легких). Они идентифицировали 487 больных (38% от всех), которые когда-либо курили. У них был достоверно ниже ОФВ$_1$, ФЖЕЛ и DL$_{CO}$, но не ОФВ$_1$/ФЖЕЛ. Мультивариантный анализ показал, что более поздняя стадия заболевания является наиболее важным фактором риска для нарушений функции легких, а курение независимо от пола влияет на диффузионную способность. Авторы сделали заключение о том, что гендерные различия, по-видимому, не оказывают никакого влияния на функцию легких, тогда как курение влияет на результаты диффузионной способности, но не на спирометрию и признаки обструкции дыхательных путей у пациентов с саркоидозом [41]. Интересен тот факт, что авторы делают заключение об обструкции только по соотношению ОФВ$_1$/ФЖЕЛ, тогда как у больных саркоидозом снижение ОФВ$_1$ вследствие курения может быть «компенсировано» снижением ФЖЕЛ вследствие поражения паренхимы, что будет маскировать обструкцию, выявленную только по ОФВ$_1$/ФЖЕЛ.

Исследователи из Великобритании акцентировали внимание на том, что руководство ATS/ERS при выявлении обструктивного паттерна не считает обязательной оценку статических легочных объемов (оценку ОЕЛ). Они обследовали 1 110 больных (529

мужчин) и сопоставили с 899 больными с ХОБЛ (536 мужчин). Смешанные нарушения были у 10,4%, которые сопровождались большей распространенностью IV лучевой стадией саркоидоза. У них была снижена диффузионная способность и в 2,4 раза была выше летальность по сравнению с больными с обструктивными нарушениями. У больных саркоидозом статические легочные объемы были ниже при сравнении с ХОБЛ. Было сделано заключение о том, что смешанные нарушения, имеющие высокую прогностическую значимость при саркоидозе, остаются недооцененными при использовании руководства ATS/ERS [42].

Возможности УЗИ при саркоидозе легких

Турецкие исследователи отметили, что при ультрасонографии паренхимы при интерстициальных заболеваниях легких выявляется признак, именуемый как «хвост кометы». Было обследовано 79 больных саркоидозом и 34 здоровых и выявлена отрицательная корреляция между частотой этого признака и DL_{CO}. Этот признак достоверно чаще встречался при паренхиматозных изменениях на РКТ. Признак «хвост кометы» у больных встречался чаще, чем у здоровых. Было сделано заключение о том, что ультразвуковое исследование грудной клетки может быть использовано для оценки изменений паренхимы легких [43].

Дифференциальная диагностика

Фтизиопульмонологи из Новокузнецка исследовали причины ошибочной диагностики туберкулеза у больных саркоидозом. При анализе данных 6 больных, у которых были выполнены хирургические вмешательства, у всех гистологически был «верифицирован ТБ». Пересмотр биоптатов экспертами изменил диагнозы на саркоидоз. Основными причинами ошибок фтизиатров было отсутствие анализа причин диссонанса между достаточно выраженными поражениями легких и ВГЛУ, выявленных при профилактическом осмотре, и отсутствием клинических проявлений, характерных для туберкулеза, отсутствие критического отношения к заключениям гистологов. Фибриноидный некроз патологи принимали за казеоз, не видели «штампованный характер» и отсутствие тенденции к слиянию гранулем, наличие фиброзного ободка, преобладание эпителиоидных клеток и других признаков саркоидоза. Авторы отметили, что ошибочный диагноз приводит к большим потерям как со стороны пациента (длительное лечение несуществующего туберкулеза, стресс, потеря работы, позднее начало адекватной терапии саркоидоза), так и фтизиатрической службы (финансовые потери, риск госпитального туберкулеза) [44].

В Японии были описаны 2 случая развития саркоидоза после аутоиммунного легочного альвеолярного протеиноза (АЛАП). Аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз связан с дисфункцией макрофагов из-за аутоантител к антигранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (GM-CSF). Они наблюдали 42-летнюю женщину и 51-летнего мужчину, у которых антитела против GM-CSF в сыворотке были положительными.

Первый случай был типичным АРАР, диагностированным в возрасте 29 лет, с хилезным бронхоальвеолярным лаважем и симптомом «булыжной мостовой» на РКТ. АЛАП разрешился после ингаляционной терапии GM-CSF в возрасте 30 лет. Саркоидоз с поражением легких, кожи и глаз был выявлен после 10-летнего стабильного периода АЛАП.

Второй случай был диагностирован как АЛАП и саркоидоз одновременно. При открытой биопсии легкого выявили гранулематозное поражение, соответствующее саркоидозу, а также ШИК-положительный внутриальвеолярный белковоподобный материал, соответствующий АЛАП. Саркоидозом были поражены также кожа и глаза.

После терапии системными глюкокортикостероидами в обоих случаях уровни ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови, одышка и гипоксемия уменьшались. В обоих случаях поражение АЛАП было ограничено, а уровни антител против GM-CSF у сыворотки были низкими при выявлении саркоидоза [45].

Саркоидоз плевры

Клиницисты и патологи из Белгорода описали случай изолированного саркоидоза плевры у мужчины в возрасте 31 года с классическими клиническими признаками правостороннего плеврита. Торакоцентез позволил эвакуировать 2400 мл жидкости. При ее анализе: проба Ривольта: белок – 49,8 г/л, лейкоциты – сплошь в поле зрения, нейтрофилы – 2%, лимфоциты – 98%; КУМ не обнаружены. Несмотря на неспецифическую антибактериальную терапию экссудация в правую плевральную полость сохранялась. Была проведена видеоторакоскопическая биопсия париетальной плевры. Макроскопически – белесоватые узелки на поверхности плевры диаметром 1–2 мм. В препаратах – множественные эпителиоидные гранулемы саркоидного типа. Авторы заключили, что казуистика изолированного саркоидоза плевры делает это заболевание диагнозом исключения [46].

Малоинвазивная диагностика

Отечественные бронхологи сопоставили эффективность EBUS-TBNA и EUS-b-FNA у 91 пациента с саркоидозом. Общая эффективность EBUS-TBNA достигла лишь 68,8%, тогда как эффективность EUS-b-FNA была выше (93,2%). Было показано, что EUS-b-FNA более эффективна по сравнению с EBUS-TBNA [47]. В международном рандомизированном клиническом исследовании International Sarcoidosis Assessment (ISA, NCT02540694) были сопоставлены стандартная аспирация и толстоигольная пункционная биопсия под ультразвуковым контролем обычными иглами 22G или иглами для биопсии 25G (ProCore). Был сделан вывод о том, что иглы для биопсии 25G (ProCore) имеют аналогичную вероятность обнаружения гранулемы у пациентов с саркоидозом I и II типа по сравнению с обычными иглами 22G [48].

В Польше было проведено сопоставление эндобронхиальной биопсии и установлено, что взятие посредством EBUS-TBNA по меньшей мере двух групп лимфатических узлов и ЕВВ увеличивают вероятность обнаружения саркоидоза, а метод клеточных блоков не увеличивает диагностическую ценность процедуры [49].

В Ирландии был проведен анализ результатов EBUS-TBNA, проводившихся в течение 8 лет в связи с подозрением на саркоидоз и рак легких. Среди 800 проведенных процедур 500 дали доброкачественный результат. Быстрая цитопатологическая оценка была проведена в 82% случаев и позволила установить диагноз в 86,8% случаев. В 6,56% случаев гранулематозное воспаление было выявлено у больных с опухолями в легких, но чаще – в молочной железе. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы в 7 из 31 случая показала, что максимальная стандартизованная величина поглощения в лимфатических узлах была ниже, чем в первичном очаге, а средний диаметр коротких осей лимфатических узлов составил 9,5 мм. Авторы сделали вывод о том, что EBUS-TBNA остается золотым стандартом для идентификации гранулем при исследовании саркоидоза, но гранулемы иногда выявляются во внутригрудных лимфатических узлах при злокачественных новообразованиях, в частности, раке молочной железы. Сканирование ПЭТ в этих ситуациях может сыграть важную диагностическую роль [50].

Фенотипизация саркоидоза

Во Франции на основании данных 1 237 больных саркоидозом с гистологической верификацией и по крайней мере одним внелегочным поражением или синдромом Лефгрена [45% мужчин (М), средний возраст составил (43,5±13) лет] в период с января 2013 г. по декабрь 2016 г. был проведен кластерный анализ (исследование EpiSarc). Авторы предложили 5 фенотипов саркоидоза. Кластер 1 (*n* = 180), связанный с *erythema nodosum* и вовлечением суставов, характерный для женского пола (Ж) (соотношение Ж:М – 2,4), чаще встречается среди европейцев (51%) и реже – среди работников ручного труда (30%). Этот фенотип был меньше подвержен действию [терапия ГКС (53% случаев), анти-ФНО-альфа (4%)]. Кластер 2 (*n*=137), связанный с вовлечением нервной системы и увеитом, был представлен преимущественно европейцами (62,5%), мужчинами (соотношение Ж:М – 1,3) и работниками ручного труда (44%). Кластер 3 (*n*=630) включал преимущественно ассоциацию легочных поражений, иногда фиброз с сердечными поражениями (соотношение Ж:М – 1,1) и был представлен работниками ручного труда (46%) и неевропейцами (58%). Кластер 4 (*n*=41) характеризовался наличием *lupus pernio*, чаще встречался у неевропейцев (80%). Больных с этим фенотипом чаще всего активно лечили (терапия ГКС – 88%, анти-ФНО-альфа – 41%). Кластер 5 (*n*=249) был связан с вовлечением печени и селезенки с экстрамедиастинальной лимфаденопатией, характеризующийся преимущественно неевропейцами (62,5%), женщинами (соотношение Ж:М – 1,1) и работниками ручного труда (35%) [51].

Поражение глаз

В Екатеринбурге было изучено диагностическое значение оптической когерентной томографии при диагностике саркоидоза легких и глаз при сравнении с больными туберкулезом. Были выявлены следующие поражения глаз: дегенерация желтого пятна составила 33,3% случаев, отек макулярного сетчатки – 11,1%, отслойка сетчатки – 17,6%, эпиретинальная мембрана – 5,6%, здоровая сетчатка – 33,3%. В то же время при оптической когерентной томографии у больных туберкулезом не обнаружено никаких морфологических повреждений сетчатки [5].

Поражение сердца

В Польше был проведен ретроспективный анализ результатов легочных функциональных тестов и тест с 6-минутной ходьбой в группе пациентов с гистологически подтвержденным саркоидозом, которые включались в исследование или исключались из него на основании данных, полученных при проведении магниторезонансной томографии (МРТ) сердца: 103 пациента с кардиосаркоидозом и 152 пациента без поражения сердца саркоидозом. У пациентов с кардиосаркоидозом значительно снижалась фракция выброса левого желудочка. Нарушения функции легких наблюдались у 69% пациентов с кардиосаркоидозом, по сравнению с 51,3% пациентов в контрольной группе. Обструктивный или рестриктивный паттерн и низкие значения диффузионной способности легких были более частыми при кардиосаркоидозе. Кардиосаркоидоз, стадия заболевания и фракция выброса левого желудочка были независимыми факторами, связанными с низкими значениями $ОФВ_1$, но не диффузионной способности легких. Авторы сделали вывод том, что нарушение функции легких чаще встречается у пациентов с кардиосаркоидозом. Более низкая фракция выброса левого желудочка была связана со сниженными значениями $ОФВ_1$ [52].

В Благовещенске пульмонологи оценили возможности мультиспиральной компьютерной томографии для диагностики кардиосаркоидоза у пациентов с саркоидозом ВГЛУ. За 7 лет (2011–2017) было обследовано 490 пациентов с саркоидозом ВГЛУ. У 19 пациентов (3,8%) наряду с бронхолегочным и средостенным поражением ВГЛУ были обнаружены увеличенные лимфатические узлы в разных частях перикарда, что предполагает распространение саркоидоза на сердечную мышцу [53].

Японские исследователи оценили риск недооценки саркоидоза сердца с помощью обычной электрокардиограммы и эхокардиограммы у пациентов с подтвержденным биопсией внесердечным саркоидозом. Они изучили 94 пациента с гистологической верификацией внесердечного саркоидоза. Всем пациентам была выполнена позитронно-эмиссионная томография F-18 (ФДГ-ПЭТ) и МРТ сердца для оценки кардиосаркоидоза. 30% больных имели нормальные ЭКГ и ЭхоКГ, а 70% – с нарушениями. Распространенность кардиосаркоидоза была следующей: 6 (21%) из 28 из первой группы, 39 (59%) из 66 из второй. Авторы заключили, что распространенность кардиосаркоидоза в Японии превышает 20% у пациентов с внесердечным саркоидозом даже при нормальных ЭКГ и ЭхоКГ. Врачи должны иметь в виду риск недостаточной диагностики кардиосаркоидоза [54].

В Великобритании обследовали 639 пациентов с кардиосаркоидозом (352 мужчины), у которых в 47,4% был диагностирован сердечный саркоидоз,

а признаки активного воспаления миокарда были выявлены у 24,4%. В общей сложности у 43,5% пациентов были выявлены аномалии на ЭКГ, но кардиосаркоидоз был подтвержден при углубленном исследовании только у 63,7% из них. Сердечная недостаточность была обнаружена у 10,2% пациентов с признаками саркоидоза сердца на МРТ сердца и ПЭТ. У 15,8% пациентов был субклинический кардиосаркоидоз (без ЭКГ или эхокардиографических аномалий). Во время наблюдения в течение (43,1±29,6) мес умерло 11,4% пациентов. Авторы подчеркнули значимость мультидисциплинарного обследования для диагностики кардиосаркоидоза [55].

Патология органов пищеварения у больных саркоидозом

В Саратове были проанализированы медицинские карты 85 пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение с гистологически верифицированным саркоидозом внутригрудных лимфоузлов и легких. Патология органов желудочно-кишечного тракта была выявлена в 28% случаев (чаще – бессимптомный хронический гастрит), у 5 больных была выявлена *H.pylory* с умеренной степенью обсемененности (++). Вторыми по частоте были желчнокаменная болезнь и бескаменный холецистит. У пяти пациентов при ультразвуковом сканировании было выявлено увеличение селезенки при отсутствии увеличения размеров печени. У половины пациентов обнаруживались изменения поджелудочной железы (в I стадии саркоидоза – в 25% случаев, во II – в 26%) в виде повышенной эхогенности, неоднородной структуры, нечеткости контуров. В целом патология желчевыводящей системы была выявлена у 19% пациентов. Авторы отметили, что при наличии стойкой и/или прогрессирующей симптоматики со стороны органов пищеварительного тракта целесообразно уточнение возможной саркоидной этиологии выявленной патологии с использованием современных визуализирующих методов и гистологического исследования для определения дальнейшей лечебной тактики [56]. Полученные авторами результаты коррелируют и дополняют описанные нами ранее (2010) данные о многообразии поражения органов пищеварения при саркоидозе [57].

Вопросы лечения саркоидоза

Влияние низкодозного перорального дексаметазона на качество жизни больных с недавно диагностированным саркоидозом, не получавших высокодозную терапию кортикостероидами, было изучено в Нидерландах. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты были рандомизированы: 7 больных получали дексаметазон 1 мг один раз в день (6,5 мг в эквиваленте преднизолона), а 9 больных – плацебо в течение 6 мес. У получавших дексаметазон, в отличие от контрольной группы, наблюдалось снижение показателя усталости. При лечении дексаметазоном были выявлены существенные улучшения в подшкалах SF-36 «жизнеспособность» и «боль», а также снижение содержания кортизола в сыворотке крови, АПФ и уровня растворимого рецептора интерлейкина-2. Низкие дозы дексаметазона уменьшали воспаление, улучшали качество жизни, снижали усталость [58].

Украинские фтизиатры обследовали 46 больных саркоидозом II лучевой стадии с бессимптомным дебютом болезни и нормальной функцией дыхания. Было показано, что среди больных, которым сразу было начато лечение системными ГКС впоследствии в 46,1% случаев развились рецидивы, а при наблюдательной начальной тактике и применении ГКС только при прогрессировании болезни – в 12,1%. Авторы сделали вывод о том, что стероидная терапия является фактором риска рецидивов саркоидоза. Поэтому, несмотря на их высокую эффективность, кортикостероиды рекомендуются у бессимптомных пациентов только в случае прогрессирования заболевания или отсутствия улучшения после 3-месячного периода наблюдения [59].

Московские фтизиатры провели оценку состояния у 40 больных саркоидозом, которые были выявлены и проходили лечение системными глюкокортикостероидами в 1979–1991 гг. Среди них было 28 женщин и 12 мужчин, в возрасте 23–54 года, с мультифокальным (14 пациентов) и легочным (35 пациентов) саркоидозом. Спустя много лет у всех пациентов иммунное воспаление в тканях легких привело к изменению архитектоники легких: диффузному фиброзу (различной протяженности), деформации бронхов со значительным стенозом, фиброзу или консолидации легочной ткани и, как следствие, клинически значимой дыхательной недостаточности. Гепатоспленомегалия имелась у 12 пациентов, внегрудная лимфаденопатия – у 5 пациентов, гипоксемия – у 23 пациентов, снижение жизненной емкости легких – у 24 пациентов, обструкция бронхов – у 30 пациентов, прогрессирование нарушения бронхиальной проводимости – у 7 пациентов, гипертрофия желудочков – у 29 пациентов, развитие аритмии – у 4 пациентов, обострения – у 12 пациентов со стабилизацией в разное время (3–15 лет) и с различной степенью тяжести пневмофиброза [60].

Греческие пульмонологи провели ретроспективный анализ данных 8 пациентов с подтвержденным биопсией саркоидозом, которых лечили микофенолатом мофетила (ММ) не менее чем в течение 6 мес в 2008–2017 гг. при суточной дозе 1–2 г. У всех пациентов наблюдались побочные эффекты при применении сГКС, а у 3 из 8 был недостаточный ответ на терапию сГКС. Средняя продолжительность лечения ММ составила 63 мес. Суточная доза сГКС во время лечения была значительно снижена. Серьезных нежелательных явлений, связанных с ММ, не наблюдалось. Один пациент прекратил лечение ММ из-за желудочно-кишечных расстройств. Во время наблюдения легочная функция, симптомы и рентгенологические признаки улучшились у 7 пациентов, в то время как 1 пациент оставался стабильным. Авторы отметили, что микофенолата мофетил можно использовать в качестве агента, позволяющего значительно снизить дозу сГКС [61].

Чешские и английские исследователи на основании обследования 30 больных саркоидозом сопоставили три варианта реабилитации: стандартный уход без реабилитационной программы (S); стандартный

уход с контролируемой реабилитационной программой (R) два раза в неделю с физиотерапевтом; стандартная помощь с домашней реабилитационной программой (H); начальная реабилитационная группа с физиотерапевтом; ежеквартальная телефонная поддержка с физиотерапевтом. В отношении многофакторной оценки усталости и функции легких значимых различий влияния режимов установлено не было. Качество жизни значительно улучшилось только в группе R. Авторы рекомендовали применение амбулаторных реабилитационных программ, поскольку это приводило к улучшению их качества жизни [62]. Как вариант телемедицины в Румынии был использован мессенджер Whatsapp для взаимодействия врачей разных специальностей при ведении больных. Авторы отметили успешность такого взаимодействия, но во многих странах передача данных о пациентах ограничена законодательством, что ограничивает пересылку информации в анонимном режиме [63].

Таким образом, обзор материалов двух больших респираторных конгрессов показал, что исследования саркоидоза ведутся во многих странах мира, его распространенность растет, повышается качество диагностики, однако существенного прогресса не достигнуто ни в понимании природы этого заболевания, ни в методах лечения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Baradzina, H.L.* Dynamics of the incidence and primary disability of sarcoidosis in Belarus / H.L. Baradzina // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4590.
2. *Шакирова, Г.Р.* Интерстициальные и диссеминированные заболевания в реальной клинической практике пульмонолога / Г.Р. Шакирова, Э.Д. Гизатуллина // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 96. – С.80.
3. Характеристика популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан: результаты многолетнего мониторинга / И.Ю. Визель, А.А. Визель, Г.Р. Шакирова, Г.С. Ганибаева // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 158. – С.132.
4. *Нашатырева, М.С.* Частота и клинические особенности саркоидоза по данным регистра интерстициальных заболеваний легких в г. Иркутске / М.С. Нашатырева, И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 162. – С.135.
5. Optical coherence tomography in the diagnosis of sarcoidosis of lung and other organs / E. Sabadash, S. Skornyakov, I. Medvinskiy [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3782.
6. Monocytes and dendritic cells with hyperinflammatory profile in lungs of sarcoidosis patients / R. Lepzien, S. Liu, S. Kullberg [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2899.
7. Sarcoidosis: imagiological findings and their impact on the disease outcome / G.R. Estêvão, M. Barata, C. Monge [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4932.
8. Advanced pulmonary sarcoidosis: long-term follow-up of 10 years or more / P. Baranova, M. Ilkovich, A. Speranskaya, V. Perlei // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4974.
9. Retrospective analysis of sarcoidosis characteristics and psychological impact between civilian and military populations / C. Ranc, O. Bylicki, H. Le Floch [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA1.
10. Evaluation of the relationship between personality characteristics with emotional intelligence in sarcoidosis patients / M. Safa, A. Kiani, F. Ghassem Boroujerdi, B. Mirab Zadeh Ardekani // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4227.
11. *Черников, А.Ю.* Профессиональная направленность пациентов с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе / А.Ю. Черников, Л.Г. Землянских // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 163. – С. 136.
12. Sarcoidosis treatment and outcomes: what is most important to patients? / J. Boyd, R.P. Baughman, D. Valeyere [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA1938.
13. Характеристика усталости у пациентов с саркоидозом органов дыхания / А.Л. Гудим, Л.Б. Постникова, М.В. Болдина [и др.] // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 154. – С.129.
14. Факторы, влияющие на качество жизни больных саркоидозом органов дыхания / А.Л. Гудим, Л.Б. Постникова, М.В. Болдина [и др.] // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 155. – С. 130.
15. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и пожилого возраста / И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, А.А. Визель, Г.С. Ганибаева // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 157. – С. 132.
16. Differential Expression of Plasma Metabolites in Patients with Pulmonary Sarcoidosis is Associated with Clinical Behavior / D. Kass, S. Strock, M. Nouraie [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA513.
17. Reduced activity of energy-transducing NADH-quinone oxidoreductase (complex I) indicates mitochondrial respiratory chain dysfunction in patients with sarcoidosis / D.Z. Kotsiou, E. Bouzetos, H. Panagiotidou [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA5962.
18. Exhaled Breath Biomarkers in Sarcoidosis: A Systematic Review / D. Terrington, C. Hayton, A. Peel [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA984.
19. *Ma, X.* Clinical features and prognosis of Chinese sarcoidosis patients / X. Ma, H. Dai, C. Wang // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4139.
20. Динамика уровня АПФ у больных с саркоидозом / А.А. Зейналова, Э.В. Бухтияров, Н.Е. Моногарова [и др.] // XXVIII Национальный конгресс по болезням

органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 160. – С. 134.
21. *Shin, J.* Differential expression of ubiquitin and PU.1 in granulomatous lesions of tuberculosis and sarcoidosis / J. Shin, B.W. Choi, I.W. Park // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA1600.
22. Current biomarkers would not predict complicated sarcoidosis / P. Baghaei Shiva, L. Rodriguez, O. Salamo [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2176.
23. *Ponomareva, L.* The clininical value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the development of lung sarcoidosis / L. Ponomareva, E. Popova, A. Ponomarev // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4150.
24. Роль тромбмоцитарно-эндотелиальной дисфункции в развитии легочной гипертензии при саркоидозе / К.С. Нурбаева, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова [и др.] // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 159. – С.133.
25. Microbiological study of mediastinal lymph node biopsy from patients with sarcoidosis and lung cancer / A. Durakovic, K. Fuursted, K. Richter Larsen [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA45.
26. The pulmonary microbiome in sarcoidosis is similar to other parenchymal lung diseases / A. Becker, G. Vella, C. Herr [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4233.
27. ETS-1 mRNA and its association with T-BET and Th1 cytokine expression in active pulmonary sarcoidosis / P. Sohal, H. Aggarwal, K. Madan [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA1352.
28. Does the peripheral blood neutrophil lymphocyte ratio increase as the stage of sarcoidosis progresses? / S. Alparslan Bekir, E. Sonkaya, F. Ozbaki [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2350.
29. Predictive value of Neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and Platelet-to-lymphocyte ratio(PLR) in patients with Sarcoidosis / E. Yalnız, F. Ucsular, G. Karadeniz [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2887.
30. Diminished peripheral T cell activity in sarcoidosis associates with progressive disease / C. Schott, C. Ascoli, Y. Huang [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA5147.
31. Mononuclear phagocytes in lungs, lymph nodes and blood of sarcoidosis patients / R. Lepzien, G. Rankin, J. Pourazar [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2862.
32. Monocytes and dendritic cells with hyperinflammatory profile in lungs of sarcoidosis patients / R. Lepzien, S. Liu, S. Kullberg [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2899.
33. Autoreactivity in patients with respiratory sarcoidosis / U. Zinchenko, A. Starshinova, N. Denisova [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3910.
34. Evaluation of specific immune complexes in patients with pulmonary sarcoidosis / U. Zinchenko, A. Starshinova, M. Filatov [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3947.
35. Peripheral blood memory T-helper (Th) 17 subsets in patients with chronic and acute pulmonary sarcoidosis / P. Baranova, T. Ses, I. Kudryvzev [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4864.
36. Characteristics of macrophagal formula and cytokine spectrum of the bronchoalveolar lavage fluid in patients with newly diagnosed and those with recurring sarcoidosis of respiratory apparatus / N. Makaryants, A. Ergeshov, N. Demyanenko [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA5897.
37. Genetic Profiles of Clinical Features in Sarcoidosis / S. Freitag-Wolf, J. Schupp, A. Fischer [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4883.
38. Spirometry, cardiopulmonary exercise testing and the six-minute walk test results in sarcoidosis patients / A. Kiani, A. Eslaminejad, M. Shafie Pour [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA225.
39. Респираторные нарушения у пациентов с саркоидозом органов дыхания по результатам кардиопульмонального нагрузочного тестирования / А.Л. Гудим, Л.Б. Постникова, М.В. Болдина [и др.] // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 156. – С. 131.
40. *Labor, M.* Health-related quality of life and health status among patients with sarcoidosis, chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease/ M. Labor, G. Pavlisa, M. Alilovic // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA982.
41. *Boros, P.* Gender and smoking – does it matter for lung function in sarcoidosis? An analysis of large cohort (n=1260) Caucasian patients / P. Boros, M. Martusewicz-Boros, S. Wesolowski //. Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA19.
42. Cardiac sarcoidosis: a tertiary centre experience / V. Kouranos, R. Sharma, R. Khattar [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA5197.
43. Ultrasonographic evaluation of lung parenchyma in sarcoidosis / C. Dogan, N. Kıral, E.T. Parmaksız [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4907.
44. *Ханин, А.Л.* Причины ошибочной диагностики туберкулеза у пациентов с саркоидозом / А.Л. Ханин, О.И. Бондарев, Я.С. Красинькова // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 152. – С. 128.
45. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis complicated with sarcoidosis: clinical courses and serum levels of anti-GM-CSF autoantibody / T. Arai, T. Kasai, A. Matsumuro [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA1306.
46. Пример изолированного саркоидоза плевры / О.В. Ермилов, Л.В. Морозова, Л.Б. Никанорова [и др.] // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 153. – С. 129.
47. Comparative efficacy of EBUS-TBNA versus EUS-b-FNA in unselected sarcoidosis patients / I. Sivokozov, O. Yun, D. Sazonov [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2965.
48. Conventional aspiration vs biopsy needle for endosonography: the International Sarcoidosis Assessment (ISA) RCT / L.M. Crombag, K. Mooij, A. Szlubowski [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3469.
49. Combination of endoscopic techniques – number of lymph nodes stations biopsies and application of cell blocks in the sarcoidosis diagnosis / Ł. Kasper, A. Andrychiewicz, M. Kasper [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3958.
50. An 8 year-review of granulomatous inflammation in EBUS samples- common in sarcoidosis, rare but identified in the setting of cancer where FDG uptake can be observed on PET scanning / C. Tobin-O'Brien, S. Skehan, N. Swan [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4351.
51. Clinical phenotypes of extra-pulmonary sarcoidosis. The EpiSarc study / R. Lhote, F. Cohen-Aubart, H. Nunes [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2339.
52. Cardiac sarcoidosis: worse pulmonary function due to left ventricular ejection fraction? A case-control study /

M. Martusewicz-Boros, P. Boros, E. Wiatr [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA384.
53. *Ilin, A.* Thoracic sarcoidosis with heart damage / A. Ilin, A. Lenshin, J. Perelman // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA1878.
54. Risk of underdiagnoses of cardiac sarcoidosis by routine electrocardiogram and echocardiogram in patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis / H. Ohira, K. Yoshinaga, S. Sakiyama [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4463.
55. Mixed ventilatory defects in pulmonary sarcoidosis: prevalence and prognosis / V. Kouranos, S. Ward, M. Kokosi [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA5166.
56. Патология органов пищеварения у пациентов с саркоидозом / Т.Г. Шаповалова, Е.Е. Архангельская, М.М. Шашина, А.Ю. Рябова // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. конгр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2018. – Реф. 161. – С.134.
57. *Визель, А.А.* Саркоидоз и поражение органов пищеварения / А.А. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, вып.1. – С.43–50.
58. Placebo-controlled randomised trial of dexamethasone for quality of life in pulmonary sarcoidosis / R. Vis, E. Van De Garde, I. Korenromp, J. Grutters // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3365.
59. Glucocorticosteroid therapy as predisposing factor for pulmonary sarcoidosis relapse / I. Merenkova, Y. Dziublyk, G. Gumeniuk, M. Gumeniuk // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2762.
60. *Garmash, Y.* Long-term follow-up of patients with pulmonary sarcoidosis / Y. Garmash, S.E. Borisov, D. Ivanova // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3750.
61. Mycophenalate Mofetil as a corticosteroid- sparing agent in patients with sarcoidosis / E. Stagaki, E.D. Manali, G. Papadaki [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4045.
62. The effect of pulmonary rehabilitation on health-related quality of life in patients with pulmonary sarcoidosis / K. Neumannova, M. Zurkova, J. Zatloukal [et al.] // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2803.
63. *Crisan-Dabija, R.A.* Creating a successful medical team using Whatsapp(TM) / R.A. Crisan-Dabija, T. Mihaescu // Europ. Resp. J. – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4524.

REFERENCES

1. Baradzina HL. Dynamics of the incidence and primary disability of sarcoidosis in Belarus. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4590.
2. Shakirova GR, Gizatullina ED. Intersticial'nye i disseminirovannye zabolevaniya v real'noj klinicheskoj praktike pul'monologa [Interstitial and disseminated diseases in real clinical practice of a pulmonologist]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 96: 80.
3. Vizel' IYu, Vizel' AA, Shakirova GR, Ganibaeva GS. Harakteristika populyacii bol'nyh sarkoidozom v respublike Tatarstan: rezul'taty mnogoletnego monitoringa [Characteristics of the population of patients with sarcoidosis in the Republic of Tatarstan: the results of long-term monitoring]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 158: 132.
4. Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA. Chastota i klinicheskie osobennosti sarkoidoza po dannym registra intersticial'nyh zabolevanij legkih v g.Irkutske [The frequency and clinical features of sarcoidosis according to the register of interstitial lung diseases in the city of Irkutsk]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 162: 135.
5. Sabadash E, Skornyakov S, Medvinskiy I, Egorov E, Filatova E, Peretrukhina M, Chernenko M, Ivanchikova E, Diachkov I. Optical coherence tomography in the diagnosis of sarcoidosis of lung and other organs. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 3782.
6. Lepzien R, Liu S, Kullberg S, Eklund A, Grunewald J, Smed-Sörensen A. Monocytes and dendritic cells with hyperinflammatory profile in lungs of sarcoidosis patients. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2899.
7. Estêvão Gomes R, Barata M, Monge C, Lopes M, Soares J, Duarte J. Sarcoidosis: imagiological findings and their impact on the disease outcome. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4932.
8. Baranova P, Ilkovich M, Speranskaya A, Perlei V. Advanced pulmonary sarcoidosis: long-term follow-up of 10 years or more. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4974.
9. Ranc C, Bylicki O, Le Floch H, Gaspard W, Zhang V, Grassin F, Riviere F. Retrospective analysis of sarcoidosis characteristics and psychological impact between civilian and military populations. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 1.
10. Safa M, Kiani A, Ghassem Boroujerdi F, Mirab Zadeh Ardekani B. Evaluation of the relationship between personality characteristics with emotional intelligence in sarcoidosis patients. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4227.
11. Chernikov AYu, Zemlyanskih LG. Professional'naya napravlennost' pacientov s granulematoznym porazheniem organov dyhaniya pri sarkoidoze i tuberkulyoze [Professional orientation of patients with granulomatous lesion of the respiratory system in sarcoidosis and tuberculosis]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 163: 136.
12. Boyd J, Baughman RP, Valeyere D, Álvarez Rodríguez AR, Charvoz L, Faber H, Knoet C, Martone F, Novel DI, Quadder B, Richardson J, Spitzer G, Ziosi G, Hochreiter J. Sarcoidosis treatment and outcomes: what is most important to patients? Europ Resp J. 2018; 52 (62): 1938.
13. Gudim AL, Postnikova LB, Boldina MV, Kostrov VA, Bychkova EV. Harakteristika ustalosti u pacientov s sarkoidozom organov dyhaniya [Characteristics of fatigue in patients with sarcoidosis of the respiratory system]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 154: 129.
14. Gudim AL, Postnikova LB, Boldina MV, Kostrov VA, Obuhov PV. Faktory, vliyayushchie na kachestvo zhizni bol'nyh sarkoidozom organov dyhaniya [Factors affecting the quality of life of patients with sarcoidosis of the respiratory system]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 155: 130.

15. Vizel' IYu, Shmelyov EI, Vizel' AA, Ganibaeva GS. Sravnenie vnov' vyyavlennyh bol'nyh sarkoidozom molodogo i pozhilogo vozrasta [Comparison of newly diagnosed patients with young and elderly sarcoidosis]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 157: 132.
16. Kass D, Strock S, Nouraie M, Chiarchiaro J, Veraldi K, Zhang Y, Gibson K. Differential Expression of Plasma Metabolites in Patients with Pulmonary Sarcoidosis is Associated with Clinical Behavior. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 513.
17. Kotsiou DZ, Bouzetos E, Panagiotidou H, Fouka M., Malli F, Bardaka F, Antoniou K, Psara A, Mamuris, Gourgoulianis K, Zifa E. Reduced activity of energy-transducing NADH-quinone oxidoreductase (complex I) indicates mitochondrial respiratory chain dysfunction in patients with sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 5962.
18. Terrington D, Hayton C, Peel A, Fowler S, Wilson A. Exhaled Breath Biomarkers in Sarcoidosis: A Systematic Review. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 984.
19. Ma X, Dai H, C Wang. Clinical features and prognosis of Chinese sarcoidosis patients. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4139.
20. Zejnalova AA, Buhtiyarov EV, Monogarova NE, Zakomoldina TV, Semendyaeva AV, Vishnevskaya AA. Dinamika urovnya APF u bol'nyh s sarkoidozom [Dynamics of the ACE level in patients with sarcoidosis]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 160: 134.
21. Shin J, Choi BW, Park IW. Differential expression of ubiquitin and PU.1 in granulomatous lesions of tuberculosis and sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 1600.
22. Baghaei Shiva P, Rodriguez L, Salamo O, Guerrero-Cignarella A, Holt G, Calderon-Candelario R, Campos M, Mirsaeidi M. Current biomarkers would not predict complicated sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2176.
23. Ponomareva L, Popova E, Ponomarev A. The clininical value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the development of lung sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4150.
24. Nurbaeva KS, Ponomareva LA, Popova EN, Popova IA, Ponomarev AB. Rol' trombmocitarno-endotelial'noj disfunkcii v razvitii legochnoj gipertenzii pri sarkoidoze [The role of thrombocyte-endothelial dysfunction in the development of pulmonary hypertension in sarcoidosis]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 159: 133.
25. Durakovic A, Fuursted K, Richter Larsen K, Naqibullah M, Burhan Shaker S. Microbiological study of mediastinal lymph node biopsy from patients with sarcoidosis and lung cancer. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 45.
26. Becker A, Vella G, Herr C, Keller A, Laczny C, Beisswenger C, Bals R. The pulmonary microbiome in sarcoidosis is similar to other parenchymal lung diseases. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4233.
27. Sohal P, Aggarwal H, Madan K., Hadda V, Luthra K, Mohan A, Mitra DK, Guleria R. ETS-1 mRNA and its association with T-BET and Th1 cytokine expression in active pulmonary sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 1352.
28. Alparslan Bekir S, Sonkaya E, Ozbaki F, Aydoğan Eroğlu S, Sertçelik L, Duman D, Kavas M, Çoban Ağca M, Erdem I, Özmen I, Boğa S, Armağan Hazar F, Sevim T, Türker H, Karakurt Z. Does the peripheral blood neutrophil lymphocyte ratio increase as the stage of sarcoidosis progresses? Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2350.
29. Yalnız E, Ucsular F, Karadeniz G, Polat G, Vayısoglu G. Predictive value of Neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and Platelet-to-lymphocyte ratio(PLR) in patients with Sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2887.
30. Schott C, Ascoli C, Huang Y, Perkins D, Finn P. Diminished peripheral T cell activity in sarcoidosis associates with progressive disease. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 5147.
31. Lepzien R, Rankin G, Pourazar J, Muala A, Eklund A, Grunewald J, Blomberg A, Smed Sörensen A. Mononuclear phagocytes in lungs, lymph nodes and blood of sarcoidosis patients Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2862.
32. Lepzien R, Liu S, Kullberg S, Eklund A, Grunewald J, Smed-Sörensen A. Monocytes and dendritic cells with hyperinflammatory profile in lungs of sarcoidosis patients Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2899.
33. Zinchenko U, Starshinova A, Denisova N, Lapin S, Mazing A, Surkova E, Yablonskii P. Autoreactivity in patients with respiratory sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 3910.
34. Zinchenko U, Starshinova A, Filatov M, Burdakov V, Landa S, Denisova N, Yablonskiy P. Evaluation of specific immune complexes in patients with pulmonary sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 3947.
35. Baranova P, Ses T, Kudryvzev I, Lazareva N, Serebryakova M, Ilkovich M, Totolyan A. Peripheral blood memory T-helper (Th) 17 subsets in patients with chronic and acute pulmonary sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4864.
36. Makaryants N, Ergeshov A, Demyanenko N, Lepekha L, Shmelev E. Characteristics of macrophagal formula and cytokine spectrum of the bronchoalveolar lavage fluid in patients with newly diagnosed and those with recurring sarcoidosis of respiratory apparatus. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 5897.
37. Freitag-Wolf S, Schupp J, Fischer A, Mihailović-Vučinić V, Rottoli P, Prasse A, Schreiber S, Krawczak M, Müller-Quernheim J. Genetic Profiles of Clinical Features in Sarcoidosis Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4883.
38. Kiani A, Eslaminejad A, Shafie Pour M, Razavi F, Seyyedi SR, Sharif-Kashani B, Taghavi K, Abedini A. Spirometry, cardiopulmonary exercise testing and the six-minute walk test results in sarcoidosis patients. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 225.
39. Gudim AL, Postnikova LB, Boldina MV, Kostrov VA, Bychkova EV. Respiratornye narusheniya u pacientov s sarkoidozom organov dyhaniya po rezul'tatam kardiopul'monal'nogo nagruzochnogo testirovaniya [Respiratory disorders in patients with sarcoidosis of the respiratory system based on the results of cardiopulmonary exercise testing]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 156: 131.
40. Labor M, Pavlisa G, Alilovic M. Health-related quality of life and health status among patients with sarcoidosis, chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 982.
41. Boros P, Martusewicz-Boros M, Wesolowski S. Gender and smoking – does it matter for lung function in sarcoidosis? An analysis of large cohort (n=1260) Caucasian patients. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 19.
42. Kouranos V, Sharma R, Khattar R, Baksi J, Kokosi M, Prasad S, Wechalekar K, Underwood R, Cowie M, Wells

A. Cardiac sarcoidosis: a tertiary centre experience. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 5197.
43. Dogan C, Kıral N, Parmaksız ET, Sağmen SB, Salepci B, Fidan A, Caglayan B, Comert SS. Ultrasonographic evaluation of lung parenchyma in sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4907.
44. Hanin AL, Bondarev OI, Krasin'kova YaS. Prichiny oshibochnoj diagnostiki tuberkuleza u pacientov sarkoidozom [Causes of misdiagnosis of tuberculosis in patients with sarcoidosis]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 152: 128.
45. Arai T, Kasai T, Matsumuro A, Sugimoto C, Hirose M, Takeuchi N, Katayama K, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis complicated with sarcoidosis: clinical courses and serum levels of anti-GM-CSF autoantibody. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 1306.
46. Ermilov OV, Morozova LV, Nikanorova LB, Habibullin RR, Bocharov VA, Bocharova MA, Grechishkina YuK, Prisyazhnyuk EI. Primer izolirovannogo sarkoidoza plevry [An example of isolated pleural sarcoidosis]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]. Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 153: 129.
47. Sivokozov I, Yun O, Sazonov D, Dedushkin D, Karpina N, Evgushenko G, Berezovsky Y. Comparative efficacy of EBUS-TBNA versus EUS-b-FNA in unselected sarcoidosis patients Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2965.
48. Crombag LM, Mooij K, Szlubowski A, Tournoy K, Trisolini R, Sun J, Oki M, Ninaber M, Stigt J, Steinfort D, Jennings B, Liberman M, Bilaceroglu S, Annema J. Conventional aspiration vs biopsy needle for endosonography: the International Sarcoidosis Assessment (ISA) RCT. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 3469.
49. Kasper Ł, Andrychiewicz A, Kasper M, Tomaszewska R, Soja J, Sładek K. Combination of endoscopic techniques – number of lymph nodes stations biopsies and application of cell blocks in the sarcoidosis diagnosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 3958.
50. Tobin-O'Brien C, Skehan S, Swan N, Mcnally M, Butler M, Fabre A. An 8 year- review of granulomatous inflammation in EBUS samples- common in sarcoidosis, rare but identified in the setting of cancer where FDG uptake can be observed on PET scanning. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4351.
51. Lhote R, Cohen-Aubart F, Nunes H, Launay D, Sacré K, Borie R, Schleinitz N, Hamidou M, Devilliers H, Bonniaud P, Mahevas M, Lhote F, Papo T, Haroche J, Godeau B, Michel M, Amoura Z, Valeyre D, Annesi-Maesano I. Clinical phenotypes of extra-pulmonary sarcoidosis. The EpiSarc study. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2339.
52. Martusewicz-Boros M, Boros P, Wiatr E, Zych J, Kempisty A, Kram D, Piotrowska-Kownacka D, Wesolowski S, Baughman R, Roszkowski-Sliz K. Cardiac sarcoidosis: worse pulmonary function due to left ventricular ejection fraction ? A case-control study. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 384.
53. Ilin A, Lenshin A, Perelman J. Thoracic sarcoidosis with heart damage. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 1878.
54. Ohira H, Yoshinaga K, Sakiyama S, Nakaya T, Suzuki N, Sugimoto A, Hayashishita A, Aikawa T, Sato T, Manabe O, Oyama-Manabe N, Watanabe T, Nishimura M, Tsujino I. Risk of underdiagnoses of cardiac sarcoidosis by routine electrocardiogram and echocardiogram in patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4463.
55. Kouranos V, Ward S, Kokosi M, Thomas S, Castillo D, Judge E, Van Tonder F, Devaraj A, Maher T, Renzoni E, A Wells. Mixed ventilatory defects in pulmonary sarcoidosis: prevalence and prognosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 5166.
56. Shapovalova TG, Arhangel'skaya EE, Shashina MM, Ryabova AYu. Patologiya organov pishchevareniya u pacientov s sarkoidozom [Pathology of the digestive organs in patients with sarcoidosis]. Sbornik trudov kongressa: XXVIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya [Collected Works of the Congress; XXVIII National Congress on Respiratory Diseases]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2018; 161: 134.
57. Vizel' AA, Amirov NB. Sarkoidoz i porazhenie organov pishchevareniya [Sarcoidosis and damage to the digestive organs]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2010; 3 (1): 43-50. DOI: 10.20969/VSKM.2010.3(1).43-50.
58. Vis R, Van De Garde E, Korenromp I, Grutters J. Placebo-controlled randomised trial of dexamethasone for quality of life in pulmonary sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 3365.
59. Merenkova I, Dziublyk Y, Gumeniuk G, Gumeniuk M. Glucocorticosteroid therapy as predisposing factor for pulmonary sarcoidosis relapse. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2762.
60. Garmash Y, Borisov SE, Ivanova D. Long-term follow-up of patients with pulmonary sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 3750.
61. Stagaki E, Manali ED, Papadaki G, Papaioannou AI, Korbilla I, Papaporfyriou A, Giouleka A, Kallieri M, Kolilekas L, Triantafyllidou C, Papiris S. Mycophenalate Mofetil as a corticosteroid-sparing agent in patients with sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4045.
62. Neumannova K, Zurkova M, Zatloukal J, Lostakova V, Hubackova L, Kolek V. The effect of pulmonary rehabilitation on health-related quality of life in patients with pulmonary sarcoidosis. Europ Resp J. 2018; 52 (62): 2803.
63. Crisan-Dabija RA, Mihaescu T. Creating a successful medical team using Whatsapp (TM). Europ Resp J. 2018; 52 (62): 4524.

© А.М. Морозов, Е.М. Мохов, В.А. Кадыков, С.В. Жуков, Э.М. Аскеров, О.В. Пельтихина, К.И. Хорак, 2019

УДК 616.381-002-092.9-71 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).99-102

НОВОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ПЕРИТОНИТА У КРЫС

***МОРОЗОВ АРТЕМ МИХАЙЛОВИЧ**, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***МОХОВ ЕВГЕНИЙ МИХАЙЛОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***КАДЫКОВ ВИКТОР АЛЕКСЕЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***ЖУКОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом менеджмента ФДПО интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***АСКЕРОВ ЭЛЬШАД МАГОМЕДОВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***ПЕЛЬТИХИНА ОЛЬГА ВЛАДИСЛАВОВНА**, студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: cola1072008@yandex.ru*
***ХОРАК КОНСТАНТИН ИОСИФОВИЧ**, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*

Реферат. ***Цель исследования*** – разработка устройства для воспроизведения перитонита у крыс. ***Материал и методы.*** Нами были проведены две серии опытов по воспроизведению перитонита у крыс с помощью разработанного устройства, а также штамма *E. Coli 2592210*. ***Результаты и их обсуждение.*** Было разработано устройство для воспроизведения перитонита у крыс, представляющее собой лапароскоп, состоящий из рукоятки и тубуса с оптическим и манипуляционным каналами, а в тубусе устройства предусмотрен дополнительный канал, который идет параллельно диагностическому и манипуляционному каналу, имеет круглое сечение, одна из сторон канала открыта наружу на 1/4 диаметра, внутри канала помещается подвижный стержень, в котором имеется выемка для закрепления носителя инфицирующего материала. Техническим результатом использования предлагаемого устройства является обеспечение точного моделирования инфицирования брюшной полости крыс при дефекте стерилизации лапароскопа как в варианте инфицирования за счет наружного загрязнения тубуса, так и в варианте инфицирования за счет использования загрязненных манипуляторов. ***Выводы.*** Предлагаемый способ моделирования разлитого гнойного перитонита обеспечивает надежное развитие гнойного процесса в брюшной полости. Данная модель может быть использована в дальнейшем для разработки новых методов лечения.

Ключевые слова: полезная модель, перитонит, лапароскоп.
Для ссылки: Устройство для воспроизведения перитонита у крыс / А.М. Морозов, Е.М. Мохов, В.А. Кадыков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.99–102. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).99-102.

MODERN DEVICE FOR PERITONITIS REPRODUCTION IN RATS

***MOROZOV ARTEM M.**, assistant of professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***MOKHOV EVGENIY M.**, D. Med. Sci., professor, professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***KADYKOV VICTOR A.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***ZHUKOV SERGEY V.**, D. Med. Sci., professor of the Department of public health with a course of health management of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***ASKEROV ELSHAD M.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*
***PELTIKHINA OLGA V.**, student of the pediatric faculty of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: cola1072008@yandex.ru*
***KHORAK KONSTANTIN I.**, student of the Faculty of general medicine of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com*

Abstract. ***Aim.*** The aim of the study was to develop a device for peritonitis reproduction in rats. ***Material and methods.*** We conducted two series of experiments on peritonitis reproduction in rats with the use of developed device and *E. Coli 2592210* strain. ***Results and discussion.*** Device for peritonitis reproduction in rats, which is a laparoscope consisting

a handle and a tube with optical and manipulation channels was developed. Additional channel that runs parallel to diagnostic and manipulation channels was placed in the tube of the device. It has a circular section. One of the sides of the channel is open to the outside for 1/4 of the diameter. Movable rod was placed inside the channel, in which there is a recess for securing the carrier of the infectious material. The technical outcome of using the proposed device is providing an accurate simulation of abdominal cavity infection in rats in impaired sterilization of the laparoscope both in case of infection due to external contamination of the tube and in case of infection due to the use of contaminated manipulators. ***Conclusion.*** The proposed method for diffuse purulent peritonitis modeling assures reliable development of purulent process in the abdominal cavity. Such model can be recommended for future application in development of the new methods of treatment.
Key words: effective model, peritonitis, laparoscope.
For reference*:* Morozov AM, Mokhov EM, Kadykov VA, Zhukov SV, Askerov EM, Peltykhina OV, Khorak KI. Modern device for peritonitis reproduction in rats. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 99–102. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).99-102.

Введение. Для разработки новых методов лечения заболеваний человека иногда требуется провести моделирование патологического процесса в организме лабораторных животных. Одним из таких заболеваний является перитонит. Несмотря на совершенствование операционной техники и оборудования, появление новых антибактериальных препаратов, проблема лечения перитонита актуальна до настоящего времени, особенно моделирования локального перитонита, в том числе вызванного наличием микробного обсеменения тубуса лапароскопа в ходе операций [1].

До настоящего времени моделирование перитонита в лабораторных условиях проводилось путем слепого введения в брюшную полость носителя с инфекционным агентом [2]. Известен «Способ моделирования хронического травматического остеомиелита» (патент РФ на изобретение № 2622369) – аналог [3]. Авторы предлагают инфицировать в эксперименте участок длинной трубчатой кости животного после ее предварительной травматизации в заданном месте.

Однако у данного способа имеется ряд недостатков: в подобном моделировании возможна гибель культуры стафилококка в анаэробных условиях после запломбирования участка кости. Реактивность перитонита напрямую связана с травматизацией кости, что нарушает однородность группы в эксперименте из-за сложности повторения. Прототипом является «Способ моделирования острого разлитого перитонита у крыс» (патент РФ на изобретение № 2427925) [4]. Авторы предлагают инфицировать брюшную полость крысы пункцией шприцом с культурой *E.Coli* «О-111» 14 млрд микр. тел/100 г массы крысы в 2 мл 20% раствора маннитола.

Однако использование иглы для инфицирования животного также имеет ряд недостатков. При таком способе возможно достоверное моделирование только разлитого перитонита, который у людей встречается реже, чем локальные формы перитонита. Отсутствие визуального контроля за инфицированием может привести к случайному повреждению внутренних органов животного, что испортит чистоту эксперимента. Невозможно смоделировать развитие перитонита за счет нарушения правил обработки инструмента (лапароскопа или манипуляторов) или за счет дефекта конструкции лапароскопа [5], затрудняющей его стерилизацию.

Цель работы – разработка устройства для воспроизведения перитонита у крыс.

Материал и методы. Нами были проведены две серии опытов по воспроизведению перитонита у крыс с помощью разработанного устройства, а также штамма *E. Coli 2592210*.

Результаты и их обсуждение. Нами было разработано устройство для воспроизведения перитонита у крыс, представляющее собой особый лапароскоп. Он состоит из рукоятки и тубуса с оптическим и манипуляционным каналами. В тубусе устройства предусмотрен дополнительный канал, который идет параллельно диагностическому и манипуляционному каналу, он имеет круглое сечение, одна из сторон канала открыта наружу на 1/4 диаметра, внутри канала помещается подвижный стержень, в котором имеется выемка для закрепления носителя инфицирующего материала.

Предлагаемое нами устройство имеет ряд преимуществ:

1. Возможно моделировать инфицирование брюшной полости за счет загрязнения тубуса лапароскопа, причем загрязнение может находится в заранее запланированном месте тубуса.
2. Возможно моделировать инфицирование брюшной полости за счет загрязнения манипуляторов.
3. Возможно моделировать локальное инфицирование брюшной полости в заранее запланированной области.

Техническим результатом использования предлагаемого устройства является обеспечение точного моделирования инфицирования брюшной полости крыс при дефекте стерилизации лапароскопа как в варианте инфицирования за счет наружного загрязнения тубуса, так и в варианте инфицирования за счет использования загрязненных манипуляторов.

Модель характеризуется тем, что в тубусе устройства предусмотрен дополнительный канал, который идет параллельно диагностическому и манипуляционному каналу, внутри дополнительного канала помещается подвижный стержень, подвижный стержень имеет выемку для закрепления носителя инфицирующего материала.

Краткое описание чертежей устройства представлено на *рис. 1* и *2*. На рис. 1 изображена схема предложенного устройства: позиция 1 – тубус; позиция 2 – дополнительный канал; позиция 3 – выемка для закрепления носителя инфицирующего материала в подвижном стержне, введенном в дополнительный канал; позиция 4 – подвижный стержень, введенный в дополнительный канал; позиция 5 – рукоятка;

позиция 6 – окуляр. На рис. 2 изображена схема (прямая проекция в разрезе) тубуса предложенного устройства в собранном состоянии: позиция 1 – тубус; позиция 2 – дополнительный канал; позиция 4 – подвижный стержень, введенный в дополнительный канал; позиция 7 – оптический и манипуляционный каналы.

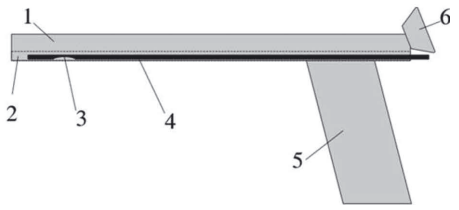


Рис. 1. Предложенное устройство для воспроизведения перитонита у крыс (боковая проекция в разрезе)

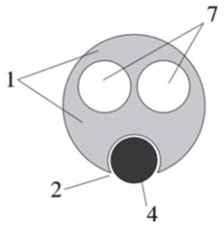


Рис. 2. Предложенное устройство для воспроизведения перитонита у крыс (схема тубуса в собранном состоянии, прямая проекция в разрезе)

Заявленное устройство может быть применено следующим образом:

Вариант № 1. Моделирование перитонита за счет предоперационного загрязнения лапароскопа.

1. Проводится стерилизация устройства способом, принятом в данном лечебном учреждении.
2. На подвижный стержень наносится инфицирующий агент.
3. Подвижный стержень закрепляется в дополнительном канале на определенном расстоянии от рукоятки – для моделирования дефекта стерилизации лапароскопа.
4. Производится введение тубуса лапароскопа в брюшную полость.

В результате происходит инфицирование подкожно-жировой клетчатки, мышц и брюшной полости по ходу движения лапароскопа.

П р и м е р. У белой беспородной крысы – самца, массой 280 г, в условиях стерильности через разрез передней брюшной стенки произведен доступ загрязненной в предоперационном периоде культурой *E. Coli 2592210* млрд микр. тел/100 г массы крысы в 2 мл физиологического раствора лапароскопом. После манипуляции состояние оценивалось клинически. Через 8 сут крыса погибла от разлитого гнойного перитонита. Данный способ был использован при моделировании разлитого гнойного перитонита у 30 белых беспородных крыс. Все животные погибли на 7–8-е сут.

Вариант № 2. Моделирование перитонита за счет точечного интраоперационного инфицирования (загрязненные манипуляторы).

1. Проводится стерилизация устройства.
2. На подвижный стержень наносится инфицирующий агент.
3. Производится введение тубуса лапароскопа в брюшную полость.
4. Производится введение подвижного стержня через дополнительный канал до касания места инфицирования – для моделирования локального инфицирования брюшной полости.

В результате происходит инфицирование только локальной области брюшной полости.

П р и м е р. У белой беспородной крысы-самца, массой 250 г, в условиях стерильности через разрез передней брюшной стенки произведен доступ, произведено инфицирование животного посредством введения подвижного стержня лапароскопа в брюшную полость с культурой *E.Coli 2592210* млрд микр. тел/100 г массы крысы в 2 мл физиологического раствора. После манипуляции клинически оценивалось состояние крысы. Через 5 сут крыса погибла от разлитого гнойного перитонита. Данный способ был использован при моделировании разлитого гнойного перитонита у 25 белых беспородных крыс. Все животные погибли на 4–6-е сут.

На секции у крыс в обоих модификациях метода инфицирования выявлена схожая морфологическая и гистологическая картина. При вскрытии брюшной полости отмечалось от 1 до 3 мл фибринозно-гнойного экссудата. Брюшная стенка гиперемированная, с фибринозными наложениями. На брыжейке кишечника отмечаются отдельные мелкоочаговые кровоизлияния. Петли кишок раздуты, отечны, сосудистый рисунок усилен. При гистологическом исследовании секционного материала были выявлены очаговые и диффузные скопления нейтрофильных лейкоцитов между мышечными волокнами с признаками некроза. Выраженное венозное полнокровие, отек стромы, переваскулярная лейкоцитарная инфильтрация.

Выводы. Таким образом, предлагаемый способ моделирования разлитого гнойного перитонита обеспечивает надежное развитие гнойного процесса в брюшной полости. Данная модель может быть использована в дальнейшем для разработки новых методов лечения [6].

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Циммерман, Я.С.* Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.

2. *Шерстенников, Н.В.* Этика вивисекции в биомедицинских исследованиях / Н.В. Шерстенников // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2016. – № 1. – С.37–39.
3. Способ моделирования хронического травматического остеомиелита: пат. № 2622369: Рос. Федерация: МПК G09B 23/28 / А.А. Глухов, Е.В. Микулич, В.В. Новомлинский, Н.А. Малкина, А.А. Андреев, Б.Р. Шумилович; заявитель и патентообладатель Е.В. Микулич. – № 2015153229; заявл. 11.12.2015; опубл. 14.06.2017. Бюл. № 17. – 1 с.
4. Способ моделирования острого разлитого перитонита у крыс: пат. № 2427925: Рос. Федерация: МПК G09B 23/28 RU(11) 2 427 925(13) C1 / Б.А. Рейс, А.Б. Рейс; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Росздрава. – № 2010107147/14; заявл. 26.02.2010; опубл. 27.08.2011. Бюл. № 24. – 7 с.
5. *Бурцева, М.А.* Анализ причин перитонитов / М.А. Бурцева, Е.А. Гранина // Медицина завтрашнего дня. – Чита: Читинская гос. мед. академия, 2018. – С.78–79.
6. Устройство для воспроизведения перитонита у крыс: пат. 179633U1: Рос. Федерация: МПК A61B 1/313 (2006.01) A61B 1/012 (2006.01) СПК A61B 1/313 (2006.01) / А.М. Морозов, Е.М. Мохов, В.А. Кадыков, С.В. Жуков; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России. – № 2017141071; заявл. 24.11.2017; опубл. 21.05.2018. Бюл. № 15. – 7 с.

REFERENCES

1. Tsimmerman YaS. Nereshennyye i spornyye problemy sovremennoy gastroenterologii [Unsolved and controversial problems of modern gastroenterology]. Moskva: MEDpress-inform [Moscow: MEDpress-inform]. 2013; 224 s.
2. Sherstennikov NV. Etika vivisektsii v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Ethics of vivisection in biomedical research]. Byulleten' severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Northern State Medical University]. 2016; 1: 37–39.
3. Glukhov AA, Mikulich YeV, Novomlinskiy VV, Malkina NA, Andreyev AA, Shumilovich BR. Sposob modelirovaniya khronicheskogo travmaticheskogo osteomiyelita [Method of modeling chronic traumatic osteomyelitis]. Patent № 2622369. 2017; 17: 1 p.
4. Reys BA, Reys AB. Sposob modelirovaniya ostrogo razlitogo peritonita u krys [The method of modeling acute peritonitis in rats]. Patent № 2427925. 2011; 24: 7 p.
5. Burtseva MA, Granina YeA. Analiz prichin peritonitov [Analysis of the causes of peritonitis]. Meditsina zavtrashnego dnya: Chitinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya [Medicine of tomorrow: Chita State Medical Academy]. 2018; 78–79.
6. Morozov AM, Mokhov YeM, Kadykov VA, Zhukov SV. Ustroystvo dlya vosproizvedeniya peritonita u krys [Device for reproducing peritonitis in rats]. Patent № 179633U1. 2018; 15: 7 p.

© Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина, 2019

УДК 616.24-036.12-085.276 DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).103-106

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-4 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

***КУЛИК ЕКАТЕРИНА ГЕННАДЬЕВНА**, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: rybas_katya@mail.ru*
***ПАВЛЕНКО ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: amurvip@front.ru*
***НАРЫШКИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su*

Реферат. ***Цель исследования*** – изучить течение хронической обструктивной болезни легких на фоне применения ингибитора фосфодиэстеразы-4-рофлумиласта. ***Материал и методы.*** В статье описывается клиническое наблюдение пациента с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких с признаками системного воспаления и сосудистой дисфункцией в течение 3 мес с включением в режим лечения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4. Помимо обследований, входящих в стандартный протокол диагностики, с помощью иммуноферментного анализа оценено содержание некоторых сывороточных маркеров системного воспаления и проведена сфигмография и сфигмоманометрия с помощью аппарата «Vasera-1000» (Fucuda Denshi, Япония). Контрольными точками наблюдения были первичный осмотр, осмотры через 1 и 3 мес. ***Результаты и их обсуждение.*** На основании результатов обследования, в соответствии с рекомендациями международных (GOLD, 2016) и федеральных документов, пациенту был выставлен следующий диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких, группа D (mMRC 3, высокий риск), степень GOLD III (тяжелое течение). Дыхательная недостаточность I степени. Назначенное больному лечение оказало положительное влияние на выраженность клинических симптомов, параметры функции внешнего дыхания, качество жизни согласно оценочному тесту. В течение трех месяцев применения препарата у пациента не было ни одного обострения. Несмотря на тенденцию к снижению на фоне проводимой терапии маркеры эндотелиальной дисфункции и артериальной жесткости сохраняли высокий уровень. ***Выводы.*** Таким образом, краткосрочное включение рофлумиласта в комбинированную схему терапии больного с хронической обструктивной болезнью легких категории D с признаками системного воспаления оказывало положительное влияние на течение заболевания, при этом с учетом сохранения сосудистой дисфункции пациенту рекомендовано продолжать прием рофлумиласта до 12 мес.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, рофлумиласт, артериальная жесткость, эндотелиальная дисфункция, воспаление.
Для ссылки: Кулик, Е.Г. Клинический опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 при хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.103–106. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).103-106.

CLINICAL EXPERIENCE OF SELECTIVE PHOSPHODYESTERASE-4 INHIBITOR ADMINISTRATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

***KULIK EKATERINA G.**, assistant of professor of the Department of internal medicine of Amur State Medical Academy, Russia, 675000, Blagoveshchensk, Gor'ky str., 95, e-mail: rybas_katya@mail.ru*
***PAVLENKO VALENTINA I.**, D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Amur State Medical Academy, Russia, 675000, Blagoveshchensk, Gor'ky str., 95, e-mail: amurvip@front.ru*
***NARYSHKINA SVETLANA V.**, D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Amur State Medical Academy, Russia, 675000, Blagoveshchensk, Gor'ky str., 95, e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su*

Abstract. ***Aim.*** The aim of our study was to analyze the course of chronic obstructive pulmonary disease in conditions of administration of selective phosphodiesterase-4 inhibitor – roflumilast. ***Material and methods.*** The article describes the clinical case of a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease with the signs of systemic inflammation and vascular dysfunction treated with selective phosphodiesterase-4 inhibitor for 3 months. In addition to the studies included in the standard diagnostic protocol, serum markers of systemic inflammation were assessed using ELISA. Sphygmography and sphygmomanometry were performed on «Vasera-1000» machine (Fucuda Denshi, Japan). The control points of monitoring were: primary examination, examinations after 1st and 3rd months. ***Results and discussion.*** Based on the results of the examination, in accordance with international (GOLD, 2016) and federal guidelines, the

patient was diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease, group D (mMRC 3, high risk), degree according to GOLD III (severe). Respiratory failure of the 1st degree. The treatment prescribed to the patient had a positive effect in terms of clinical symptoms, parameters of respiratory function, and quality of life according to the assessment test results. Within 3 months of drug treatment, the patient did not have a single exacerbation. Despite the downward trend, the markers of endothelial dysfunction and arterial stiffness remained high against the background of the therapy. ***Conclusion.*** Thus, short-term roflumilast administration as a component of combined treatment for a patient with chronic obstructive pulmonary disease category D with the signs of systemic inflammation had a positive effect on the course of the disease. Taking into account the persistence of vascular dysfunction, the patient was advised to continue taking roflumilast for up to 12 months.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, roflumilast, arterial stiffness, endothelial dysfunction, inflammation.
For reference: Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Clinical experience of selective phosphodyesterase-4 inhibitor administration in chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 103–106. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2019.12(1).103-106.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующим течением с неблагоприятным прогнозом. На сегодняшний день ХОБЛ страдают около 10% популяции в возрасте 40 лет (11,8% мужчин и 8,5% женщин). В последние годы большое внимание уделяется изучению системных эффектов при ХОБЛ и проявлению сопутствующей патологии [1]. Именно они определяют тяжесть состояния больного, объем проводимой терапии и в значительной мере прогноз заболевания. Среди основных внелегочных проявлений ХОБЛ особое место занимают сердечно-сосудистые осложнения, которые являются впоследствии основной причиной смертности больных [2]. На сегодняшний день механизмы формирования кардиоваскулярной патологии до конца не изучены, однако большинство исследований указывает на то, что повышенное содержание маркеров системного воспаления при ХОБЛ способствует раннему развитию атеросклероза [3], коррелирует с концентрацией тромбогенных факторов и непосредственно оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку. Чаще всего врачи в своей практической деятельности сталкиваются с больными с ХОБЛ, отягощенной коморбидными состояниями, поэтому необходимость изучения патогенетических механизмов развития осложнений заболевания и поиск препаратов, влияющих на замедление их возникновения, актуально [4–8].

В данной статье описано ***клиническое наблюдение*** больного с ХОБЛ тяжелого течения с признаками системного воспаления и сосудистой дисфункции с включением в схему терапии селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4.

Пациент *П.*, 65 лет, поступил в пульмонологическое отделение Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания г. Благовещенска 8 апреля 2017 г., его беспокоил частый кашель с мокротой светлого цвета, эпизоды затрудненного дыхания 2–4 раза в сут, одышка при небольшой физической нагрузке, чувство хрипов в груди.

Со слов больного, в 2003 г. впервые появился кашель с мокротой светлого цвета, в небольшом количестве, преимущественно по утрам. В течение 5 лет стал отмечать одышку при физической нагрузке, которая усиливается со временем. С 2007 г. выставлен диагноз: ХОБЛ. В качестве ежедневной поддерживающей терапии пациент получает β_2-агонисты длительного действия, антихолинергические препараты, муколитики, β_2-агонисты короткого действия по потребности. Со слов больного, обострения ХОБЛ отмечает 3 раза в год, из них 2, приведших к госпитализации.

Из анамнеза жизни известно, что социально-бытовые условия удовлетворительные, профессиональных вредностей не было. Индекс курильщика – 50 пачка/лет. Аллергоанамнез не отягощен. Алкоголем не злоупотребляет. Хронические заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения.

Объективный осмотр: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, рост – 167 см, вес – 54 кг, ИМТ – 19,4 кг/м^2, окружность живота – 79 см. В легких выслушивается везикулярное дыхание, по всем отделам сухие хрипы. Частота дыхания – 22 в мин. SpO_2 – 94%. Тоны сердца – приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 70 уд/мин, артериальное давление – 140/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Программа обследования была составлена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (с изменениями, 2013) и одобрена экспертами этического комитета ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России. У больного получено добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных медицинских данных.

Результаты дополнительного обследования. Клинический анализ крови – без патологии. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок (СРБ) – 12,6 г/л, фибриноген – 7,1 г/л. При общем анализе мокроты обнаружено 30–50 лейкоцитов в поле зрения, эозинофилы, кристаллы Шарко – Лейдена, спирали Куршмана отсутствуют. По результатам спирометрии выявлено нарушение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) составил 34%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 64%, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ – 46%. Пиковая скорость выдоха – 37%. Компьютерная томография грудной клетки: КТ-картина хронического бронхита, признаки эмфиземы. Постпневмотический склероз в S_2 справа. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 87 в мин. Обменные нарушения в миокарде.

Проведен оценочный тест CAT, согласно которому набрано 26 баллов. Одышка по шкале mMRC составила 3 балла. При проведении теста с 6-минутной ходьбой: пройденная дистанция составила 401 м. Одышка по шкале Borga к концу физической

нагрузки составила 4 балла. Снижение сатурации крови – на 2%.

С помощью иммуноферментного анализа оценено содержание некоторых сывороточных маркеров системного воспаления: концентрация интерлейкина 6 (ИЛ-6) составила 5,6 пг/л, ИЛ-8 – 20,3 пг/л, эндотелина-1– 0,75 пг/л.

Учитывая современные данные о тесной взаимосвязи выраженности системного воспаления и сосудистой жесткости [9], оценку состояния сосудистого русла проводили методом сфигмографии и сфигманометрии с помощью аппарата «Vasera-1000» (Япония), в результате которой выявлено повышение правого и левого сердечно-лодыжечного индекса (R/L CAVI) соответственно до 10,6 ед. и 10,2 ед. и индекса аугментации на правой плечевой артерии до 1,45 ед., скорость пульсовой волны в аорте (PWV-аорта) – в пределах нормальных значений.

По результатам проведенного обследования, на основании международных (GOLD, 2013) и федеральных документов пациенту был выставлен следующий диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких, группа D (mMRC 3, высокий риск), степень GOLD III (тяжелое течение). ДН I степени.

В условиях стационарного лечения больному назначена следующая медикаментозная терапия: комбинация длительно действующих β_2-агонистов (ДДБА) + длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ) (серетид), ингаляционный глюкокортикостероид (пульмикорт), муколитик (лазолван), кислородотерапия. Через 10 дней лечения при повторном обследовании у пациента сохранялся кашель с небольшим количеством мокроты, при лабораторном исследовании сохранялось высокое содержание СРБ, фибриногена в сыворотке крови.

Учитывая течение заболевания, принято решение назначить «Даксас» (500 мкг) по 1 табл. в день, пациент принимал препарат и после выписки из стационара. Повторно больной был осмотрен через 1 и 3 мес в амбулаторных условиях. Динамика клинико-функциональных лабораторных показателей представлена в *таблице*.

Динамика клинико-функциональных и лабораторных показателей у обследуемого больного

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес
Одышка по шкале mMRc, *баллы*	3	2	2
Оценочный тест CAT, *баллы*	26	24	15
С-реактивный белок, *г/л*	12,6	6,8	4,8
Фибриноген, *г/л*	7,1	6,8	8
ИЛ-6, *пг/л*	5,6	4,5	4,5
ИЛ-8, *пг/л*	20,3	19	16
Эндотелин-1, *пг/л*	0,75	0,68	0,60
$ОФВ_1$, %	34	45	57
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, %	42	58	60
R-CAVI, *ед.*	10,6	9,9	9,4
PWV, *м/с*	5,9	5,7	5,4
Индекс аугментации, *ед.*	1,45	1,38	1,32

Уже через 2 нед приема препарата было отмечено уменьшение кашля, одышка возникала только при выраженной физической нагрузке, увеличилась переносимость физических нагрузок. Отмечена положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, согласно оценочным тестам улучшилось качество жизни.

По результатам повторных лабораторных исследований через 1 мес отмечено снижение концентрации всех изучаемых показателей системного воспаления и вазоконстриктора – эндотелина-1 на 9,3%. При этом они были выше нормальных значений.

При регистрации параметров артериальной жесткости обнаружено, что добавление в лечение противовоспалительного препарата в течение 3 мес не приводит к нормализации показателей, однако положительная динамика наблюдается. Так, к концу 3-го мес лечения PWV-аорта снизилась на 8,5%, R-CAVI – на 11,4%, индекс аугментации магистральных сосудов – на 8,9%.

За 3 мес применения препарата у пациента не возникло ни одного обострения.

Выводы. Таким образом, пример данного наблюдения свидетельствует о том, что краткосрочное назначение рофлумиласта у больных с ХОБЛ с наличием системных проявлений заболевания приводит к улучшению состояния больного, бронхиальной проходимости, регрессу имеющихся жалоб, снижению концентрации не только воспалительных маркеров в крови, но и изучаемого маркера эндотелиальной дисфункции. Так как некоторые параметры артериальной ригидности остаются высокими, а биомаркеры эндотелиальной дисфункции сохраняются на высоком уровне, пациенту рекомендовано продолжать комплексное лечение с долгосрочным включением в схему терапии рофлумиласта.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Танченко, О.А.* Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. – 2016. – Т.1, № 13. – С.87–93.
2. *Овчаренко, С.И.* Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции / С.И. Овчаренко, З.Н. Нерсесян // Пульмонология. – 2015. –Т.25, № 5. – С.561–565.
3. *Павленко, В.И.* Дополнительные неинвазивные критерии ранней диагностики артериосклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 37. – С.33–36.
4. *Верткин, А.Л.* Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта: ч. 2 / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, О.М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С.85.

5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айзанов [и др.]; Российское респираторное общество // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С.15–54.
6. Comorbidities of COPD / A. Cavailles, G. Brinchault-Rabin, A. Dixmier [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2013. – Vol. 22, № 130. – P.454–475.
7. COPD and Comorbidity / K.F. Rabe, J.A. Wedzicha, E.F.M. Wouters // Eur. Respir. Soc. Monograph. – 2013. – URL: http://books.ersjournals.com/content/copd-and-comorbidity
8. *Mannino, D.M.* Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / D.M. Mannino, D.E. Doherty, A.S. Buist // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100, № 1. – P.115–122.
9. *Кулик, Е.Г.* Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 67. – С.31–36.

REFERENCES

1. Tanchenko OA, Naryshkina SV. Komorbidnost' pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease]. Amurskij medicinskij zhurnal [Amur medical jornal]. 2016; 1 (13): 87-93.
2. Ovcharenko SI, Nersesyan ZN. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih v sochetanii v arterial'noj gipertoniej: ocenka sistemnogo vospaleniya i endotelial'noj disfunkcii [Chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension: evaluation of systemic inflammation and endothelial dysfunction]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2015; 25 (5): 561-565.
3. Pavlenko VI, Naryshkina SV. Dopolnitel'nye neinvazivnye kriterii rannej diagnostiki arterioskleroza u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Additional non invasive criteria for early diagnostics of arteriosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2010; 37: 33-36.
4. Vyortkin AL, Skotnikov AS, Gubzhokova OM. Komorbidnost' pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih: rol' hronicheskogo sistemnogo vospaleniya i kliniko-farmakologicheskie nishi roflumilasta: chast 2 [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: role of chronic systemic inflammation and clinical and pharmacological niche roflumilast; part 2]. Lechashchij vrach [Attending doctor]. 2013; 11: 85.
5. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Meshcheryakova NN, Ovcharenko SI, Shmelev EI, Russian Respiratory Society [Russian Respiratory Society]. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Pulmonology [Pulmonology]. 2014; 3: 15-54.
6. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. Eur Respir Rev. 2013; 22 (130): 454-475.
7. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM. COPD and Comorbidity. Eur Respir Soc Monograph. 2013; http://books.ersjournals.com/content/copd-and-comorbidity
8. Mannino DM, Doherty DE, Buist AS. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: finding from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Respir Med. 2006; 100 (1): 115-122.
9. Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Associaciya arterial'noj rigidnosti s markerami disfunkcii sosudistogo endoteliya i sistemnogo vospaleniya pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih [Association of arterial stiffness with markers of vascular endothelial dysfunction and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2018; 67: 31-36.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 12, выпуск 1, 2019

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Техническая редакция и верстка *Ю.Р. Валиахметовой*
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84 1/8. Подписано в печать 22.02.2019. Усл.печ.л. 12,56. Тираж 3000 экз. Заказ 19-11

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ.
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 12, issue 1, 2019

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer — *C.F. Safarova*. Technical editing — *Ju.R. Valiakhmetova*.
Page make-up — *Ju.R. Valiakhmetova*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84 1/8. Signed for publication 22.02.2019. Conventional printer's sheet 12,56.
Circulation — 3000 copies. Order 19-11

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC.
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125

«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
ПОДПИСКА НА 2019 ГОД

Вестник современной клинической медицины

Форма № ПД-4

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»
(наименование получателя платежа)

1	6	5	5	2	6	5	5	4	6

(ИНН получателя платежа)

4	0	7	0	2	8	1	0	4	6	2	0	0	0	0	2	1	6	4	0

(номер счета получателя платежа)

в отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк» БИК:

0	4	9	2	0	5	6	0	3

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа:

3	0	1	0	1	8	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	3

подписка на журнал «Вестник современной клинической медицины» (2019 г.) _____
(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. "_____" _____ 201___ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика**_____

Кассир

Вестник современной клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»
(наименование получателя платежа)

1	6	5	5	2	6	5	5	4	6

(ИНН получателя платежа)

4	0	7	0	2	8	1	0	4	6	2	0	0	0	0	2	1	6	4	0

(номер счета получателя платежа)

в отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк» БИК:

0	4	9	2	0	5	6	0	3

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа:

3	0	1	0	1	8	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	3

подписка на журнал «Вестник современной клинической медицины» (2019 г.) _____
(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. "_____" _____ 201___ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика**_____

Квитанция

Кассир

БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2019 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО _____

2. Место работы, адрес, телефон _____

3. Должность _____

4. Специальность _____

5. Дата рождения _____

Адрес доставки:

1. Индекс _____
2. Район, регион, область _____
3. Город _____
4. Улица _____
5. Дом _____ корпус _____
квартира/офис _____
6. Телефон _____