

Издается с 2008 г.
по решению ученого совета КГМУ
и экспертного совета МСЧ МВД по РТ

УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное
учреждение здравоохранения
«Медико-санитарная часть
Министерства внутренних дел
по Республике Татарстан»

Государственное образовательное
учреждение высшего
профессионального образования
«Казанский государственный
медицинский университет»

ООО Многопрофильный медицинский
центр «ОТЕЛЬ-КЛИНИКА»

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

Адрес редакции:

420059, г. Казань,
ул. Оренбургский тракт, 132,
Клинический госпиталь МВД по РТ
Контактные телефоны:
(843) 291-26-76, (843) 277-88-84 (факс)
e-mail: namirov@mail.ru,
sayarabdul@yandex.ru,
zarina26@bk.ru

Отдел маркетинга — ММЦ «ОТЕЛЬ-
КЛИНИКА», г. Казань, ул. Горького, 3А
Контактные телефоны:
(843) 236-19-59, (843) 238-82-84
e-mail: renata1980@mail.ru

<http://www.kgmu.kcn.ru>,
<http://www.hospitalmvdrt.ru>

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

В авторской редакции. Обложка художника
С.Ф. Сафаровой. Техническая редакция,
верстка Ю.Р. Валиахметовой. Корректор
Н.А. Петрова

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать
17.12.10. Усл. печ. л. 9,77. Тираж 1000 экз.
Заказ 10-181

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медицина» ГУ «РМБИЦ».
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125.
Отпечатано отделом оперативной
полиграфии ГУ «РМБИЦ».
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

© Медико-санитарная часть МВД
по РТ, 2010
© Казан. гос. мед. у-нт, 2010
© ООО ММЦ «ОТЕЛЬ-КЛИНИКА», 2010

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 3, выпуск 4 2010

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Н.Б. АМИРОВ, д.м.н., проф., акад. РАЕ, заслуженный врач РТ

Заместитель главного редактора

А.А. ВИЗЕЛЬ, д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ,
акад. АН РН, заслуженный врач РТ

Ответственный секретарь

С.Р. АБДУЛХАКОВ, к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики
КГМУ, зав. ЦНИЛ КГМУ

Члены редколлегии

Н.Х. АМИРОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицины труда с курсом
медэкологии КГМУ, акад. РАМН; А.Ю. АНИСИМОВ, д.м.н., проф., зав.
курсом скорой мед. помощи кафедры медицины катастроф КГМА, зам.
гл. врача МУЗ ГБ СМП № 1; З.М. ГАЛЕЕВА, к.м.н., доц. кафедры терапии
КГМА, ученый секретарь редколлегии; А.С. ГАЛЯВИЧ, д.м.н., проф., зав.
кафедрой факультетской терапии КГМУ, чл.-корр. АН РТ, заслуженный врач
РТ; А.У. ЗИГАНШИН, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии КГМУ,
проректор КГМУ по международной деятельности, лауреат Госпремии РТ;
К.Ш. ЗЫЯТДИНОВ, д.м.н., проф., ректор КГМА; А.П. КИЯСОВ, д.м.н., проф.,
зав. кафедрой анатомии КГМУ, проректор по науке и инновациям КГМУ;
М.В. ПОТАПОВА, к.м.н., начальник МСЧ МВД по РТ, полковник внутренней
службы, засл. врач РТ; А.С. СОЗИНОВ, д.м.н., проф., ректор КГМУ

Редакционный совет

Р.А. АБДУЛХАКОВ, д.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии КГМУ, зав. ЦНИЛ
КГМУ; В.А. АНОХИН, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций КГМУ;
И.Ф. АХТЯМОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии, ортопедии и
хирургии экстремальных состояний КГМУ, заслуженный врач РТ; Е.В. ЖИЛЯЕВ,
д.м.н., проф., гл. терапевт Главного клинического госпиталя МВД РФ (Москва);
Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии УГМИ (Уфа);
С.Д. МАЯНСКАЯ, д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии и ангиологии КГМА;
Ю.Е. МИКУСЕВ, д.м.н., проф. кафедры неврологии и реабилитации КГМУ;
О.Н. МИЛЛЕР, д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв НГМУ
(Новосибирск); Р.Г. САЙФУТДИНОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии
КГМА; О.Н. СИГИТОВА, д.м.н., проф., зав. кафедрой ОВП КГМУ, заслуженный
врач РТ; В.В. ТРУСОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии ИГМА (Ижевск);
Р.Г. ТУХБАТУЛЛИНА, д.ф.н., директор Казанского медико-фармацевтического
училища; З.А. ХИСАМУТДИНОВА, д.м.н., директор Казанского медколледжа

СОДЕРЖАНИЕ

Тема номера — саркоидоз. А. Визель5	Сравнительная характеристика методов лечения эндокринной офтальмопатии. И.И. Камалов, И.В. Гуляева, Р.Р. Ахмадеев50
Саркоидоз и курение: от литературных данных к собственным исследованиям. И.Ю. Визель, А.А. Визель6	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Метод фармакогенетического тестирования после простого выделения ДНК. П. Вийнен, О. Бекерс, М. ван Дийен-Виссер, М. Дрент9	Возможности рационализации системной анти-микробной терапии в многопрофильном стационаре. Е.В. Паравина, А.В. Жестков, О.Л. Кулагин, Е.А. Оськина53
Пневмонит, вызванный применением наркотика, связанный с CYP и VKORC1 вариантами генотипа. П. Вийнен, О. Бекерс, М. Дрент15	Эффективность раннего назначения кларитромицина и азитромицина у больных внебольничной пневмонией на амбулаторном этапе. Н.Н. Жаров, Е.К. Бельтюков57
Причины кровохарканья и легочного кровотечения у больных саркоидозом легких. М.М. Илькович, О.П. Баранова, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, В.Е. Перлей17	Оценка специфического клеточного иммунитета у детей и подростков, больных туберкулезом. А.В. Мордык60
Клинический пример лечения больного саркоидозом с применением альтернативных методов. Г.М. Куikliна, В.В. Романов23	Диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. А.П. Ребров, Н.А. Кошелева, Н.А. Морозова, С.С. Ши рокова, И.Н. Агаева65
Антигениндуцированный интерферон гамма при саркоидозе, туберкулезе и неспецифических воспалительных заболеваниях легких. Н.В. Макарова, С.Е. Борисов, М.А. Владимирский, Т.Н. Власик25	СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ
Заболеваемость и возможности диспансерного наблюдения больных саркоидозом в г. Омске. Д.В. Петров, Н.В. Овсянников, С.М. Мажбич, А.М. Кочетов29	Актуальные вопросы диагностики, клиники и лечения в общемедицинской практике. III Всероссийская конференция врачей медико-санитарных частей МВД, врачей Республики Татарстан с международным участием 15—16 октября 2010 г., Казань. Н.Б. Амиров, А.А. Визель, З.М. Галеева, М.В. Потапова, Л.Ф. Сабиров70
Клиническое значение медиаторов эндотелиальной дисфункции в прогрессировании интерстициальных болезней легких. Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, И.А. Попова, С.Б. Болевич32	Краткий обзор деятельности журнала «Вестник современной клинической медицины» [ISSN 2071-0240 (Print), ISSN 2079-55X (Online)] с момента основания в 2008 г. и до декабря 2010 г.78
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	Информация79
Синдром обструктивного апноэ сна. Определение, диагностика, лечение. Р.А. Галяви38	Правила оформления статей и тезисов для авторов в журнал и приложения «Вестник современной клинической медицины»81
Организация учета и контроля радиоактивных веществ и радиоактивных отходов при работе с открытыми источниками ионизирующего излучения, применяемыми в радиологическом отделении ГУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ». И.И. Камалов, Е.В. Туишева, Л.Ф. Зиганшина, Е.В. Бегичева, Р.А. Баширов42	Порядок рецензирования рукописей, направляемых на публикацию в научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины»84
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ	
Риск внезапной смерти и частота сердечных сокращений. Н.Б. Амиров, Е.В. Чухнин47	
Особенности диагностики и лечения дисрегуляторных аритмий у женщин в постменопаузе. О.В. Кашенко, Ю.В. Кашенко48	

Reviewed and abstracted
scientific-practical journal

Published since 2008 according to
resolution of academic council of KSMU
and experts council of MSU of MIA in TR

CONSTITUTORS

Federal State Institution of Health
Care «Medical-Sanitary Unit
of Ministry of Internal Affairs
in Tatarstan Republic»

State Educational Institution
of Higher Professional Training
«Kazan State Medical University»

Multiprofile Medical Centre
«Hotel-Clinic» Ltd

Journal is registered by Federal
Service on Supervision in the Sphere
of Communication, Informational
Technologies and Mass Communications
(Roskomnadzor), certificate № ПИ ФС
77-41624 of 11.08.2010

Editorial office address:

420059 Kazan,
Orenburgskiy Tract St., 132
Clinical hospital of MIA of TR
Contacts:
(843) 291 26 76, (843) 277 88 84 (fax)
e-mail: namirov@mail.ru,
sayarabdul@yandex.ru,
zarina26@bk.ru

Marketing department —

MMC «Hotel-Clinic»,

Kazan, Gorky St., 3A

Contacts:

(843) 236 19 59, (843) 238 82 84

e-mail: renata1980@mail.ru

http: www.kgmu.kcn.ru,

http: www.hospitalmvdrt.ru

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

Edited by authors. Cover's designer —
C.F. Safarova. Technical editing, page
make-up — Yu.R. Valiakmetova, proof-
reader — N.A. Petrova

Format 60×84 1/8. Signed for publication
17.12.10. Conventional printer's sheet 9,77.
Circulation — 1000 copies
Order 10-181

Free price

Original make-up page is made by the
publishing house «Medicina» of SI «RMLIC»
420059 Kazan, Khady Taktash St., 125.
Printed by the department of operative
polygraphy of SI «RMLIC».
420059 Kazan, Khady Taktash St., 125

- © Medicosanitary unit of MIA of TR,
2010
- © Kazan State Medical University, 2010
- © Multiprofile Medical Centre «Hotel
Clinic» Ltd, 2010

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 3, issue 4 2010

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

N.B. AMIROV, doctor sci.(med.), prof., acad. of RANS, Honored Doctor of TR

Deputy Editor-in-chief

A.A. VIZEL, doctor sci.(med.), prof., head of Phthisiopulmonary Sub-faculty
of KSMU, acad. of AS of Russian Germans, Honored Doctor of TR

Responsible Secretary

C.R. ABDOULKHAKOV, cand.sci.(med.), lecturer of General Practice Sub-
faculty of KSMU, head of CSRL of KSMU

Members of Editorial Board

N.KH. AMIROV, doctor sci.(med.), prof., head of Professional Medicine
Sub-faculty with the course of Medical Ecology of KSMU, acad. of RAMS;
A.YU. ANISIMOV, doctor sci.(med.), prof., head of the course of Emergency
Care of Disaster Medicine Sub-faculty of KSMA, deputy head physician
of MIH CH EC №1; Z.M. GALEYEVA, cand.sci.(med.), senior lecturer of
Therapy Sub-faculty of KSMA, scientific secretary of the Editorial Board;
A.S. GALYAVICH, doctor sci.(med.), prof., head of Faculty Therapy Sub-
faculty of KSMU, corresponding member of ASRT, Honored Doctor of TR;
A.U. ZIGANSHIN, doctor sci.(med.), prof., head of Pharmacology Sub-
faculty of KSMU, pro-rector of KSMU on international activity, State Prize
Winner of TR; K.SH. ZIYATDINOV, doctor sci. (med.), prof., rector of KSMA;
A.P. KIYASOV, doctor sci.(med.), prof., head of Anatomy Sub-faculty KSMU,
pro-rector on science and innovations of KSMU; M.V. POTAPOVA, cand.sci.
(med.), chief of MSU MIA of TR, colonel of internal service, Honored Doctor of
TR; A.S. SOZINOV, doctor sci.(med.), prof., rector of KSMU

Editorial Council

R.A. ABDOULKHAKOV, doctor sci.(med.), senior lecture of Hospital Therapy
Sub-faculty of KSMU, head of CSRL of KSMU; V.A. ANOKHIN, doctor sci.(med.),
prof., head of Children's Infection Sub-faculty of KSMU; I.F. AKHTYAMOV,
doctor sci.(med.), prof., head of Traumatology, Orthopedics and Extremal
States' Surgery Sub-faculty of KSMU, Honored Doctor of TR; E.V. ZHILYAYEV,
doctor sci.(med.), prof., head therapist of Main Clinical Hospital of MIA of
RF (Moscow); SH.Z. ZAGIDOULLIN, doctor sci.(med.), prof., head of Therapy
Sub-faculty of USMI (Ufa); S.D. MAYANSKAYA, doctor sci.(med.), prof., head of
Cardiology and Angiology Sub-faculty of KSMA; YU.E. MIKHOUSEV, doctor sci.
(med.), prof. of Neurology and Rehabilitation Sub-faculty of KSMU; O.N. MILLER,
doctor sci.(med.), prof. of Emergency Therapy Sub-faculty of IPSD and PRD of
NSMU (Novosibirsk); R.G. SAYFOUTDINOV, doctor sci.(med.), prof., head of
Therapy Sub-faculty of KSMA; O.N. SIGITOVA, doctor sci.(med.), prof., head of
General Practice Sub-faculty of KSMU, Honored Doctor of TR; V.V. TROUSOV,
doctor sci.(med.), prof., head of Therapy Sub-faculty of ISMA (Izhevsk);
R.G. TOUKHBATOULLINA, doctor of philological sci., director of Kazan Medico-
Pharmaceutical School; Z.A. KHISAMOUTDINOVA, doctor sci.(med.), director
of Kazan Medical College

CONTENTS

The topic of the issue is sarcoidosis. A. Vizel	5	The comparative characteristic of treatments for thyroid eye disease. I.I. Kamalov, I.V. Goulyayeva, R.R. Akhmedeyev	51
Sarcoidosis and smoking: from publication analysis to original investigation. I.Yu. Vizel, A.A. Vizel ...	6	ORIGINAL ARTICLES	
Pharmacogenetic testing after a simple DNA isolation method. P. Wijnen, O. Bekers, M. van Diejen-Visser, M. Drent	9	Possibilities of rationalization of systemic antimicrobial therapy in a multi-field hospital. E.V. Paravina, A.V. Zhestkov, O.L. Koulagin, E.A. Oskina	53
'Drug'-induced pneumonitis associated with CYP and VKORC1 variants. P.A.H.M. Wijnen, O. Bekers, M. Drent	15	The effectiveness of early use of clarithromycin and azithromycin for patients having home pneumonia in ambulatory terms. N.N. Zharov, E.K. Beltyukov ...	57
Causes of lung hemorrhagy and hemoptysis in patients with pulmonary sarcoidosis. M.M. Ilkovich, O.P. Baranova, A.A. Speranskaja, V.P. Zolotnickaja, V.E. Perlej	18	Evaluation of a specific cellular immunity among tb sick children and teenagers. A.V. Mordik	60
A case of sarcoidosis treatment with help of alternative methods. G.M. Kouklina, V.V. Romanov	23	Diagnostic importance of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure of ischemic genesis. A.P. Rebrov, N.A. Kosheleva, N.A. Morosova, S.S. Shirocova, I.N. Agayeva	65
Antigen-induced interferon- γ in sarcoidosis, tuberculosis and non-specific inflammatory lung diseases. N.V. Makarova, S.E. Borisov, M.A. Vladimirskiy, T.N. Vlasik	25	CONGRESSES, CONFERENCES	
Sickness rate and dispensary examination potential of sarcoidosis in Omsk. D.V. Petrov, N.V. Ovsyannikov, S.M. Mazhbich, A.M. Kochetov	29	Actual questions of diagnostics, clinic and treatment in general medical practice. III All-Russian conference of medico-sanitary units' doctors of MIA, TR doctors with the international participation in 15—16 october, Kazan. N.B. Amirov, A.A. Vizel, Z.M. Galejeva, M.V. Potapova, L.F. Sabirov	70
Clinical significance of endothelial dysfunction patterns in progression of interstitial pulmonary diseases. E.N. Popova, A.B. Ponomarev, I.A. Popova, S.B. Bolevich	33	Brief review of the activity of the «Bulletin of modern clinical medicine» journal from the moment of foundation in 2008 and till December 2010	78
FOR GENERAL PRACTITIONER		Information	79
Obstructive sleep apnea syndrome. Definitoin, diagnostics, treatment. R.A. Galyavi	38	The rules of designing articles and theses for authors of journal and supplement «Bulletin of Modern Clinical Medicine»	82
Organizational matters of accounting and control when working with open sources of ionizing radiation in the radiological departament of the State health agencies Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan. I.I. Kamalov, E.V. Touisheva, L.F. Ziganshina, E.V. Begicheva, R.A. Bashirov	43	Order of papers reviewing, sent for publication in scientific-practical journal «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine»	84
BRIEF ARTICLES			
The risk of sudden death and heart beats frequency. N.B. Amirov, E.V. Choukhnin	47		
Habits of diagnostics and therapy of dysregulatory arrhythmias in women in postmenopause. O.V. Kashchenko, Yu.V. Kashchenko	49		



ТЕМА НОМЕРА — САРКОИДОЗ

Саркоидоз — это болезнь с хорошо изученной морфологией и патогенезом, но причины ее возникновения по сей день неизвестны. При переходе от МКБ-9 к МКБ-10 болезнь перешла из класса инфекционных в класс иммунных заболеваний. В последнее десятилетие в России саркоидоз перешел от фтизиатров в общую лечебную сеть и к пульмонологам.

Знания о саркоидозе значительно расширились благодаря международному соглашению Statement on sarcoidosis (1999) и национальной монографии Российского респираторного общества «Саркоидоз», в работе над которой приняли участие почти 40 авторов разных специальностей. Технический прогресс, внедрение современных методов визуализации, совершенствование инвазивных методов ускорили диагностику этого заболевания

и позволили в большинстве случаев свести к минимуму так называемую «пробную терапию». Изменилась и тактика лечения. От тотального применения системных стероидов (под защитой противотуберкулезных препаратов во фтизиатрических учреждениях) перешли к дифференцированному лечению, осторожному отношению к синдрому Лефгрена и в то же время к достаточно агрессивной пульс-терапии при полиорганном и угрожающем жизни поражении многих органов и систем. С подачи американских ученых в лечение саркоидоза были внедрены препараты *метотрексат* и *пентоксифиллин*, а также наводивший когда-то тератогенный ужас *талидомид* нашел свое применение при саркоидозе.

Весьма интригующе выглядят дискуссии о роли никотина и курения в возникновении и предотвращении саркоидоза. Один из последних экспериментальных лечебных подходов — сочетание *тетрациклинов*, *азитромицина* и *олмесартана* — может пролить свет на роль внутриклеточных патогенов в этиологии саркоидоза. Все это определило наше решение посвятить очередной номер журнала саркоидозу, пригласив к участию в нем таких экспертов, как профессора С.Е.Борисов, М.М.Илькович, Е.И.Шмелев, и одного из мировых лидеров по изучению саркоидоза — Марьялайн Дрент.

Александр Визель,
доктор медицинских наук,
профессор

САРКОИДОЗ И КУРЕНИЕ: ОТ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ К СОБСТВЕННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»
(+7-843-272-16-61; e-mail: tatpulmo@mail.ru)

АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»
(+7-843-272-16-61; e-mail: lordara@mail.ru)

Реферат. Проведен анализ литературы, посвященной влиянию курения на частоту возникновения и тяжесть течения саркоидоза. Выполнен ретроспективный анализ 329 случаев гистологически доказанного саркоидоза. Установлено, что среди курильщиков саркоидоз встречается реже, но курение отрицательно влияет на функцию дыхания этих больных.

Ключевые слова: саркоидоз, курение, спирометрия.

SARCOIDOSIS AND SMOKING: FROM PUBLICATION ANALYSIS TO ORIGINAL INVESTIGATION

I. YU. VIZEL, A. A. VIZEL

Abstract. The analysis of the literature devoted to influence of smoking on frequency of occurrence and severity of clinical manifestation of sarcoidosis is carried out. The retrospective analysis of 329 cases histologically proved sarcoidosis is made. It is established that among smokers sarcoidosis is found less often, smoking negatively influences function of breath of these patients.

Keywords: sarcoidosis, smoking, spirometry.

Актуальность исследования. Курение сигарет считается ведущей причиной смертей, которые можно было бы предотвратить. Курение приводит к изменениям во многих органах и системах, но прежде всего — в легких. Ведущими последствиями курения являются карцинома легких (КЛ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которые определяют болезненность и смертность среди курильщиков. В большинстве случаев курение отрицательно сказывается на органах дыхания, однако имеются данные, что среди постоянно курящих людей саркоидоз выявляется редко (Murin S. et al., 2000). В 1986 г. исследователи из США показали, что саркоидоз достоверно реже встречался среди курящих (21,9%) по сравнению с общей популяцией (Douglas J., 1986). В 1988 г. было высказано предположение о том, что курение либо уменьшает вероятность развития саркоидоза, либо уменьшает выраженность его проявлений настолько, что больные не обращаются за помощью. При изучении 64 случаев вновь выявленного саркоидоза было установлено, что курение встречалось достоверно реже (30%), чем в группе контроля (46%), однако течение саркоидоза у курильщиков не было более легким в течение первого года наблюдения. Курение сигарет было связано с существенным увеличением уровня АПФ и количества CD_8^+ -лимфоцитов (но не CD_4^+) в бронхоальвеолярном лаваже, что обеспечивало более низкое соотношение CD_4/CD_8 у курящих. Работа подтвердила предположение, что у курящих, особенно с существенным накоплением альвеолярных макрофагов в респираторном тракте, менее вероятно возникновение саркоидоза (Valeyre D.

et al., 1988). Сравнение 60 больных саркоидозом с 60 здоровыми добровольцами, проведенное в Хорватии, показало, что курение, возможно, имеет протективное влияние на возникновение саркоидоза, однако не облегчает течения и исходов болезни (Peros-Golubicić T., Ljubić S., 1995).

Во Фрайбурге при оценке влияния курения на демографические данные, функцию легких и данные БАЛ было установлено, что больные саркоидозом реже были курильщиками, а курильщики с саркоидозом были моложе, чем некурящие. Имело место отрицательное влияние курения на изменения жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с увеличением возраста, чего не было среди некурящих. Было высказано предположение о протективном влиянии курения на развитие саркоидоза, поскольку в жидкости БАЛ у куривших было ниже содержание альбумина и тенденция к меньшей выраженности лимфоцитоза и альвеолита, чем у некурящих (Schildge J., 2003). Румынские пульмонологи обследовали 317 больных саркоидозом в течение 1998—2004 гг. и отметили, что курильщиками были только 25,9% (Ionita D. et al., 2006).

Интересно, что курение является фактором риска развития легочного гистиоцитоза Х. 90% пациентов с гистиоцитозом Х были курильщиками, в контрольной группе — 46%, а среди куривших доля саркоидоза составила только 31%. Количество макрофагов у курящих больных саркоидозом было значительно меньше, чем у здоровых курильщиков (Hance A.J. et al., 1986). Различия в ответе на курение больных гистиоцитозом Х и саркоидозом пульмонологи из медицинского университета центра Фрайбурга (Германия) связывали с

противоположной динамикой уровня остеопоетина, зависящего от экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Prasse A. et al., 2009). Шведские ученые исследовали легочный клиренс диэтилентриаминпентауксусной кислоты, меченной ^{99m}Tc (^{99m}Tc -ДТРА) у курящих больных саркоидозом и у курильщиков без саркоидоза и других болезней. Исследование клиренса проводили более 180 мин, т.е. дольше, чем обычно. У курящих больных саркоидозом скорость элиминации ^{99m}Tc -ДТРА была достоверно выше на этапе медленного компонента в сравнении со здоровыми курильщиками (Bradvik I. et al., 2002).

Известно, что никотин является мощным модификатором воспалительного ответа, но специально проведенное в Швеции исследование показало, что этот эффект проявлялся только при курении сигарет, его не было при использовании нюхательного табака. Они отметили, что постоянное курение в 2,1 раза повышало вероятность развития ревматоидного артрита, в 1,5 раза — болезни Крона, в 1,9 раза — рассеянного склероза и в 1,3 раза — язвенного колита, но в то же время в 2 раза снижало риск развития саркоидоза по сравнению с некурящими людьми. В той же популяции постоянное использование нюхательного табака не имело достоверного влияния ни на одно из изученных заболеваний (для саркоидоза RR) (Carlens C. et al., 2010). Исследования начала XIX в. привели к пониманию важности взаимодействия между нервной системой и воспалительным ответом на молекулярном уровне, особенно никотиновом противовоспалительном пути, опосредованном ацетилхолином (ACh), зависящим от альфа7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7\text{nAChR}$). Агонистом $\alpha 7\text{nAChR}$ является никотин, исследования которого при лечении воспаления слизистых оболочек вызывают дебаты, особенно при воспалении толстого кишечника. Понимание никотинового противовоспалительного пути и других эндогенных противовоспалительных механизмов открывает путь для развития более совершенных и специфических подходов к лечению таких воспалительных заболеваний, как периодонтит, псориаз, саркоидоз и язвенный колит (Scott D.A., Martin M., 2006). Более того, на официальном сайте клинических исследований представлена работа, начатая в 2008 г., по оценке влияния пластыря с никотином на течение саркоидоза [<http://www.clinicaltrials.gov/NCT00701207>, Университет Огайо (США)] посредством влияния на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Основанием к проведению этого исследования было положение о том, что никотин — основной компонент табачного дыма — сильно подавляет иммунную систему и уменьшает тип воспаления, характерный для саркоидоза легких. Было предположено, что лечение никотином посредством применения наклеиваемого пластыря способно уменьшить тяжесть течения легочного саркоидоза, улучшить функцию внешнего дыхания (ФВД), рентгенологическую картину и выраженность воспалительного процесса. Авторы отметили, что если их гипотеза будет подтверждена на малой выборке больных, то они предпримут дополнительные исследования на больших группах для прогнозирования ответа на никотин и никотиноподобные средства. Если никотин окажется эффективным в лечении саркоидоза, то он сможет заместить существующие средства лечения, которые оказываются неэффективными и обладают значительными побочными эффектами. Длительность лечения в этом исследовании составляла 3 мес. Оце-

нивали общие признаки воспаления и экспрессию $\beta 7\text{nAChR}$ на моноцитах/макрофагах, взятых из периферической крови/легких, и ее корреляцию с тяжестью саркоидоза легких.

Если ряд работ указывал на более редкую частоту саркоидоза у курильщиков, то другие работы указывали, что вновь выявленные курящие больные саркоидозом имели более тяжелое состояние: более низкие значения ФВД, более частые интерстициальные изменения, более высокий уровень нейтрофилов в жидкости БАЛ. У злобных курильщиков в Румынии диагноз ставился поздно, поскольку саркоидоз скрывал другие симптомы (Ionita D. et al., 2006). Негативное влияние курения на данные спирометрии и резонансно-компьютерной томографии (РКТ) больных саркоидозом было доказано радиологами медицинской школы университета Куруме (Япония). У курильщиков была больше распространенность эмфиземы и воздушной ловушки, чем у некурящих; курение сигарет было главной детерминантой снижения СОС_{25-75} и МОС_{50} (Terasaki H. et al., 2005).

Редкость саркоидоза среди курильщиков и отягчающее влияние курения на состояние пациентов создают интригу, делающую изучение курения при саркоидозе актуальной проблемой. В связи с этим мы провели ретроспективный анализ больных в собственной базе клинических наблюдений для оценки частоты и значимости курения у больных саркоидозом.

Материал и методы. Было обследовано 329 больных с гистологически доказанным внутригрудным саркоидозом (33,1% — мужчины и 66,9% — женщины), средний возраст которых составил ($42,3 \pm 0,62$) года (от 15 до 76 лет). В 57,4% случаев диагноз был подтвержден при видеоторакоскопической операции, в 20,1% случаев — во время проведения бронхоскопии, в 12,2% случаев — при открытой биопсии легких, у 5,8% больных было проведено удаление периферического лимфатического узла, в 3,6% случаев была выполнена биопсия кожи, и в 0,9% случаев — биопсия другого органа (1 — узел щитовидной железы, 2 — селезенки). В 85,4% случаев в биоптатах патологи описывали неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулемы, в 9,7% случаев в материале, полученном при бронхоскопии, находили скопления эпителиоидных клеток, в 2,1% случаев — гигантские клетки Пирогова—Лангханса, в 2,7% случаев эпителиоидноклеточные гранулемы имели признаки некроза без казеоза.

В соответствии с рентгенологической картиной у 110 больных было поражение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), у 193 — поражение ВГЛУ и изменения в легких, у 22 — диссеминация и интерстициальные изменения в легких без поражения ВГЛУ, у 3 больных преобладали распространенные фиброзные изменения в легких, и у одного пациента был диагностирован изолированный саркоидоз плевры. Синдром Лефгрена встретился у 70 (21,2%) больных. У 5 больных был одновременно выявлен саркоидоз кожи. У одного больного в период выявления был изолированный паралич лицевого нерва, который быстро прошел; у 2 пациентов была периферическая нейропатия, характерная для саркоидоза. Всем больным была проведена спирометрия форсированного выдоха.

Результаты и их обсуждение. Средние значения параметров спирограммы были в пределах нормы.

Так, ЖЕЛ составила $(94,4 \pm 1,0)\%$ от должной, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) — $(93,8 \pm 1,1)\%$ от должного, индекс Вотчала—Тиффно — $(80,8 \pm 0,5)\%$, пиковая скорость выдоха (ПСВ) — $(100,9 \pm 1,5)\%$ от должной, мгновенные скорости на уровне 25, 50 и 75% от начала форсированного выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) — $(97,8 \pm 1,6)\%$, $(81,1 \pm 1,6)\%$ и $(68,4 \pm 1,8)\%$ от должных соответственно, а средняя скорость на участке 25—75% (СОС₂₅₋₇₅) — $(83,3 \pm 1,7)\%$ от должной. Около 80% больных саркоидозом не имели нарушений функции дыхания. Однако у 21,9% пациентов ЖЕЛ была ниже 80%, а ОФВ₁ — у 23,7% больных. Наиболее часто снижалась МОС₇₅ — в 44,4% случаев была ниже 60% от должной.

Была предпринята попытка оценить факторы, приводящие к нарушениям ФВД на этапе первого обращения больного саркоидозом к врачу.

При разделении больных по рентгенологическим стадиям саркоидоза сравнение средних значений между больными с I, II и III стадиями различий не выявило. Достоверно более низкие значения ЖЕЛ $[(78,5 \pm 4,1)\%$ от должного], ПСВ $[(71,1 \pm 1,6)\%$ от должной] и МОС₂₅ $[(69,6 \pm 4,3)\%$ от должной] имели место у 3 больных с IV стадией в сравнении с I стадией. При I стадии саркоидоза у больных с синдромом Лефгрена достоверно ниже были ЖЕЛ, ОФВ₁ и МОС₇₅ ($p < 0,01$). При II стадии синдром Лефгрена не приводил к достоверному ухудшению параметров спирометрии форсированного выдоха.

Среди обследованных больных саркоидозом 70,2% никогда не курили, 19,1% курили ранее и бросили, 3% пациентов курили до 5 лет, и 7,6% были курильщиками со стажем более 5 лет. При сравнении не куривших никогда с курильщиками со стажем 5 лет и более было выявлено достоверное снижение индекса Вотчала—Тиффно — $(81,1 \pm 0,6)\%$ и $(76,1 \pm 2,0)\%$ ($p < 0,05$). Частота снижения индекса Вотчала—Тиффно ниже 70% среди курильщиков составляла 20%, а среди некурящих — 10,8% ($p > 0,1$). МОС₇₅ — показатель, наиболее часто снижающийся при саркоидозе, достоверных различий не имел. При делении больных по стадиям саркоидоза это снижение было значимым только при II и III стадиях, тогда как при I стадии курение не приводило к снижению индекса Вотчала—Тиффно вне зависимости от наличия синдрома Лефгрена.

Частота развития различных стадий саркоидоза у куривших и некурящих не различалась. Преобладала II стадия — 55,8% среди никогда не куривших и 68,0% — среди курильщиков со стажем 5 лет и более. Синдром Лефгрена среди курильщиков встречался в 3 раза реже, чем у некурящих — 8% и 23,8% соответственно ($p < 0,05$).

Среди больных саркоидозом, куривших более 5 лет, синдром Лефгрена приводил к более низким значениям ЖЕЛ и МОС₇₅ в сравнении с курившими пациентами без этого синдрома $[(79,2 \pm 5,6)\%$ против $(98,4 \pm 3,4)\%$ и $(44,0 \pm 3,78)\%$ против $(76,9 \pm 4,8)\%$ от должных соответственно, $p < 0,05$]. Среди больных саркоидозом без синдрома Лефгрена курение 5 и более лет приводило к достоверному снижению индекса Вотчала—Тиффно с $(81,1 \pm 0,7)\%$ до $(75,8 \pm 2,2)\%$ ($p < 0,05$), тогда как при наличии этого синдрома этих различий не было.

Выводы. Частота постоянного курения в течение 5 лет и более на момент выявления саркоидоза ока-

залась ниже литературных данных — 7,6%, однако суммирование экс-курильщиков и курильщиков с малым стажем приводило к величине, соответствующей данным других авторов, — 29,7% (что существенно меньше, чем в общей популяции). Курение отрицательно влияло на параметры дыхания больных саркоидозом. Исследование позволило прийти к следующим выводам:

1. Курение не оказало влияния на частоту развития той или иной стадии саркоидоза.

2. Среди курильщиков в 3 раза реже встречалось острое течение саркоидоза — синдром Лефгрена.

3. Курение приводило к достоверному снижению индекса Вотчала—Тиффно у больных саркоидозом.

4. Среди курильщиков с синдромом Лефгрена достоверно ниже были ЖЕЛ и МОС₇₅ в сравнении с курившими пациентами без этого синдрома.

5. Вне зависимости от курения IV стадия саркоидоза и синдром Лефгрена при I стадии были факторами, приводившими к снижению параметров спирограммы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bradvik, I. Kinetics of lung clearance of 99mTc-DTPA in smoking patients with sarcoidosis compared to healthy smokers / I. Bradvik, P. Wollmer, E. Evander [et al.] // *Respir. Med.* — 2002. — Vol. 96, № 5. — P. 317—321.
2. Carlens, C. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases / C. Carlens, M.P. Hergens, J. Grunewald [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181, № 11. — P. 1217—1222.
3. Douglas, J. Sarcoidosis a disorder commoner in non-smoker? / J. Douglas, W. Middleton, J. Gaddie [et al.] // *Thorax.* — 1986. — Vol. 41, № 10. — P. 767—791.
4. Hance, A.J. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis / A.J. Hance, F. Bassett, G. Saumon [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1986. — Vol. 465. — P. 643—656.
5. Ionita, D. Smoking is associated with more serious forms of pulmonary sarcoidosis / D. Ionita, C. Cilt, N. Bisca [et al.] // *Europ. Resp. J.* — 2006. — Vol. 28, suppl. 50. — Ref. E3140.
6. Murin, S. Other smoking-affected pulmonary diseases / S. Murin, K.S. Bilello, R. Matthay // *Clin. Chest Med.* — 2000. — Vol. 21, № 1. — P. 121—137.
7. Peros-Golubicić, T. Cigarette smoking and sarcoidosis / T. Peros-Golubicić, S. Ljubić // *Acta. Med. Croatica.* — 1995. — Vol. 49, № 4/5. — P. 187—193.
8. Prasse, A. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases / A. Prasse, M. Stahl, G. Schulz [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2009. — Vol. 174, № 5. — P. 1683—1691.
9. Schildge, J. The influence of smoking on clinical manifestation and composition of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis / J. Schildge // *Pneumologie.* — 2003. — Vol. 57, № 10. — P. 585—590.
10. Scott, D.A. Exploitation of the nicotinic anti-inflammatory pathway for the treatment of epithelial inflammatory diseases / D.A. Scott, M. Martin // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 46. — P. 745—749.
11. Terasaki, H. Pulmonary sarcoidosis: comparison of findings of inspiratory and expiratory high-resolution CT and pulmonary function tests between smokers and nonsmokers / H. Terasaki, K. Fujimoto, N.L. Müller [et al.] // *AJR. Am. J. Roentgenol.* — 2005. — Vol. 185, № 2. — P. 333—338.
12. Valeyre, D. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease / D. Valeyre, P. Soler, C. Clerici [et al.] // *Thorax.* — 1988. — Vol. 43, № 7. — P. 516—524.

МЕТОД ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПОСЛЕ ПРОСТОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ДНК

ПЕТАЛ ВИЙНЕН, Отделение клинической химии медицинского центра Университета г. Маастрихт, Центр лечения интерстициальных легочных заболеваний медицинского центра Университета г. Маастрихт
ОТТО БЕКЕРС, Отделение клинической химии медицинского центра Университета г. Маастрихт, Центр лечения интерстициальных легочных заболеваний медицинского центра Университета г. Маастрихт
МАРИЯ ВАН ДИЙЕН-ВИССЕР, Отделение клинической химии медицинского центра Университета г. Маастрихт, Центр лечения интерстициальных легочных заболеваний медицинского центра Университета г. Маастрихт
МАРЬЕЛЙН ДРЕНТ, Центр лечения интерстициальных легочных заболеваний медицинского центра Университета г. Маастрихт, Отделение респираторной медицины медицинского центра Университета г. Маастрихт, Нидерланды

Реферат. Существует несколько коммерческих наборов для выделения ДНК, пригодных для экстракции геномной ДНК из образцов цельной крови, но эта процедура требует определенных затрат времени, ручной работы и довольно дорога. Альтернативной техникой мог бы быть метод исследования сухого пятна крови (СПК), который позволяет быстрее выделять ДНК, более дешевый и простой. Мы разработали некоммерческий метод сухого пятна крови и оценили достаточны ли качество и количество ДНК, выделенной из СПК и неинвазивно получаемого мазка со щеки. Изоляты ДНК, полученные из образцов крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой и пятен крови на фильтровальной бумаге, были сопоставлены после выделения ДНК посредством колонки и двумя альтернативными методами. Образцы крови были получены посредством трения стерильным сухим хлопковым тампоном по внутренней поверхности щеки испытуемого. Кроме того, было измерено качество выделенной ДНК, полученной разными методами, проведен анализ кривых плавления 5 цитохромов P450 и 3 АТФ-связанных кассетных полиморфизмов посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Во всех случаях результаты генотипирования были полными. Более того, производные кривых плавления образцов ДНК из капиллярной крови и альтернативных образцов были сопоставимы и высоковоспроизводимы. Средние измеренные концентрации ДНК составили 16,0 нг/мкл (12,6—19,4 нг/мкл) и 70,2 нг/мкл (57,3—83,1 нг/мкл) соответственно для сухого пятна и образца со щеки ($p < 0,001$). Выделение ДНК методом СПК является альтернативным существующим коммерческим набором для выделения ДНК и более простым методом для установления различий по генотипам. Метод расширяет возможности быстрого и простого выделения ДНК. В частности, неинвазивный метод получения материала со щеки может стать хорошей альтернативой инвазивному пути получения образцов.

Ключевые слова: метод исследования сухого пятна крови и образца со щеки, ДНК, генотипирование.

PHARMACOGENETIC TESTING AFTER A SIMPLE DNA ISOLATION METHOD

P. WIJNEN, O. BEKERS, M. VAN DIEIJEN-VISSER, M. DRENT

Abstract. Several commercial DNA isolation kits are available for extracting genomic DNA from whole blood samples, but these procedures require certain consumption of hand and work time and are rather expensive. An alternative technique could be dried blood spot (DBS) sampling, with which DNA isolation is faster, cheaper and logistics are easier. We have developed a non-commercial DBS method and examined whether the quality and quantity of DNA, isolated from DBS and noninvasively obtained buccal swab (BS) samples, was satisfactory. DNA isolation from EDTA blood samples and blood spots on filter paper were compared after DNA isolation with a column method and two different DBS methods. BS samples were obtained by rubbing a sterile, dry cotton swab against the inside of the subject's cheek. In addition, the quantity of the obtained DNA was measured and melting curve analyses of 5 cytochrome P450 and 3 ATP-binding cassette polymorphisms were performed with real-time PCR FRET assays to establish the quality of the obtained DNA from both the DBS and BS samples. In all cases the genotype results corresponded completely. Moreover, the derivative melting curves of the DNA samples obtained from the capillary blood and BS were comparable and highly reproducible. The mean DNA concentrations measured were 16,0 ng/μl (12,6—19,4 ng/μl) and 70,2 ng/μl (57,3—83,1 ng/μl), respectively, for DBS and BS samples ($p < 0,001$). The DBS DNA isolation appears to be a useful alternative for the commercially available DNA isolation kits and an extremely useful method to discriminate between genotypes. This expands the possibilities of this quick and easy DNA isolation procedure. In particular, the noninvasive BS sampling method appeared to be a good alternative to invasive sampling methods.

Key words: dried blood spot and buccal swab, sampling method DNA, genotype.

Introduction. Pharmacogenetics, the study of the role of inheritance in the individual variation in drug response, is still a growing field and it is gaining more importance in the treatment and investigation of the cause of certain diseases, symptoms and adverse drug reactions (ADR). The promise of pharmacogenetics lies in its potential to identify the right drug and dose for each patient. Even though individual differences in drug response can result from the effects of age, sex, disease or drug interactions,

genetic factors also influence both the efficacy of a drug and the likelihood of an adverse reaction occurring [1—3]. There is an increasing number of examples in which pharmacogenetic studies have indicated that a genetic test prior to treatment may be useful either for setting the individual dose or making a decision to use a particular drug [4—6]. Therefore, genetic testing of individuals, specific patient groups and possibly their family members or genotyping prior to prescribing certain drugs is becoming

more important. The materials used for genotyping are mostly ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA) whole blood obtained by venous sampling and tissue samples. However, both require an invasive sampling method and for a number of subjects, this can be a reason to refrain from signing up to an investigation or trial.

Several commercial DNA isolation kits are available for extracting genomic DNA from EDTA whole blood samples. To obtain DNA from whole blood, commercially available DNA isolation procedures, require approximately 1 h hands on time of a technician and are rather expensive (approximately €4 per isolation). Simplification of the standard DNA isolation procedures by the dried blood spot method (DBS) might be advantageous. DBS sampling has already become common practice for newborns. Over the past decade many applications have been reported for both qualitative and quantitative screening of metabolic disorders [7]. Possible advantages of genotyping with DBS are.

1. The patient does not have to leave home and no phlebotomist is necessary.

2. Genotyping results are known when the patient visits the clinician and the clinician can take these results into account when he prescribes (other) drugs.

3. Transport is easy and there is a decrease in transport costs because only an envelope with the DBS of the patient is required.

4. Lower isolation costs and faster handling: DNA isolation with DBS is rapid, simple and no expensive DNA isolation kits are necessary.

Previously, the usefulness of DBS genotyping has been described [8, 9]. However, a non-commercial method for DNA isolation with DBS in association with pharmacogenetics has not yet been reported in literature. In the present study a new non-commercial DBS method was developed for isolating DNA from capillary blood and this method is validated *versus* a standard commercial available DNA isolation kit and also compared to an already existing extraction method for DBS described by Fischer et al. [10].

The aim of this study was also to test if the same DNA isolation protocol as applied to DBS could be used for isolating DNA from noninvasive buccal swab (BS) samples. Subsequently, the DNA quality and quantity of the BS samples were compared with the obtained DBS samples. Real-time PCR melting curve analyses were performed and DNA yields were measured using UV spectrometry. Additional storage tests were performed in order to ascertain whether delays in sending the sample to the laboratory or rather time from acquiring the BS sample to isolation, had an influence on the final result. Moreover, establishing the turnaround time and storage conditions required to avoid problems allows storage recommendations to be provided for the patient to follow.

Materials and methods. Samples and materials.

EDTA whole blood samples and blood spots on filter paper made from the same samples were obtained from 106 Chinese renal transplant recipients and isolated by using 200 µl EDTA whole blood with a column method QIAamp blood mini kit, (Qiagen, Leusden, The Netherlands) according to manufacturer's instructions and the DBS method developed by our lab. Additionally, DNA was isolated from 10 samples obtained from healthy volunteers using the column method for EDTA blood and simultaneously obtained finger prick blood was isolated using the DBS method described in this study and the one described by Fischer et al.

Furthermore, another 100 DBS samples were collected by finger prick from healthy volunteers to examine our DBS method in clinical practice. When using the DBS method capillary blood can be obtained by a finger prick by the patients themselves. The drop of blood is spotted on filter paper (Whatman® Schleicher and Schuell, code 903 (2992), Whatman®, Dassel, Germany).

Buccal swabs were obtained by thoroughly rubbing a sterile, dry cotton stick (Copan plain swab sterile plastic applicator rayon tipped, ref 155C, Copan, Brescia, Italy) twice up and down against the inside of the individual's cheek on the one side of the mouth. One DBS and one BS sample were collected at the same time from 25 healthy volunteers, resulting in a total of 25 DBS and 25 BS samples to examine the two sampling methods that could be used in clinical practice. In addition, the samples were isolated according to our DBS protocol.

After obtaining 12 BS samples per individual from a total of five healthy volunteers for a storage test, four swabs from each subject were kept at room temperature, four were put in a refrigerator, and four in a freezer. The BS samples kept at room temperature were isolated at day 1, 3, 5 and 7 after sampling. The samples kept at 4–8°C were isolated at 1, 2, 3 and 4 weeks and the BS samples stored at -20°C were isolated at 1, 2, 3 and 4 months after sampling.

The DNA concentrations of the samples were measured on the NanoDrop® ND-1000 UV Spectrophotometer (Witec ag, Littau, Switzerland).

Written informed consent for participation in this study was obtained from all subjects.

DNA isolation. EDTA whole blood samples, capillary DBS and BS samples were collected. In the laboratory, after drying for 1/2 h a 3 mm paper disk was cut out from the blood spot sample with a puncher (Harris Uni-core®) or the tip was cut off the cotton stick (*fig. 1*). In addition, the 3 mm bloodstained paper disk or the cotton tip was placed into a cup, 500 µl sterile water was added and vortexed three-times for 5 s each. The water was pipetted off. After adding 200 µl 10% Chelex® 100 solution (Bio-Rad Laboratories, CA, USA), the cup was placed in a water bath at 95°C for 30 min. Finally, this DNA solution was pipetted into a new cup and the DNA was ready for use.

With the method described by Fischer et al. [10] the 3 mm disk is placed in an Eppendorf® cup and washed twice with 1 ml of phosphated-buffered saline — 0,1% Tween during 10 min with shaking. After transferring the disk to a 2 mL screw-cap cup and adding 200 µl 5% Chelex-100 solution (Sigma-Aldrich Chemie B.V., Zwijndrecht, The Netherlands), the cup is placed in a water bath at 60°C for 30 min, followed by 30 min in a water bath boiling at 100°C.

Genotyping. A total of five previously described cytochrome P450 (CYP) and three ATP-binding cassette (ABCB1) polymorphisms were performed in this study, using real-time PCR fluorescence resonance energy transfer (FRET) assays (TIB MOLBIOL, Berlin, Germany), namely: CYP3A4-V A-392G, CYP3A5*3 A6986G, CYP2C9*2 C430T/*3 A1075C, CYP2C19*2 G681A/*3 G636A, CYP2D6*3 2549delA/*4 G1846A, ABCB1 C1236T, ABCB1 G2677T/A, and ABCB1 C3435T [11–15]. The single nucleotide polymorphisms (SNPs) were genotyped by examining the melting curves from the aforementioned FRET assays using the LightCycler® (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

For comparison an EDTA sample, isolated on the MagNA Pure Compact (Roche Diagnostics), was genotyped within



a



b

Fig. 1. Sampling of dried blood spots and buccal swabs: (a) dried bloodspot disk sampling; (b) buccal swab sampling

the same run as the DBS and BS samples. Furthermore, a heterozygote plasmid sample supplied with the primer/probes sets of each assay and a negative water control were analysed within each run.

Statistical analysis. The paired t-test was used to compare the two sampling methods.

Melting curves were generated by the LightCycler® and its software/integration program calculates melting temperature(s) for each detected peak.

Statistical analyses were performed with SPSS 15,0 (SPSS, Inc., IL, USA) for Windows. A p-value of less than 0,05 (two sided) was considered to indicate statistical significance.

Results. After analysing the melting curves obtained by real-time PCR FRET assays for the different DNA isolation methods, the results obtained with the DNA extracted with the column method were in complete concordance with the results of the DNA isolated with our DBS method. Additionally, the DNA isolation with the QIAamp blood mini kit and the two DBS methods performed for 10 healthy volunteers were also completely in concordance. Genotyping with the DNA isolated with our DBS method for the 100 healthy volunteers gave also satisfactory melting curves.

Although analysis of the column and previously described DBS DNA isolation methods were performed for five different real-time PCR FRET assays, an overview of the results is only given for the *CYP3A5* A6986G polymorphism. Melting of a sample homozygous for the 6986G allele produced a melting peak at approximately $57,1^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ (mean ± 2 SD) and $57,3^{\circ}\text{C} \pm 0,2$, and the 6986A allele gave a melting peak at approximately $62,3^{\circ}\text{C} \pm 0,2$ and $62,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5$, for respectively the QIAamp blood mini kit and our DBS DNA isolation method. Heterozygous samples contained both type of targets and thus generated both peaks. In addition, for heterozygous samples ($n=40$), the difference between the two melting temperatures ($5,2^{\circ}\text{C} \pm 0,1$) had a coefficient of variation (CV) of respectively 0,64% and 1,24%.

Hence, the derivative melting curves of the commercial DNA isolation method and our DBS method were highly reproducible and can therefore be used perfectly for discrimination between the *CYP3A5**1 and *CYP3A5**3 allele, which is illustrated in fig. 2. The results of the other real-time PCR FRET assays were similar to the results presented for the *CYP3A5* A6986G polymorphism.

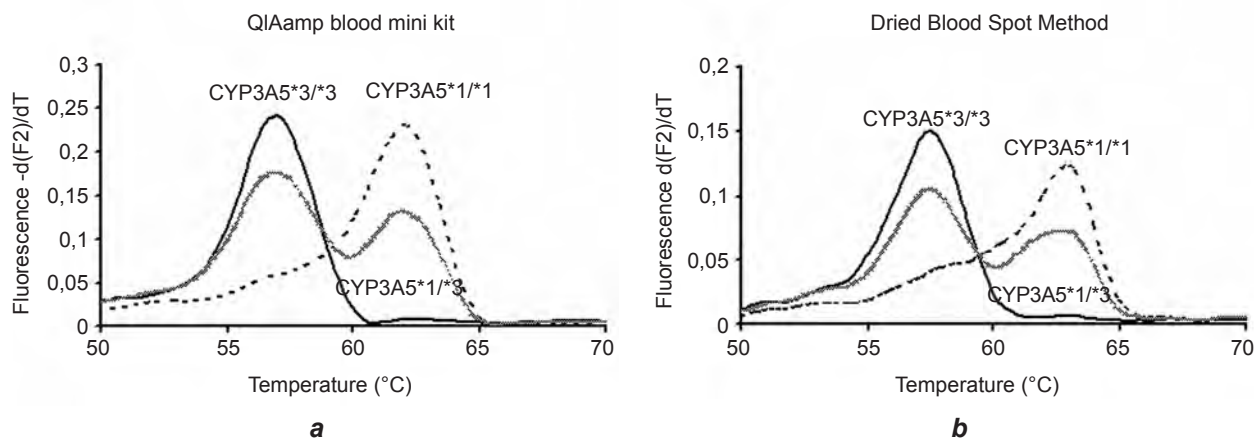
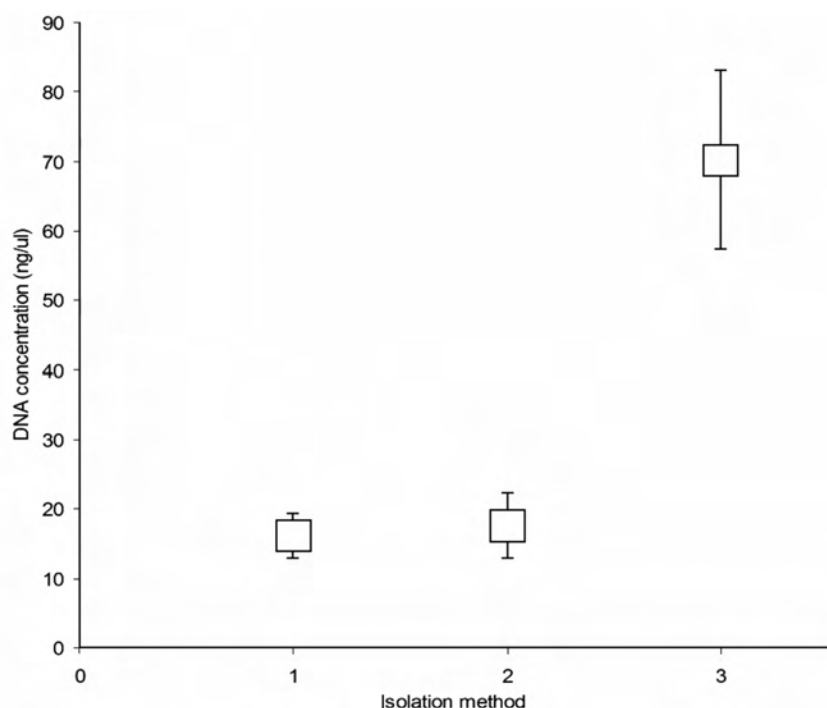


Fig. 2. Examples of melting curves from DNA isolated with the QIAamp blood mini kit from EDTA whole blood, and the dried blood spot method from capillary blood.

Genotyping of the A6986G polymorphism of the *CYP3A5* gene with allele specific fluorescent probes by derivative melting curve plots using DNA samples isolated with the QIAamp blood mini kit (a) and with our dried blood spot DNA isolation method (b).

The $-dF2/dT$ derivative melting curves are read in channel 2 for the detection of the *CYP3A5* fragment. The derivative melting curves is plotted for a similar sample homozygous for the 6986G (*CYP3A5**3/*3) allele (Tm 57°C); a similar heterozygous sample (Tm 57°C (*CYP3A5**3) and 62°C (*CYP3A5**1)) and a similar sample homozygous for the 6986A (*CYP3A5**1/*1) allele (Tm 62°C)



BS: Buccal swab; DBS: Dried blood spot.

Fig. 3. Mean DNA quantities, isolated with two different DBS DNA isolation protocols, using capillary blood DBS and BS samples:

1. DBS sample isolated using our method.
2. DBS sample isolated using the method described by Fischer et al. [10].
3. BS sample isolated using our method

An issue that may be of importance when the DBS method is used for DNA isolation is a possible contamination risk. Because it is likely that the filter paper used will be contaminated before and/or after the blood spot is actually on the filter paper. Therefore, we examined whether the DBS DNA isolation procedure is robust enough to discriminate the blood spot of the patient from the contamination caused by rubbing vigorously over respectively the dry filter paper, the dry filter paper before adding a blood spot and the dried blood spot on the filter paper. In the cases with the blood sample only the genotypes of the patients were seen and in the case of the no blood blank disk, no signal was found, which implies that there is no disturbing influence when the filter paper is contaminated by hands before or after adding the blood spot on the filter paper.

The DNA concentrations of the DBS and BS samples resulted in mean concentrations of 16,0 ng/μl (12,6—19,4 ng/μl) and 70,2 ng/μl (57,3—83,1 ng/μl), respectively ($p < 0,001$) obtained using our isolation method. As a comparison, the samples isolated using the dried blood spot method previously described by Fischer et al. [10] resulted in a mean concentration of 17,5 ng/μl (12,8—22,2 ng/μl) for these DBS samples (fig. 3).

The derivative melting curves of the DNA samples obtained from capillary blood and BS samples were comparable and highly reproducible for all SNPs studied. As a representative example, the melting results of the CYP2C9*2 C430T SNP are hereby presented below. Melting of a sample homozygous for the 430T allele produced a melting peak at approximately $50,6^{\circ}\text{C} \pm 0,4$ and $50,7^{\circ}\text{C} \pm 0,4$ for a BS and a DBS sample, respectively. In a sample homozygous for the 430C allele a melting peak was obtained at approximately $59,5^{\circ}\text{C} \pm 1,2$ and $59,6^{\circ}\text{C} \pm 1,3$, respectively, for a BS and a DBS sample. Heterozygous samples contained both type of targets and therefore generated both melting peaks, with a mean ± 2 SD difference of $9,6^{\circ}\text{C} \pm 0,4$ and $9,5^{\circ}\text{C} \pm 0,7$ for the BS and DBS samples, respectively. An overview of all the melting temperature ranges for the SNPs

investigated, stratified per sample type, are listed in table.

Genotyping confirmed the results demonstrating the same amount of peaks at the same melting temperatures and concurrent results were obtained for the DBS and BS sample types per subject for the CYP3A4-V, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 SNPs that were investigated (table). An EDTA sample, isolated with the QIAamp blood mini kit, was also analyzed in the same run to illustrate and compare the height and position of the melting curves of the different sample types. A representative example of a FRET melting curve analyses is shown for the CYP2C9*2 assay in fig. 4.

Furthermore, we investigated the stability of the BS samples obtained using a plain cotton swab under different storage conditions. When kept at room temperature, the performed FRET assays gave only a weak signal that was difficult to interpret, or no signal at all, after isolating the swabs after a 7 day period. In contrast, when isolating the BS samples at day 5 all the samples still performed well. Storage at $4-8^{\circ}\text{C}$ extended that period to 1 month, whereas storing the BS samples at -20°C gave good results up until at least 4 months.

Discussion. A large difference was found for labour time and costs between the QIAamp blood mini kit and our DBS method: it took approximately 1 h and €4.00 per blood sample to isolate DNA from EDTA whole blood with the QIAamp mini blood kit while DNA isolation with the DBS method takes about 45 min hands on time and less than €2.00 per capillary blood sample. Moreover, there was also a significant difference when comparing the two DBS methods, not so much in costs, but in hands on and total time. The method described by Fischer et al. [10] takes about 1 h more before DNA is obtained. Furthermore a Tween/phosphate-buffered saline solution is necessary for washing the DBS. For DBS samples, there was virtually no difference in DNA yield between the isolation method previously described by Fischer et al. [10] and the one described in this study. Moreover, an advantage of our method is that the use of chemicals is minimal, except for

Table 1

Overview of melting temperatures ± 2 standard deviations per sample type for the CYP450 SNPs examined and isolated with our dried blood spot method

CYP450	SNP	Tm	BSS (°C)	DBS (°C)	Expected Tm (°C)
CYP2D6	*3 2549delA	Tm1	NA	NA	52,1 $\pm$ 0,4
		Tm2	58,8 $\pm$ 0,6	58,8 $\pm$ 0,6	59,4 $\pm$ 0,2
	*4 G1846A	Tm1	57,7 $\pm$ 1,2	58,0 $\pm$ 1,9	58,2 $\pm$ 0,2
		Tm2	65,2 $\pm$ 1,5	66,9 $\pm$ 1,8	66,4 $\pm$ 0,8
CYP2C9	*2 C430T	Tm1	50,6 $\pm$ 0,4	50,7 $\pm$ 0,4	50,5 $\pm$ 0,2
		Tm2	59,5 $\pm$ 1,2	59,6 $\pm$ 1,3	60,4 $\pm$ 1,0
	*3 A1075C	Tm1	50,1 $\pm$ 0,2	50,2 $\pm$ 0,2	50,2 $\pm$ 0,3
		Tm2	NA	NA	59,4 $\pm$ 0,1
CYP2C19	*2 G681A	Tm1	49,3 $\pm$ 1,0	49,0 $\pm$ 1,0	49,3 $\pm$ 0,1
		Tm2	55,4 $\pm$ 1,2	55,2 $\pm$ 0,8	56,1 $\pm$ 0,1
	*3 G636A	Tm1	54,0 $\pm$ 0,6	54,2 $\pm$ 0,2	54,1 $\pm$ 0,2
		Tm2	NA	NA	61,4 $\pm$ 0,2
CYP3A4-V	A-392G	Tm1	NA	NA	50,1 $\pm$ 0,4
		Tm2	58,5 $\pm$ 0,8	58,6 $\pm$ 0,3	58,8 $\pm$ 0,4
CYP3A5	*3 A6986G	Tm1	57,6 $\pm$ 0,2	57,5 $\pm$ 0,2	57,4 $\pm$ 0,2
		Tm2	NA	NA	62,6 $\pm$ 0,2

BSS: Buccal swab sample; CYP450: Cytochrome P450; DBS: Dried blood spot sample; Expected Tm: Positive control, a plasmid sample; NA: Not available; Tm: Melting temperature.

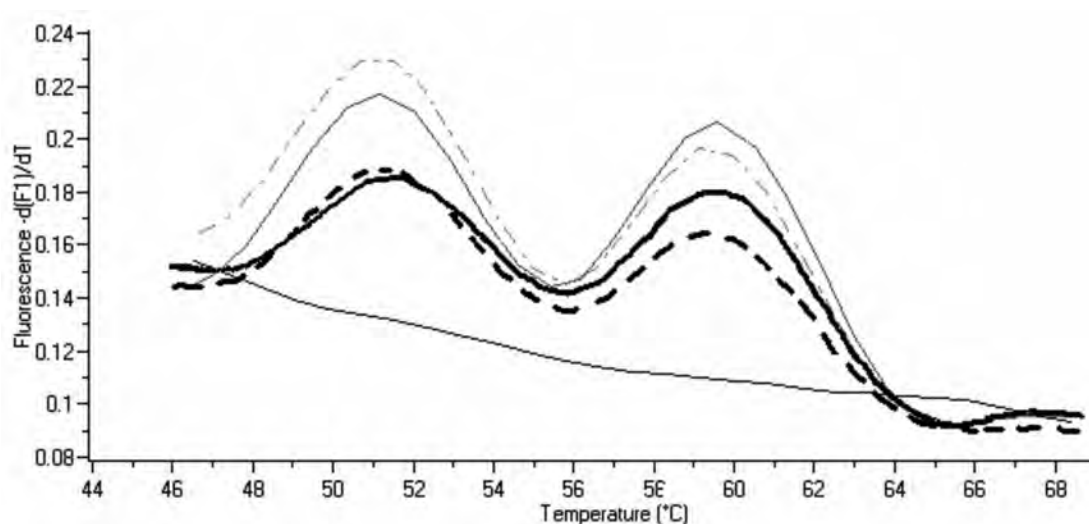


Fig. 4. An example of completely concurrent CYP2C9*2 melting curves of an EDTA blood sample, a DBS sample and a BS sample

Positive control □ □ □ □ • □ □ □ □ □
 EDTA sample □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
 DBS sample □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
 BS sample —————
 Negative control □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

The positive control is a heterozygote plasmid sample, supplied with the primer/probes of each assay. The negative control is sterile water (no peaks).

BS: Buccal swab; DBS: Dried blood spot; EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid.

a 10% Chelex solution, and it has an incubation time of only 30 min.

Although the amount of blood required for this DBS DNA isolation is less, an invasive finger prick is still required to obtain capillary blood. Another restriction of this DBS method can be the sometimes relatively low amount of DNA obtained from the blood spots.

Combined with the noninvasive BS as a sampling method, this provides a patient friendly and easy way of obtaining DNA samples that can be used for genotyping. Especially when conducting a large trial including family members, the BSs can be sent by post. Furthermore, attending the hospital in order to have a blood sample drawn would no longer be necessary. The sending by post and not having to travel to a hospital are advantages that also apply to DBS samples. However, when using that sampling method there is still the need to draw blood. The noninvasive nature of a BS sample combined with the other benefits implicate that there are even fewer drawbacks and people will be more motivated to participate.

We used plain sterile swabs that are readily available and cheap (approximately €0.10 each) to investigate if buccal-cell collection and subsequent isolation would work. Isolation with our method only takes 30 min in a water bath, and adding preparation and pipetting time, the procedure is completed well within an hour and with minimal chemical use and cost. On the other hand, commercially available saliva collection methods (up to approximately €18.00 per collection vial) currently being used in most community-based studies require an additional kit to isolate DNA, and all at considerably higher costs. The obtained BS samples, when using plain sterile cotton swabs, should be isolated within 5 days from the time of sampling to prevent loss of signal when performing melting curve analyses. The fact that we did not get a signal in the cases that were a week old was a strong indication that amplification of the desired fragment was no longer possible and DNA degradation was present. Whenever isolation within 5 days time is not possible, the BS samples can be stored for up to a month at 4–8°C or for up to at least 4 months at -20°C prior to isolation. Therefore, amending the instructions to the patient to include: «Store in the refrigerator when you are not able to send it off by mail the same day», is an important addition that will improve the final result.

After isolation, the ready to use DNA solution (approximately 150 µl per isolation), when pipetted off the Chelex and transferred into a new vial, can be stored at 4–8°C or at -20°C for more than 1 year.

In conclusion, the DNA isolation method described appeared to be extremely useful for the different sampling procedures (capillary blood and BS). Furthermore, it is able to isolate DNA with less hands-on time, is less invasive for the patient, and saves transport expenses and DNA isolation costs. Comparison of our DBS method to another non-commercially available DBS method resulted in similar DNA yields, less use of chemicals and it was less time consuming. All these advantages make our DSB method very useful in clinical practice.

Moreover, it appeared to be a useful alternative for commercially available DNA isolation kits. The DNA yields of BS samples were considerably higher compared with the yields of DBS samples. For DNA isolated from BS

samples could be used perfectly to distinguish genotypes or polymorphisms. This expands the possibilities of this quick and easy DNA isolation procedure. Especially, the noninvasive BS sampling method appeared to be a good and patient friendly-alternative to invasive sampling methods.

REFERENCES

1. Meyer, U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions / U.A. Meyer // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P. 1667—1671.
2. Weinshilboum, R. Inheritance and drug response / R. Weinshilboum // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 529—537.
3. Bakker, J.A. Therapeutic regimens in interstitial lung disease guided by genetic screening: fact or fiction? / J.A. Bakker, J. Bierau, M. Drent // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 30. — P. 821—822.
4. Shurin, S.B. Pharmacogenomics — ready for prime time? / S.B. Shurin, E.G. Nabel // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1061—1063.
5. Jaquenoud Sirot, E. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance / E. Jaquenoud Sirot, J.W. van der Velden, K. Rentsch [et al.] // *Drug. Saf.* — 2006. — Vol. 29. — P. 735—768.
6. Ensom, M.H. Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring of the future? / M.H. Ensom, T.K. Chang, P. Patel // *Clin. Pharmacokinet.* — 2001. — Vol. 40. — P. 783—802.
7. Chace, D.H. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns / D.H. Chace, T.A. Kalas, E.W. Naylor // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1797—1817.
8. Costa, X. Simple method for alpha1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens / X. Costa, R. Jardi, F. Rodriguez [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1111—1115.
9. Poyser, K.H. Multiplex genotyping for cystic fibrosis from filter paper blood spots / K.H. Poyser, H.A. Wyatt, S.M. Chambers // *Ann. Clin. Biochem.* — 1998. — Vol. 35 (pt. 5). — P. 611—615.
10. Fischer, A. Simple DNA extraction method for dried blood spots and comparison of two PCR assays for diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 transmission in Rwanda / A. Fischer, C. Lejczak, C. Lambert [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — Vol. 42. — P. 16—20.
11. Cheung, C.Y. Influence of different allelic variants of the CYP3A and ABCB1 genes on the tacrolimus pharmacokinetic profile of Chinese renal transplant recipients / C.Y. Cheung, R.A. Op den Buijsch, K.M. Wong [et al.] // *Pharmacogenomics*. — 2006. — Vol. 7. — P. 563—574.
12. Arjomand-Nahad, F. Genotyping of the triallelic variant G2677T/A in MDR1 using LightCycler with locked-nucleic-acid-modified hybridization probes / F. Arjomand-Nahad, K. Diefenbach, O. Landt [et al.] // *Anal. Biochem.* — 2004. — Vol. 334. — P. 201—203.
13. Nauck, M. Rapid detection of the C3435T polymorphism of multidrug resistance gene 1 using fluorogenic hybridization probes / M. Nauck, U. Stein, S. von Karger, W. Marz, H. Wieland // *Clin. Chem.* — 2000. — Vol. 46. — P. 1995—1997.
14. Von Ahlen, N. No influence of the MDR-1 C3435T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted cyclosporin A trough concentrations or rejection incidence in stable renal transplant recipients / N. von Ahlen, M. Richter, C. Grupp [et al.] // *Clin. Chem.* — 2001. — Vol. 47. — P. 1048—1052.
15. Wijnen, P.A. Role of cytochrome p450 polymorphisms in the development of pulmonary drug toxicity: a case-control study in the Netherlands / P.A. Wijnen, M. Drent, P.J. Nelemans [et al.] // *Drug. Saf.* — 2008. — Vol. 31. — P. 1125—1134.

ПНЕВМОНИТ, ВЫЗВАННЫЙ ПРИМЕНЕНИЕМ НАРКОТИКА, СВЯЗАННЫЙ С CYP И VKORC1 ВАРИАНТАМИ ГЕНОТИПА

ПЕТАЛ ВИЙНЕН, Отделение клинической химии медицинского центра Университета г. Маастрихт, Центр лечения интерстициальных легочных заболеваний медицинского центра Университета г. Маастрихт
ОТТО БЕКЕРС, Отделение клинической химии медицинского центра Университета г. Маастрихт, Центр лечения интерстициальных легочных заболеваний медицинского центра Университета г. Маастрихт
МАРЬЕЛЯЙН ДРЕНТ, Центр лечения интерстициальных легочных заболеваний медицинского центра Университета г. Маастрихт, Отделение респираторной медицины медицинского центра Университета г. Маастрихт, Нидерланды

Реферат. Наличие CYP-варианта генотипа считается существенным фактором, повышающим вероятность развития лекарственных побочных реакций со стороны легких. Мы предположили, что у некоторых пациентов эти серьезные осложнения могут быть связаны с наличием этого варианта аллелей в сочетании с употреблением наркотиков. Мы наблюдали двух пациентов, у которых развился гриппоподобный синдром с диффузной интерстициальной инфильтрацией в легких после применения наркотика, связанный, вероятно, с наличием вариантов аллелей цитохрома P450 (CYP) и комплекса 1-эпоксидредуктазы витамина K (VKORC1). Оба случая были гетерозиготны по VKORC1 и имели CYP-полиморфизмы (CYP2C19 *1/*2 и CYP2C9 *1/*3 соответственно). В приведенных случаях высоковероятной была связь между наличием CYP и VKORC1 вариантов аллелей и интерстициального поражения легких, вызванного приемом кокаина. Более того, это проливает свет на значимость внедрения генетического тестирования в обследование пациентов с предполагаемой токсической реакцией на наркотик.

Ключевые слова: генотип, генетическое тестирование, наркотики, токсическая реакция.

'DRUG'-INDUCED PNEUMONITIS ASSOCIATED WITH CYP AND VKORC1 VARIANTS

P.A.H.M. WIJNEN, O. BEKERS, M. DRENT

Abstract. The presence of CYP variant genotypes appears to be a substantial susceptibility risk factor in the development of drug-induced pulmonary adverse events. We hypothesized that in some patients these serious complications may be associated with the presence of variant alleles in combination with illicit drug use. We present two patients who developed a flu-like syndrome with diffuse interstitial infiltrates after 'drug' abuse probably associated with the presence of cytochrome P450 (CYP) and vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) allelic variants. Both cases were heterozygote for VKORC1 and possessed CYP polymorphisms (CYP2C19 *1/*2 and CYP2C9 *1/*3, respectively). In the described cases an association between the presence of CYP and VKORC1 allelic variants and interstitial lung damage caused by cocaine use was highly likely. Moreover, it highlights the increasing importance of introducing genetic testing into the work-up of patients with suspected 'drug'-induced toxicity.

Key words: genotype, genetic testing, drugs, toxic reaction.

Introduction. Cocaine abuse represents one of the most serious medical and social problems of our time. Cocaine is the most commonly used illicit drug among patients seen in emergency departments and the most frequent cause of drug-related deaths reported by medical examiners [1]. Cocaine and marijuana are very popular illicit drugs acting as stimulants of the central nervous system. Beside heart rhythm disturbances, acute and chronic parenchymal lung injuries as a result of the inhalation of these drugs are not uncommon complications in habitual drug users [1]. A variety of interstitial lung damage due to cocaine or marijuana inhalation, including acute pulmonary hemorrhage, diffuse alveolar infiltrates, and eosinophilic infiltrates have been described [2, 3]. Many inhaled chemicals are not hazardous as such, but are biotransformed to reactive intermediates [2]. To date, the mechanism of the caused lung injury is not fully understood but a direct toxic effect in a dose-dependent pattern of the inhaled agent is the most suspected [1]. To the best of our knowledge no underlying mechanisms responsible for all reported side effects are reported till now. We present two patients who developed a flu-like syndrome with diffuse interstitial infiltrates after 'drug' abuse probably associated with the presence of cytochrome P450 (CYP) and vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) allelic variants.

Case 1. A 22-year-old male presented with dyspnea, non-productive cough, myalgia and fever since 4 days. His medical and family history was unremarkable. He smoked tobacco for a few years. Moreover, he admitted alcohol abuse, heavy marijuana and cocaine smoking during the last months. He was a little tachypnoeic (20 breaths/min). He had a moderate hypoxemia (pO₂ 8,7 kPa, breathing room air), high serum C-reactive protein (254 mg/L), a white blood cell count of 16,3 10⁹/L and a normal number of eosinophils. His chest X-ray showed diffuse infiltrates at presentation (*figura a*) and the high resolution CT scan a diffuse reticulonodular pattern. His diffusing capacity was slightly decreased (81% of predicted). Bronchoalveolar lavage fluid cell differentiation revealed a high number of polymorphonuclear neutrophils (32,4% of total cell count) with 53,8% alveolar macrophages, 11,2% lymphocytes, 2,0% eosinophils and 0,2% mast cells. Moreover, some 'foamy' alveolar macrophages and a few reactive pneumocytes type II cells were found. No intracellular micro-organisms were seen, cultures remained sterile. Serology was negative. No underlying immunosuppressive condition was evident. Additionally, relevant CYP polymorphisms and VKORC1 G-1639A and G1173T single nucleotide polymorphisms (SNPs) were profiled. He appeared to be a CYP2C19 intermediate metabolizer (*1/*2) and heterozygote VKORC1 (GA/CT). Because of

high suspicion of a 'drug'-induced pneumonitis and the absence of features of any infectious cause, corticosteroids were started (40 mg daily) and continued for two weeks. Thereafter, the corticosteroids were tapered gradually. His clinical condition improved within 2 weeks. Dyspnea and cough disappeared, follow-up chest radiograph abnormalities cleared (*figura b*) and the pO_2 became within normal limits (11,9 kPa).

Case 2. A 34-year-old woman was admitted to our hospital. She was suffering from dyspnea, malaise, hypoxia, coughing with episodes of a little hemoptysis and exacerbation of asthma. Her chest X-ray showed a discreet diffuse interstitial damage. She was an irregular cocaine user (again two weeks before the last admission). Physical examination revealed some crackles at auscultation, she was tachypnoeic (25 breaths/min) and her body temperature was 37,8°C. She had a hypoxemia (pO_2 7,2 kPa, breathing room air), a serum C-reactive protein of 12 mg/L, a white blood cell count of 7,4 $10^9/L$ and a normal number of eosinophils. The urinary test for *Legionella pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* was negative as well as the serology for common viruses, *Mycoplasma*, *Rickettsiae* and *Chlamydia*. She has been HIV positive for three years now. She was diagnosed with cardiac failure and had a myocardial infarct (MI) due to cocaine-associated ischemic injury one month before this admission. After the MI she was prescribed aspirin in order to prevent clot or thrombocyte aggregation forming and methadone to control her addiction, both these drugs are known to influence the coagulation. In addition, relevant polymorphisms were profiled. This revealed that she appeared to be a *CYP2C9* intermediate metabolizer (*1/*3) and *VKORC1* heterozygote (GA/CT). She was treated with corticosteroids and her clinical condition improved within a few days, her hypoxia normalized as well as the chest X-ray.

Discussion. Diagnosing drug-induced pulmonary and cardiovascular diseases remains a challenge for clinicians. Cocaine is a naturally occurring alkaloid that can be extracted from leaves of the *Erythroxylon coca* plant and is available in four forms: hydrochloride salt, «freebase», crack, and «bazuco». Crack cocaine is obtained by dissolving cocaine hydrochloride in water with sodium bicarbonate (baking soda) to extract the

hydrochloride and make the substrate heat stable. The cocaine base precipitates, forming hard masses or rocks that melt when dry, vaporize at high temperatures (98°C) and can be smoked. Crack is considered to be the most potent and addictive form of cocaine and smoking is the preferred method for many drug users. Adulterants are found in street samples of cocaine and result in additional toxicity. Among the most common adulterants are local anesthetics (lidocaine, benzocaine), sugars (mannitol, lactose, sucrose), stimulants (caffeine, ephedrine), toxins (quinine, strychnine), and inert compounds (inositol, talc, cornstarch) as well as other substances (e.g. flour, aspirin, plaster) [1]. Smoking of cocaine exposes the lung directly to the volatilized drug as well as to the other combustion products of the smoked mixture, thereby increasing the risk of adverse pulmonary effects.

Pulmonary complications of cocaine are influenced by administration method, dose size, and the presence of associated substances. These complications include e.g. acute respiratory symptoms, pulmonary edema, asthma, pulmonary hemorrhage, «crack lung», talcosis, and interstitial lung disease [1]. Moreover, chronic inhalative cocaine abuse can cause foreign body associated granulomatosis mimicking sarcoidosis of the lung and other organs. It is important to establish this differential diagnosis by confidential interview and systematic polarisation microscopy to detect foreign material in tissues.

A growing body of evidence suggests that several different xenobiotic-metabolizing CYP and phase II enzymes (i.e. conjugation enzymes, including several transferases) are present in the human lung, possibly contributing to in situ activation and inactivation of toxicants [4]. Although metabolism of foreign substances is usually beneficial in eliminating potential toxins from the body, in some instances the metabolic process can transform harmless substances into toxic chemicals through a process called metabolic bioactivation. Recently, Wijnen et al. indicated that drug-induced interstitial lung diseases may be attributable to a reduced metabolic capacity by CYP enzymes [5]. The presence of CYP variant genotypes appeared to be a substantial susceptibility risk factor in the development of drug-induced pulmonary adverse events [5].



a



b

Chest X-ray (**a**) shows a widespread nodular pattern with a mid and lower zone predominance.
Chest X-ray (**b**) two weeks after presentation demonstrates no abnormalities

CYP2C9 and CYP2C19 belong to the largest CYP450 family and together with other members like CYP2D6 metabolize, to varying amounts, more than half of all frequently prescribed drugs [6]. CYP2C19 has a significant role in the detoxification of many xenobiotics such as cocaine, marijuana and its metabolites [7]. The two presented patients had either a heterozygote *CYP2C9* or *CYP2C19* variant allele. This implicates that they are an intermediate metabolizer for marijuana and cocaine (or its substitute methadone).

Diffuse alveolar hemorrhage with hemoptysis (reported in up to 26% of crack users) secondary to freebase cocaine smoking can be life threatening, with massive bleeding that may require surgery [8]. Smoking of laced cocaine or marijuana can have similar effects as was described by previous studies in which rodenticide (a so-called superwarfarin) was added to the cocaine or marijuana in order to enhance its effect [9]. The association of alveolar hemorrhage with hypersensitivity pneumonitis has been considered in the pathophysiology of this acute syndrome, which usually responds to corticosteroids. The presented cases also responded quite well to corticosteroids. Interestingly, both patients displayed a variant allele for the *VKORC1* enzyme, which in turn can cause so-called coumarins sensitivity and has a profound influence on the vitamin K cycle and on vitamin K dependent clotting factors. When triggered by warfarin, so-called superwarfarins, or in these two cases (illicit) drugs, an over-anticoagulation can occur. This over-anticoagulation can cause diffuse alveolar damage, which in turn can explain some of their symptoms like the diffuse alveolar damage, as was seen in the female patient (case 2). Moreover, as both cases also possessed an allelic variant in the *CYP2C* this influence on anticoagulation was strengthened, for *CYP2C9* as well as *CYP2C19*, play a role in metabolism of the vitamin K cycle [10].

In conclusion, these cases show a probable association between the presence of *CYP* and *VKORC1* allelic variants and interstitial lung damage caused by cocaine use. Moreover, it highlights the increasing importance of introducing pharmacogenomics into the work-up of patients with suspected 'drug'-induced toxicity. Interindividual differences in the expression of *CYP* enzymes are assumed to contribute to the risk of developing interstitial lung and other diseases initiated by agents that require

metabolic activation or detoxification. *CYP* polymorphisms, especially in combination with *VKORC1* involvement, should be considered as one of the factors associated with the development of adverse pulmonary drug reactions including alveolar hemorrhage and other toxic effects.

Conflict of interest. The authors report no conflict of interest. The study was performed without funding.

REFERENCES

1. Restrepo, C.S. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations / C.S. Restrepo, J.A. Carrillo, S. Martinez [et al.] // *Radiographics*. — 2007. — Vol. 27(4). — P. 941—956.
2. Tashkin, D.P. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents / D.P. Tashkin // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2001. — Vol. 7(2). — P. 43—61.
3. Gotway, M.B. Thoracic complications of illicit drug use: an organ system approach / M.B. Gotway, S.R. Marder, D.K. Hanks [et al.] // *Radiographics*. — 2002. — № 22 (Spec. No). — S. 119—135.
4. Ben-Zaken Cohen, S. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism / S. Ben-Zaken Cohen, P.D. Pare, S.F. Man, D.D. Sin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176 (2). — P. 113—120.
5. Wijnen, P.A. Role of cytochrome P450 polymorphisms in the development of pulmonary drug toxicity: a case-control study in the Netherlands / P.A. Wijnen, M. Drent, P.J. Nelemans [et al.] // *Drug Saf.* — 2008. — Vol. 31 (12). — P. 1125—1134.
6. Nebert, D.W. Clinical importance of the cytochromes P450 / D.W. Nebert, D.W. Russell // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360 (9340). — P. 1155—1162.
7. Bland, T.M. CYP2C-catalyzed delta9-tetrahydrocannabinol metabolism: kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin / T.M. Bland, R.L. Haining, T.S. Tracy, P.S. Callery // *Biochem Pharmacol.* — 2005. — Vol. 70(7). — P. 1096—1103.
8. Tashkin, D.P. Pulmonary status of habitual cocaine smokers / D.P. Tashkin, M.E. Khalsa, D. Gorelick [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — Vol. 145(1). — P. 92—100.
9. Waijen, S.A. Severe coagulopathy as a consequence of smoking crack cocaine laced with rodenticide / S.A. Waijen, D.Jr. Hayes, J.M. Leonardo // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345(9). — P. 700—701.
10. Wijnen, P.A. Variant *VKORC1* and *CYP2C9* Alleles in Patients with Diffuse Alveolar Hemorrhage Caused by Oral Anticoagulants / P.A. Wijnen, C.F. Linssen, G.R. Haenen [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* — 2010. — Vol. 14(1). — P. 23—30.

© М.М. Илькович, О.П.Баранова, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, В.Е.Перлей, 2010

УДК 616.24-005.1-02-07:616.24-002.582

ПРИЧИНЫ КРОВОХАРКАНИЯ И ЛЕГОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ

МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ ИЛЬКОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета постдипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

ОЛЬГА ПЕТРОВНА БАРАНОВА, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник НИИ пульмонологии

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

АЛЕКСАНДРА АНАТОЛЬЕВНА СПЕРАНСКАЯ, канд. мед. наук, доцент кафедры рентгенологии

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

ВАЛЕНТИНА ПЕТРОВНА ЗОЛОТНИЦКАЯ, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник НИИ пульмонологии

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

ВИТАЛИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ ПЕРЛЕЙ, докт. мед. наук, профессор НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Реферат. С помощью современных методов лучевой диагностики (КТ, ВРКТ, КТ-ангиография, ОФЭКТ, доплер-ЭхоКГ) и фибробронхоскопии были установлены причины кровохарканья и легочного кровотечения у 26 из 290 больных саркоидозом легких, наблюдаемых в НИИ пульмонологии в течение последних 5 лет. Основными

причинами кровохарканья были тромбоэмболия легочной артерии ($n=15$), включая тромбоз *in situ* у трех пациентов, реже — атрофический бронхит ($n=3$), тракционные бронхоэктазы ($n=2$) и сухие полости ($n=2$). В единичных случаях кровохарканье наблюдалось на фоне вирусно-бактериальной инфекции ($n=1$), присоединения туберкулеза ($n=1$) и рака легкого ($n=1$). Рецидивирующее легочное кровотечение было выявлено только у одного больного саркоидозом легких 4-й стадии, осложненным развитием мицетомы в фиброзной полости.

Ключевые слова: кровохарканье, саркоидоз органов дыхания, лучевая диагностика, фибробронхоскопия.

CAUSES OF LUNG HEMORRHAGY AND HEMOPTYSIS IN PATIENTS WITH PULMONARY SARCOIDOSIS

M.M. ILKOVICH, O.P. BARANOVA, A.A. SPERANSKAJA, V.P. ZOLOTNICKAJA, V.E. PERLEJ

Abstract. The article deals with modern abilities of radiologic assessment (computed tomography-CT, high resolution computed tomography — HRCT, computed tomography with angiography, single photon emission computed tomography — SPECT) and fiberoptic bronchoscopy of lung hemorrhage in 26 from 290 patients with pulmonary sarcoidosis, which were observed in Research Scientific Institute of Pulmonology in last 5 years. The main causes of this severe complication were pulmonary embolism (15 patients, including thrombosis «*in situ*» in 3 of them), rarely — atrophic bronchitis ($n=3$), traction bronchoectasis ($n=2$) and dry cavities ($n=2$). In single cases hemoptysis was observed in viral and bacterial infections in lung tissue ($n=1$), addition of tuberculosis ($n=1$) and lung cancer ($n=1$). The relapsing lung hemorrhage was observed in only one patient with pulmonary sarcoidosis of 4 stage complicated with micetome in fibrotic tissue.

Key words: pulmonary sarcoidosis, radiology, lung hemorrhage and hemoptysis.

Саркоидоз органов дыхания (СОД) — полисистемное заболевание неизвестной этиологии, относящееся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов. Как правило, СОД протекает доброкачественно, что подтверждается у большинства больных бессимптомным течением и возможностью спонтанной регрессии. В зависимости от клинических проявлений выделяют острое, хроническое и генерализованное течение СОД. Острое течение в виде комплекса симптомов, включающего лимфаденопатию средостения, повышение температуры тела, узловатую эритему, артралгии и повышенную СОЭ, получило название синдрома Лефгрена (Lofgren). Острое течение может проявляться также увеитом, поражением слюнных желез, 7-й пары черепно-мозговых нервов и лихорадкой (синдром Хеерфорда—Вальденстрема). Бессимптомное течение при первично-хронической форме отмечается у 40—50% больных и выявляется случайно при профилактическом флюорографическом обследовании. В остальных случаях начало болезни может быть малозаметным и постепенным. У 25—30% больных наблюдается некоторый дискомфорт за грудиной, слабость, повышенная утомляемость, потливость. Может быть сухой кашель (редко со скудной слизистой мокротой). Повышение температуры тела до субфебрильных цифр отмечают 20—25% больных. По мере прогрессирования болезни может возникать одышка при умеренной физической нагрузке. Выраженная одышка отмечается у больных с 3—4-й стадией заболевания.

Кровохарканье для больных саркоидозом нехарактерно, и появление его — тревожный симптом, свидетельствующий о необходимости проведения незамедлительного обследования для выявления причины этого симптома, так как в ряде случаев лечебная тактика может быть взаимоисключающей. Основными причинами кровохарканья в общей популяции населения, по мнению J.W. Kreit (2006), являются опухоли (26%), бронхит (18%), бронхоэктазы (11%), бактериальные пневмонии (8%) и туберкулез (7%). У 12% больных причины кровохарканья и легочного кровотечения установить не удается. В редких случаях (1—4%) причинами кровохарканья являются тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), проявления сердечной не-

достаточности, включая пороки сердца, крайне редко (1% и менее) — легочные васкулиты, лекарственные и микотические поражения легких, амилоидоз, лимфангиолейомиоматоз, бронхонодулярные свищи и др. В последнюю группу причин кровохарканья и легочного кровотечения автор относит и саркоидоз, не уточняя механизмов возникновения этих симптомов.

Легочное кровотечение или кровохарканье, развившееся у больного СОД, может изменить рентгенологическую картину, характерную для саркоидоза, что затрудняет оценку течения СОД и установление причины этих проявлений.

В НИИ пульмонологии до использования компьютерной томографии (до 1996 г.) основными методами исследования при кровохарканье были фибробронхоскопия (ФБС) и рентгеномтомография (РТ), при необходимости выполнялась ангиопульмонография и крайне редко — ангиография бронхиальных артерий. С 1986 по 2005 г. кровохарканье наблюдалось только у четырех больных СОД из 320 обследованных. Во всех случаях причина кровохарканья осталась неизвестной. В последние годы у больных СОД кровохарканье отмечается чаще. Для выявления его причины (при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения) в НИИП широко применяются современные методы лучевой диагностики — КТ, ВРКТ, КТ-ангиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволяющие объективно оценить течение патологического процесса и уточнить причину кровохарканья.

Целью исследования было выяснение причины кровохарканья и легочного кровотечения у больных СОД с помощью современных методов лучевой диагностики (КТ, ВРКТ, КТ-ангиография, ОФЭКТ, доплер-ЭхоКГ) и фибробронхоскопии.

Материалы и методы. Из 290 пациентов с СОД, наблюдавшихся в НИИ пульмонологии за последние 5 лет, у 26 больных отмечались кровохарканье и легочное кровотечение. Всем пациентам с кровохарканьем были выполнены МСКТ, ВРКТ, МСКТ-ангиография и ОФЭКТ с последующим совмещением КТ- и ОФЭКТ-изображения. Исследования проводились на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе «Asteion» (Toshiba) и мультidetекторной

гамма-камере (Phillips Forte, 2005). При необходимости больным проводилось дополнительное исследование: доплерЭхоКГ, исследование крови на выявление полиморфизма генов свертывающих факторов, коагулограмма периферической крови с исследованием уровня D-димера в динамике.

Результаты и их обсуждение. Наиболее частой причиной кровохарканья были сосудистые нарушения: ТЭЛА ($n=12$) и развитие тромбоза *in situ* ($n=3$), реже — тракционные бронхоэктазы ($n=2$), остаточные сухие полости ($n=2$) и атрофический бронхит ($n=3$). В единичных случаях кровохарканье наблюдалось на фоне вирусной инфекции ($n=1$), присоединения туберкулеза ($n=1$) и рака легкого ($n=1$). Рецидивирующее легочное кровотечение было выявлено только у одного больного саркоидозом легких 4-й стадии, осложненным развитием мицетомы в фиброзной полости.

Все больные с ТЭЛА отмечали острое начало заболевания и одышку различной степени выраженности в зависимости от стадии саркоидоза и объема вовлечения сосудистого русла. Жалобы на боли в грудной клетке отмечала одна треть пациентов этой группы. При традиционном рентгенологическом исследовании были выявлены характерные для ТЭЛА изменения в легочной ткани и признаки перегрузки правых отделов сердца:

- расширение верхней полой вены;
- расширение ствола легочной артерии и ее ветвей;
- изменение калибра сосуда («скачок» калибра);
- «обрыв» сосуда, «ампутация корня» (симптом Вестермарка);
- обеднение легочного рисунка на стороне поражения;
- выпот в плевральной полости;
- выпот в полости перикарда;
- инфаркты легкого;
- дисковидные ателектазы;
- высокое стояние половины купола диафрагмы и ограничение ее подвижности.

При доплерЭхоКГ определялась легочная гипертензия различной степени выраженности и в редких случаях — тромботические массы в полостях сердца. Наличие ТЭЛА у 6 больных было подтверждено повышением уровня D-димера периферической крови

(продукта дегрегации перекрестно-связанного фибрина), определяемого методом ELISA. Следует отметить, что для исследования D-димера требуется несколько часов, и этот показатель не является специфичным.

Как известно, прямыми и наиболее достоверными признаками ТЭЛА являются визуализация нарушения перфузии и наличие тромботических масс в просвете ветвей легочной артерии. Для этого использовались два метода лучевой диагностики: сцинтиграфия и компьютерная томография с болюсным контрастированием. Для их назначения клиницист должен предположить характер нарушения кровообращения, так как в разных ситуациях должны применяться различные методы. При локальном нарушении кровообращения (поражение гематоальвеолярного барьера, тромбоз *in situ*) необходимо выполнять ОФЭКТ с последующим совмещением изображения с данными КТ для определения причины патологического процесса. Для выявления тромбов в средних и крупных ветвях легочной артерии использовали КТ с внутривенным болюсным контрастированием (МСКТ-ангиография) (рис. 1 и 2).

Больной Д., 69 лет. Хроническая ТЭЛА при саркоидозе 4-й стадии (рис. 1). МСКТ-ангиография. На корональной реформации изображения (**а**) и аксиальном срезе (**б**) определяются массивные пристеночные тромботические массы в левой главной ветви легочной артерии. В прикорневых отделах верхних легочных полей с обеих сторон выявляется грубая фиброзная перестройка легочного рисунка с формированием фиброзных изменений и тракционных бронхоэктазов. Кровоснабжение в этих отделах сохранено, что подтверждается контрастированием легочных сосудов.

Больной Ф., 37 лет. Тромбоз *in situ* при саркоидозе 4-й стадии (рис. 2). МСКТ-ангиография. На аксиальных срезах в легочном (**а**) и мягкотканом (**б**) электронных окнах в S2 с обеих сторон выявляется перестройка легочного рисунка с формированием фиброзных изменений по типу «сотового легкого» и тракционных бронхоэктазов, на фоне которых справа отмечается отсутствие контрастирования легочных сосудов.

При проведении МСКТ-ангиографии диагноз ТЭЛА был подтвержден наличием тромбов в ветвях легочной артерии. Четырехсрезовый компьютерный томограф позволял визуализировать тромбы в крупных (вплоть до



Рис. 1. Хроническая ТЭЛА при саркоидозе 4-й стадии:
а — корональная реформация; б — аксиальный срез

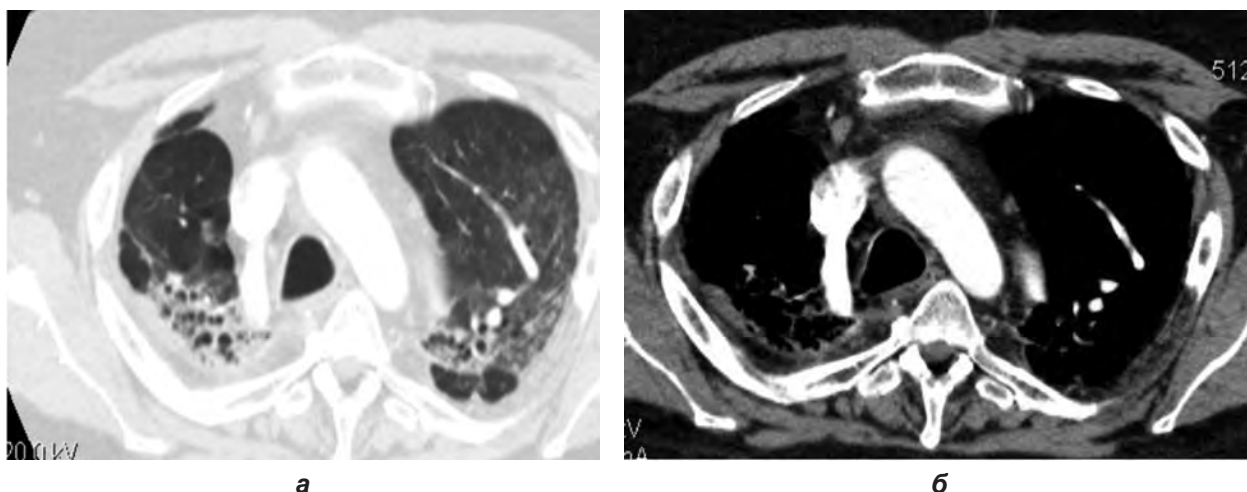


Рис. 2. Тромбоз *in situ* при саркоидозе 4-й стадии: на аксиальных срезах в легочном (а) и мягкотканом (б) электронных окнах

субсегментарных) ветвях. Наличие их в более мелких генерациях более точно определялось при ОФЭКТ.

Выявление ТЭЛА мелких ветвей и тромбоза *in situ* требовало выполнения совмещенного КТ- и ОФЭКТ-исследования для подтверждения на КТ анатомического субстрата инфаркта легкого в месте нарушения перфузии при ОФЭКТ (рис. 3).

Больной М., 58 лет. Сочетание саркоидоза легких 3-й стадии с ТЭЛА (рис. 3). При КТ-ангиографии убедительно визуализировать тромбы в ветвях легочной артерии не удалось. При скинтиграфическом исследовании виден инфаркт легкого в S6 слева, в котором отсутствует перфузия.

Следует отметить, что причинами ТЭЛА у больных СОД 1-й, 2-й и 3-й стадии были тромбозы глубоких вен нижних конечностей ($n=3$), сопутствующие пороки сердца ($n=2$) и нарушения свертывающей системы, обусловленные наличием полиморфизма генов факторов свертывания ($n=3$).

У больных СОД 4-й стадии причинами ТЭЛА были хроническое легочное сердце и правожелудочковая сердечная недостаточность с нарушением ритма.

Дольковые инфаркты легкого при ТЭЛА у 2 больных с рентгенологической картиной диссеминированного

процесса в легких заставили проводить дифференциальную диагностику с саркоидозом 2—3-й стадии. Проведение МСКТ-ангиографии позволило подтвердить наличие тромбов в ветвях легочной артерии и объяснить природу диссеминации (рис. 4).

Больной Б., 53 года. Рецидивирующая ТЭЛА (рис. 4), симулирующая проявления саркоидоза 2-й стадии. На аксиальном КТ-срезе в легочном электронном окне в легочной ткани выявляется разнокалиберная полиморфная диссеминация, очаги расположены субплеврально, имеется их связь с сосудами (а). В мягкотканом электронном окне определяется увеличение лимфатических узлов правой трахеобронхиальной группы и аортопульмонального окна (б). При выполнении внутривенного болюсного контрастирования в левой главной и мелких ветвях легочной артерии с обеих сторон выявляются дефекты заполнения их контрастным веществом — тромбы (а), в верхней полой вене также расположен тромб (а).

У двух пациентов причинами легочного кровохарканья являлись тракционные бронхоэктазы, возникшие в зонах выраженных фиброзных изменений (рис. 5).

Больной Х., 64 года (рис. 5). Тракционные бронхоэктазы, являющиеся причиной кровохарканья при саркоидозе

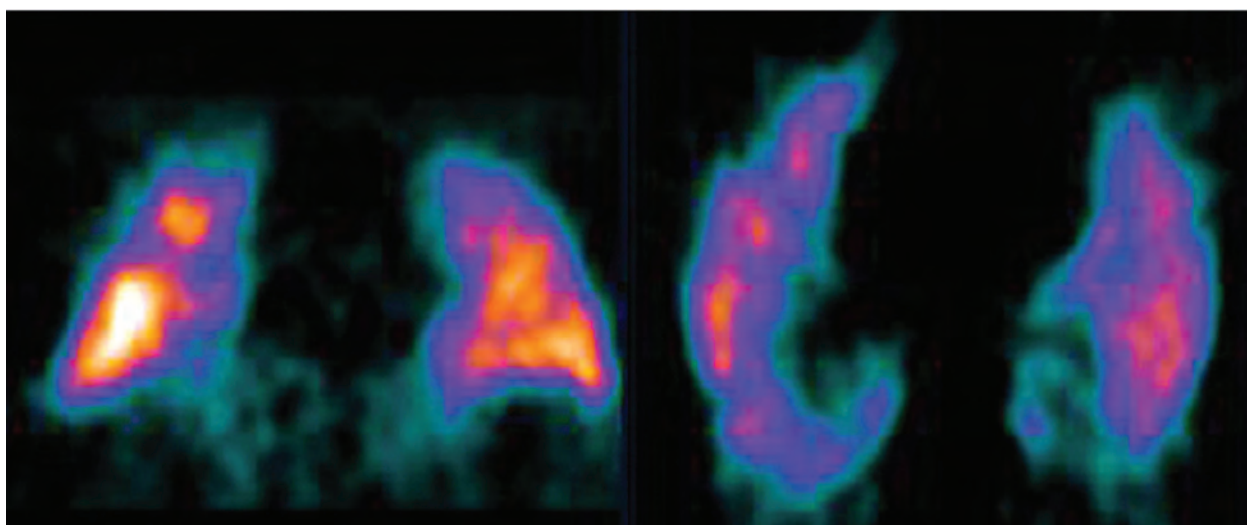
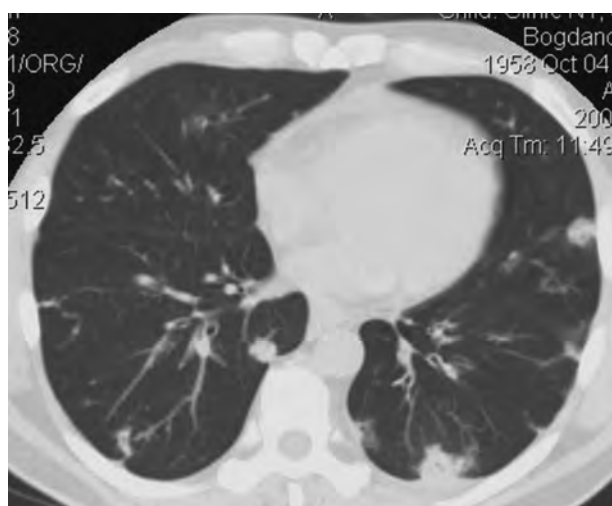
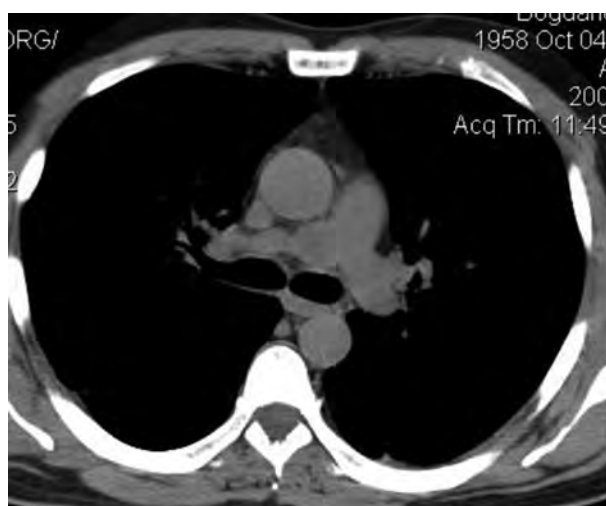


Рис. 3. Сочетание саркоидоза легких 3-й стадии с ТЭЛА



а



б



в

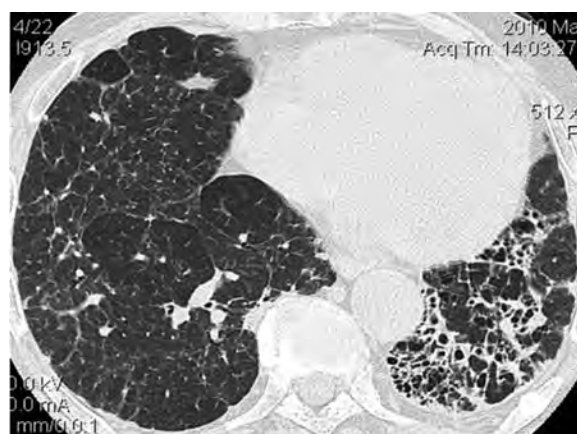


г

Рис. 4. Рецидивирующая ТЭЛА, стимулирующая проявления саркоидоза 2-й стадии (пояснения в тексте)



а



б

Рис. 5. Тракционные бронхоэктазы (пояснения в тексте)

дозе 4-й стадии. На аксиальных высокоразрешающих срезах в легочном электронном окне (**а, б**) в прикорневых отделах верхних и средних легочных полей с обеих сторон и в нижней доле левого легкого выявляется грубая перестройка легочного рисунка с формированием множественных тракционных бронхоэктазов.

Как отмечалось ранее, в общей популяции населения наиболее частыми причинами легочного кровотечения и кровохарканья являются опухолевые процессы. Следует отметить, что только в одном случае среди больных СОД, наблюдавшихся в НИИП, было выявлено кровохарканье на фоне рака легкого. Диа-

гноз был верифицирован с помощью гистологического исследования материала биопсии слизистой бронха при ФБС. Возможно, это связано с низким процентом курильщиков в группе наблюдаемых нами больных (10%) по сравнению со средним значением в общей популяции населения. Известно, что именно среди курильщиков установлен высокий процент развития рака легкого.

У одного больного течение вирусно-бактериальной верхнедолевой пневмонии осложнилось кратковременным кровохарканием (рис. 6).

Больной С., 60 лет. Левосторонняя верхнедолевая вирусно-бактериальная пневмония (рис. 6). Инфильтрация верхней доли левого легкого, являющаяся причиной кровохаркания при саркоидозе 4-й стадии (а, б). На аксиальных высокоразрешающих срезах в легочном электронном окне (б) в прикорневых отделах верхних и средних легочных полей с обеих сторон и в нижней доле левого легкого выявляется грубая перестройка легочного рисунка с формированием множественных тракционных бронхоэктазов.

Рецидивирующее легочное кровотечение было выявлено только у одного больного саркоидозом лег-

ких 4-й стадии, осложненным развитием мицетомы в фиброзной полости (рис. 7).

Больной Г., 54 года. Мицетомы, являющаяся причиной кровохаркания при саркоидозе 4-й стадии (рис. 7). На аксиальных срезах в мягкотканом электронном окне (а) и в условиях высокого разрешения в легочном электронном окне (б) в прикорневых отделах верхних легочных полей с обеих сторон выявляется пневмофиброз тяжистого характера как последствие перенесенного ранее саркоидоза, на фоне которого в S2 справа имеется фиброзная полость, заполненная мягкоткаными массами — КТ-картина мицетомы.

Выводы. Выполнение различных методик компьютерной томографии (МСКТ-ангиография, ВРКТ) и совмещенного КТ- и ОФЭКТ-исследования позволяет установить причину легочного кровотечения у больных СОД, что важно для коррекции плана лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов, В.И. Мультиспиральная компьютерная томография в клиниках медицинского университета / В.И. Амосов, А.А. Сперанская, О.В. Лукина, Е.И. Бобров. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2009. — С. 234.



а

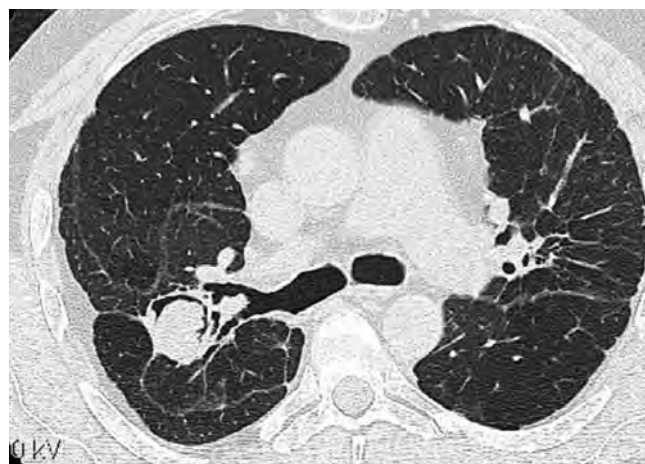


б

Рис. 6. Левосторонняя верхнедолевая вирусно-бактериальная пневмония (пояснения в тексте)



а



б

Рис. 7. Саркоидоз легких 4-й стадии, осложненный развитием мицетомы в фиброзной полости (пояснения в тексте)

2. Амосова, Е.Н. Клиническая кардиология / Е.Н. Амосова. — Киев: Книга-Плюс, 1999. — Т. 1. — С. 345.
3. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учеб. пособие / М. Прокоп, М. Галански. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — Т. 2. — С. 789.
4. Труфанов, Г.Е. Рентгеновская компьютерная томография: руководство для врачей / Г.Е. Труфанов, С.Д. Рудь. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАТ», 2008. — С. 1090.
5. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин. — СПб.: ЭЛБИ, 2003. — С. 543.
6. Cortese G. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage / G. Cortese, R. Nicali, R. Placido [et al.] // La Radiologia Medica. — 2008. — Vol. 113, № 1. — P. 16—28.
7. Cottin, V. Hemorragis alveolaires / V. Cottin, F. Lebargy // Rev. Mal. Respir. — 2006. — Vol. 23. — P. 5828—5830.
8. Hennebicque, A.S. CT findings in severe thoracic / A.S. Hennebicque, H. Nunes, P.Y. Brillet [et al.].

© Г.М. Куклина, В.В. Романов, 2010

УДК 616-002.582-08

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО САРКОИДОЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ

ГАЛИНА МИХАЙЛОВНА КУКЛИНА, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела гранулематозных заболеваний легких, Учреждение Академии медицинских наук, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва (682-27-84)

ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ РОМАНОВ, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела гранулематозных заболеваний легких, Учреждение Академии медицинских наук, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва (682-27-84, e-mail: romanov@internets.ru)

Реферат. Описан случай применения альтернативного метода лечения саркоидоза при невозможности лечения системными стероидами.

Ключевые слова: саркоидоз, альтернативное лечение.

A CASE OF SARCOIDOSIS TREATMENT WITH HELP OF ALTERNATIVE METHODS

G.M. KOUKLINA, V.V. ROMANOV

Abstract. The case of application of an alternative method of sarcoidosis treatment in case of impossibility of treatment with systemic steroids is described.

Key words: sarcoidosis, alternative treatment.

В последнее время выявление саркоидоза стало намного эффективнее благодаря более доступному бронхологическому исследованию в сочетании с чрезбронхолегочной биопсией и видеоторакоскопической биопсией легкого. Развитие получили альтернативные методы лечения саркоидоза. Наиболее часто и эффективно применяется длительное лечение системными глюкокортикостероидами. Однако это лечение имеет много противопоказаний и сопровождается развитием разнообразных побочных проявлений и осложнений. К группе риска повышенного развития осложнений на фоне терапии системными ГКС относятся пациенты с повышенным АД, страдающие сахарным диабетом, хроническим гастритом, язвой желудка и 12-перстной кишки, а также с избыточным весом.

Представляется клинический случай больного саркоидозом с наличием сопутствующих заболеваний (ожирение и гипертоническая болезнь), не позволяющих провести полноценное лечение системными глюкокортикоидами и возможностью эффективного применения альтернативных методов лечения.

В ЦНИИТ РАМН обратилась пациентка И., 1972 года рождения (37 лет) с жалобами на одышку при физической нагрузке, повышение температуры до 37,2°C, ощущение дискомфорта за грудиной. Из анамнеза: пациентка ежегодно проходила ФЛГ, кроме последних 2 лет. Патологии со стороны легких в те годы обнаружено не было. В течение последних 6 мес стала отмечать дискомфорт за грудиной, а также появление и постепенное прогрессирование одышки. На КТ ОГК были выявлены

изменения в легких в виде двустороннего увеличения ВГЛУ и очаговоподобных теней и инфильтрации с обеих сторон. При контрольном рентгенологическом обследовании спонтанной положительной регрессии процесса не отмечено. Объективно состояние при поступлении удовлетворительное, тип телосложения гиперстенический. Вес 135 кг, рост 172 см. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не изменены. В легких дыхание ослабленное везикулярное с обеих сторон, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 78 уд/мин. АД 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Печень +1 см выступает из-под края реберной дуги (увеличена). Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Для верификации диагноза пациентке была проведена бронхоскопия с БАЛ и ЧБЛ. Визуально слизистая всех видимых бронхов умеренно гиперемирована, утолщена, имеет вид «бульжной мостовой». Сосудистая сеть слизистой также изменена: извита и расширена (сосудистые эктазии). Заключение: эндоскопическая картина более характерна для саркоидоза. В материале БАЛ отмечается лимфоцитоз 39%.

Результат анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа: дата — 31.05.2010; альвеолярные макрофаги — 58%; лимфоциты — 39%; нейтрофилы — 3%.

Цитология материала чрезбронхиальной биопсии: на фоне клеток цилиндрического и кубического эпителия обнаружены скопления эпителиоидных и гис-

Таблица 1

Гемограмма

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $10^9/\text{л}$	Лейкоциты, $10^{12}/\text{л}$	Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ, мм/ч
07.07	142	4,98	7,6	7	72	2	14	5	13
21.07	155	5,49	4,0	2	54	3	30	11	10

Таблица 2

Анализ мочи

Дата	Отн. плотн.	Цвет	Прозр.	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лейкоциты	Эритроциты
08.07	1025	Светло-желтый	Полн.	Нет	Нет	1—2 в п/зр	Нет
22.07	1025	Светло-желтый	Полн.	Нет	Нет	4—6 в п/зр	Нет

Таблица 3

Биохимия крови

Дата	Общий белок, г/л	Билирубин, мкмоль/л	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
08.07	71	21	17	23	92	3,51	4,4
20.07	87	21	34	32	—	—	—

Таблица 4

Функция внешнего дыхания

Дата	ЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	МОС ₇₅ , %	МОС ₅₀ , %	МОС ₂₅ , %	РАО ₂ , мм	РА СО ₂ , мм
06.07	97	88	90	64	51	72	38,2
19.07	115	106	110	88	69	73	32,0

тиоцитарных клеток, клетки инородных тел, Пирогова—Лангханса, эпителиоидно-клеточные гранулемы в стадии фиброизирования, участки фиброза, местами лимфоидно-макрофагальная инфильтрация.

Цитология материала браш-биопсии: пласты клеток бронхиального эпителия с участками гиперплазии кубических клеток, местами лимфоидно-макрофагальная инфильтрация. КУМ не найдены.

Гистология материала чрезбронхиальной биопсии: в биоптатах воздушная легочная ткань. Альвеолярные перегородки полнокровны, обильно инфильтрированы лимфоцитами с примесью эозинофилов. В стенках бронхиол и в интерстиции легкого обнаружено множество мелких формирующихся гранул, состоящих из макрофагов и крупных гигантских клеток-симпластов, в цитоплазме некоторых из них имеются мелкие кальцинаты.

В гемограмме обращал на себя внимание палочкоядерный сдвиг до 7% (табл. 1), анализ мочи без патологии (табл. 2), в биохимическом анализе крови — незначительное повышение уровня билирубина до 21 (табл. 3). По данным ФВД снижение проходимости по мелким бронхам (64—51% от должных величин) (табл. 4). На рентгенограмме ОГК от 07.07.2010 г. — резкое увеличение ВГЛУ всех видимых групп. Множество мелких очаговоподобных теней низкой и средней плотности с четкими контурами без тенденции к сливанию на фоне выраженных интерстициальных изменений в обоих легких (рис. 1). ЭКГ — без патологии. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлено увеличение печени на 1 см (по типу умеренно выраженной жировой инфильтрации). УЗ-картина хронического холецистита. Нефроптоз слева.

Исходя из полученных результатов обследования, пациентке был установлен диагноз: саркоидоз внутригрудных лимфоузлов и легких, впервые выявленный, активная фаза. ДН-1, который был гистологически верифицирован, а также сопутствующие заболевания:

ожирение 3-й степени, артериальная гипертензия I, риск 2. НКО.

Учитывая тот факт, что саркоидоз был выявлен впервые, а также наличие двух сопутствующих заболеваний, риск прогрессирования которых вследствие назначения системных ГКС был чрезвычайно высок, от глюкокортикоидов было решено воздержаться. Первым этапом лечения пациентке был проведен курс плазмаферезов в сочетании с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов преднизолоном. Затем был назначен курс лечебного голодания в течение 12 дней (голодание включало в себя только водный режим: негазированная минеральная вода до 2,5 л в сут, душ 2 раза в день и очистительная клизма 2 раза в день) и 12 дней выхода из голода. За время голодания пациентка потеряла 15 кг. На рентгенограмме ОГК (рис. 2) от 19.07.2010 г. значительное уменьшение интерстициальных изменений, числа и размеров очаговоподобных теней и уменьшение ВГЛУ с обеих сторон. Также отмечалась нормализация в данных



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма легких больной И. до начала лечения

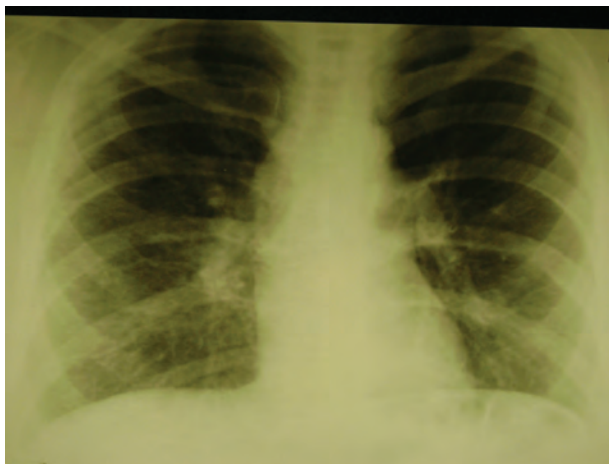


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма легких больной И. после курса экстракорпоральных методов лечения и лечебного голодания

гемограммы, отмечался прирост по данным ФВД. У пациентки значительно уменьшилась одышка, нормализовалась температура, исчезло ощущение дискомфорта за грудиной.

Заключение. Данным примером мы показали возможность применения альтернативных методов лечения у пациентов с впервые выявленным саркоидозом, сопутствующими заболеваниями и невозможностью применения адекватных доз системных ГКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarcoidosis // Eur. Radiol. — 2005. — Vol. 15. — P. 23—30.
2. Kreit, J.W. Hemoptysis / J.W. Kreit // Clinical Respiratory Medicine. — 2004. — Mosby. — P. 249—255.
3. Lachkar, S. Aspergillosis and sarcoidosis / S. Lachkar, S. Dominique, L. Thiberville [et al.] // Rev. Mal. Respir. — 2007. — Vol. 24, № 8. — P. 943—953.
4. Schreiber, J. Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage / J. Schreiber, J. Knolle, R. Kachel, R. Schuck // Pneumologie. — 2006. — Vol. 60, № 6. — P. 347—354.

© Н.В. Макарова, С.Е. Борисов, М.А. Владимирский, Т.Н. Власик, 2010

УДК [616-002.582-002.5+616.24]:612.017.1

АНТИГЕНИНДУЦИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН ГАММА ПРИ САРКОИДОЗЕ, ТУБЕРКУЛЕЗЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА МАКАРОВА, канд. мед. наук, врач-пульмонолог Клиники фтизиопульмонологии Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова Росздрава, Москва (8-495-688-27-78, e-mail: ntyke@mail.ru)

СЕРГЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ БОРИСОВ, докт. мед. наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (8-499-268-50-10, e-mail: barsik@online.ru)

МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ ВЛАДИМИРСКИЙ, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторным отделом НИИ фтизиопульмонологии Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова Росздрава, Москва (8-917-541-62-38)

ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА ВЛАСИК, канд. биол. наук, руководитель лаборатории клеточной инженерии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, Москва (8-495-414-69-54)

Реферат. Исследована концентрация ИФН- γ в образцах крови, полученных от 67 больных саркоидозом, 60 — туберкулезом и 44 — неспецифическими воспалительными заболеваниями легких. Средние значения концентрации (пг/мл) ИФН- γ после 24 ч инкубирования с PPD при туберкулезе ($302,1 \pm 32,6$; 95% ДИ 236,9—367,4) были достоверно выше, чем при саркоидозе ($66,7 \pm 16,8$; 95% ДИ 33,2—100,2). При воздействии ESAT-6 показатели при саркоидозе были минимальны ($9,2 \pm 2,98$; 95% ДИ 3,3—15,2), достоверно отличаясь от таковых при туберкулезе ($92,8 \pm 16,7$; 95% ДИ 59,3—126,3) и НЗВЛ ($95,2 \pm 29,4$; 95% ДИ 35,9—154,4). При пороговой концентрации 70 пг/мл (как при использовании в качестве антигена-индуктора PPD, так и ESAT-6) диагностическая эффективность теста для различения саркоидоза и туберкулеза составила 77,9%, чувствительность — 76,1%, специфичность — 80%. При концентрации ИФН- γ менее 70 пг/мл шансы на наличие у больного саркоидоза выше, чем на наличие туберкулеза в 12,8 раза (95% ДИ 5,1—32,8).

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, неспецифические воспалительные заболевания легких, гамма-интерферон.

ANTIGEN-INDUCED INTERFERON- γ IN SARCOIDOSIS, TUBERCULOSIS AND NON-SPECIFIC INFLAMMATORY LUNG DISEASES

N.V. MAKAROVA, S.E. BORISOV, M.A. VLADIMIRSKIY, T.N. VLASIK

Abstract. The serum concentration of IFN- γ after 24-hours incubation with PPD/ESAT-6 was estimated in patients with sarcoidosis (67), tuberculosis (60) and non-specific lung inflammation (44). The mean concentration (picogram/ml) after PPD-incubation was significantly higher in tuberculosis ($302,1 \pm 32,6$; 95%CI 236,9—367,4) in comparison with sarcoidosis ($66,7 \pm 16,8$; 95%CI 33,2—100,2). After ESAT-6-incubation IFN- γ concentration in sarcoidosis was the lowest ($9,2 \pm 2,98$; 95%CI 3,3—15,2), in comparison with tuberculosis ($92,8 \pm 16,7$; 95%CI 59,3—126,3) and non-specific lung inflammation ($95,2 \pm 29,4$; 95%CI 35,9—154,4). The IFN- γ concentration level 70 picogram/ml (both PPD- and ESAT-6-induced) provides the diagnostic accuracy for sarcoidosis and tuberculosis differentiation 77,9%, sensitivity — 76,1%, specificity — 80%. Odds ratio for sarcoidosis in patients with IFN- γ concentration level less then 70 picogram/ml is 12,8 (95%CI 5,1—32,8).

Key words: sarcoidosis, tuberculosis, non-specific inflammatory lung diseases, γ -interferon.

Введение. Задача дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза достаточно сложна, причем в ряде случаев однозначное заключение о нозологической природе процесса не может дать и гистологическое исследование биоптатов ткани легкого и лимфатических узлов [2, 3]. Сходные жалобы, клинические и рентгенологические проявления затрудняют своевременное распознавание туберкулеза (особенно без бактериовыделения) и неспецифических пневмоний [1].

Новые возможности для дифференциальной диагностики туберкулеза и сходных с ним заболеваний органов дыхания открывает выделение высокоспецифичных антигенов *M. tuberculosis*, в том числе ESAT-6, и создание тест-систем, основанных на определении индуцированного ИФН- γ в сыворотке крови *in vitro* в ответ на стимуляцию антигенами, присутствующими только у *M. tuberculosis complex* [4, 5, 6, 9]. Предполагается, что применение высокоспецифичных антигенов обеспечит исключение ложноположительных и ложноотрицательных результатов, возможных при перекрестных (антиген-антитело) реакциях в кожных туберкулиновых тестах [8]. При этом по-разному оцениваются ситуации выявления латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза [7, 8], особенно в регионах с высокой распространенностью туберкулезной инфекции.

Цель исследования — оценить возможность использования определения концентрации антиген-индуцированного ИФН- γ под воздействием туберкулина (PPD) и ESAT-6 в целях дифференциальной диагностики саркоидоза, туберкулеза и неспецифических воспалительных заболеваний легких среди жителей Российской Федерации, для которой характерно широкое распространение туберкулезной инфекции и относительно высокая заболеваемость туберкулезом.

Материал и методы. Проведено сопоставление клинических и иммунологических проявлений заболеваний легких различного генеза у 171 больного, находившегося в клинике фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова в 2005—2008 гг. Специальный отбор больных не проводили, зачисление в группы осуществляли «сплошным» методом по мере госпитализации больных.

Среди больных преобладали мужчины (93 человека — 54,7%) и лица моложе 40 лет (99 человек — 57,9%). Практически все пациенты были госпитализированы впервые с целью установления диагноза и определения тактики ведения. Всем больным проведены общепринятые клинические, лабораторные, микробиологические, рентгенологические, функциональные исследования, по показаниям — морфологическая верификация диагноза (трансбронхиальная биопсия легких или прескаленная биопсия лимфоузла).

Первую группу составили 67 больных саркоидозом: у 4 (6%) человек был диагностирован саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), у 48 (72%) — саркоидоз ВГЛУ и легких, у 15 (22%) — генерализованный саркоидоз. 60 больных туберкулезом (ТБ) составили вторую группу; из них у 35 (58,3%) человек имел место инфильтративный ТБ, у 9 (15%) — диссеминированный, у 11 (18,3%) — очаговый, у 4 (6,7%) — туберкулемы, а у 1 (1,7%) пациентки диагностирован генерализованный ТБ с поражением легких, почек и маточных труб. В третью группу вошли 44 пациента с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких (НВЗЛ); у 11 (25%) человек диагностирован

хронический обструктивный бронхит, у 24 (54,5%) — неспецифическая пневмония, у 3 (6,8%) — бронхиальная астма инфекционно-аллергического генеза, у 5 (11,4%) — необструктивный бронхит, у 1 (2,3%) пациента — неспецифический пневмосклероз.

Исследовали венозную кровь, которую немедленно после забора (не менее 3,5—4,0 мл) переносили в стерильную пробирку с 0,05 мл (50 ЕД) гепарина и, покачивая, перемешивали. Гепаринизированную кровь вносили по 1 мл в три лунки 24-луночного планшета, маркированные как К (контроль), PPD и ESAT-6, куда соответственно вносили по 10 мкл антигенов PPD (сухой очищенный туберкулин 50000 ТЕ, СГБ НИИ вакцин и сывороток) и ESAT-6. Затем образцы перемешивали при осторожном покачивании. После инкубации при 37°C в течение 20—24 ч из лунок, не перемешивая, извлекали 200—300 мкл плазмы для количественного иммуноферментного анализа (ИФА). Образцы плазмы до постановки ИФА хранили при температуре -20°C сроком до 1 мес. Перед анализом оттаявшие образцы тщательно перемешивали; повторное замораживание и оттаивание образцов не допускалось.

Применяли экспериментальную иммуноферментную тест-систему с использованием двух моноклональных антител. Посадочные моноклональные антитела (5 мкг/мл в карбонат-бикарбонатном буфере pH=9,6) инкубировали при температуре +4°C в течение ночи на 96-луночных полистироловых планшетах фирмы Nunc (США), отмывали 4 раза в 0,05% растворе твин-20; все последующие процедуры отмывки проводили аналогично. Для ИФА использовали два моноклональных антитела к различным детерминантам ИФН- γ : иммобилизованные в лунках планшета и детектирующие антитела, меченные биотином. ИФН- γ , связанный с помощью первых антител в лунках планшета, выявляли с помощью вторых биотин-меченых антител и ферментного конъюгата — стрептавидин-пероксидазы. После остановки реакции стоп-реагентом результаты анализировали с помощью микроридера MR-4 (США). Для определения концентрации ИФН- γ строили калибровочную кривую на основании измерения оптической плотности при 450 нм в лунках стандартного ИФН- γ с двукратным разведением от 280 пг/мл до 8,75 пг/мл. Чувствительность анализа — 10 пкг/мл. Определяли концентрацию ИФН- γ в образцах крови, инкубированных с антигенами PPD и ESAT-6, за вычетом уровня отрицательного контроля (концентрация ИФН- γ в контрольной пробирке без антигенов).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 11,5. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего); показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывали при помощи медианы и диапазона колебаний или интерквартильного размаха; качественные показатели — в долях (процентах). Определены 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) количественных показателей. Статистический межгрупповой анализ данных, не подчиняющихся нормальному распределению, проводили с помощью критерия Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение. Средние значения концентрации ИФН- γ при индукции PPD были наиболее высокими при ТБ и наименьшими при саркоидозе. Несмотря на то что максимальная концентрация PPD-индуцированного ИФН- γ отмечена у больного с НВЗЛ

(1172,4 пг/мл), распределение значений с первой по третью квартиль (25—75% процентиля) показало, что у большей части больных ТБ концентрация PPD-индуцированного ИФН-γ почти в 2 раза выше, чем при НВЗЛ и почти в 6,5 раз выше, чем при саркоидозе. При сравнении концентрации индуцированного ИФН-γ, в связи с далеким от нормального распределением независимых выборок, для определения достоверности использован U-тест по Манну—Уитни. Согласно данному тесту, концентрация PPD-индуцированного ИФН-γ статистически достоверно различалась между всеми тремя группами больных (табл. 1).

При индукции более специфическим антигеном ESAT-6 средние показатели концентрации ИФН-γ были существенно ниже, чем при индукции PPD. Более чем у половины больных саркоидозом индукция ИФН-γ на ESAT-6 отсутствовала. При НВЗЛ у основной части больных (75%) концентрация ESAT-6-индуцированного ИФН-γ не превышала 69 пг/мл. У некоторых больных во всех изучаемых группах выявлены показатели, существенно превышающие средние значения, но взаимосвязи высокой концентрации ESAT-6-индуцированного ИФН-γ и клинико-рентгенологической картины, лабораторных показателей, бактериовыделения не выявлено. Согласно U-тесту по Манну—Уитни, концентрация ESAT-6-индуцированного ИФН-γ достоверно отличалась между больными ТБ и саркоидозом, ТБ и НВЗЛ, а также между саркоидозом и НВЗЛ (табл. 2).

Исследование позволило определить пороговые значения концентрации антигениндуцированного ИФН-γ в сыворотке крови (табл. 3, 4). Оптимальное

соотношение чувствительности и специфичности обеспечивается при пороговой концентрации 70 пг/мл, превышение которой свидетельствует в пользу туберкулезной этиологии легочного процесса (как при использовании в качестве антигена-индуктора PPD, так и ESAT-6).

Диагностическая эффективность принятого критерия в дифференциальной диагностике саркоидоза и ТБ равна 77,9%, чувствительность — 76,1%, а специфичность — 80%. О высокой достоверности результатов свидетельствует критерий χ^2 ($p < 0,001$). При концентрации в плазме индуцированного ИФН-γ менее 70 пг/мл шансы на наличие у больного саркоидоза выше, чем на наличие туберкулеза в 12,8 раза (95% ДИ 5,1—32,8).

Диагностическая эффективность метода при принятом пороговом значении при дифференциальной диагностике ТБ и НВЗЛ равна 66,3%, чувствительность теста составила только 47,7% при удовлетворительной специфичности — 80%. Критерий χ^2 свидетельствует о достоверности результатов ($p < 0,001$). При концентрации в плазме индуцированного ИФН-γ менее 70 пг/мл шансы на наличие у больного НВЗЛ выше, чем на наличие ТБ, в 3,7 раза (95% ДИ 1,4—9,6).

Из обследованных пациентов у 48 (80%) больных туберкулезом концентрация ИФН-γ превысила 70 пг/мл при использовании в качестве антигена-индуктора и PPD и ESAT-6. В то же время данный порог превысила концентрация индуцированного ИФН-γ у 16 (23,9%) пациентов с саркоидозом и у 21 (47,7%) пациента с НВЗЛ.

Концентрация ИФН-γ ниже 70 пг/мл отмечена у 12 (20%) больных туберкулезом, у 51 (76,1%) больного

Таблица 1

Статистические показатели концентрации ИФН-γ при индукции PPD

Заболевание	n	M±m	95%-ный ДИ	Min/max	Процентили 25—75%
Туберкулез ¹	60	302,1±32,6	236,9—367,4	13,8/1069	110—409,5
Саркоидоз ²	67	66,7±16,8	33,2—100,2	0/810	0—68,97
НВЗЛ ³	44	198,2±41,9	113,7—282,7	0/1172,4	4,7—268,5

U-тест по Манну—Уитни	p
1,2	0,001
1,3	<0,0005
2,3	0,002

Таблица 2

Статистические показатели концентрации ИФН-γ при индукции ESAT-6

Заболевание	n	M±m	95%-ный ДИ	Min/max	Процентили 25—75%
Туберкулез ¹	60	92,8±16,7	59,3—126,3	0/517	17,8—86,2
Саркоидоз ²	67	9,2±2,98	3,3—15,2	0/127,6	0—0
НВЗЛ ³	44	95,2±29,4	35,9—154,4	0/910,34	0—69

U-тест по Манну—Уитни	p
1,2	<0,0005
1,3	0,013
2,3	<0,0005

Таблица 3

Диагностические критерии наличия саркоидоза или туберкулеза в зависимости от пороговой величины концентрации ИФН-γ

Показатель	Пороговые величины индуцированного ИФН-γ на оба антигена		
	<50 пг/мл	<70 пг/мл	<100 пг/мл
Число больных	46	51	56
Отношение шансов (OR) [95% ДИ]	14,2 [5,3—39,4]	12,8 [5,1—32,8]	18,4 [6,9—50,2]
Чувствительность [95% ДИ], %	68,7 [60,6—74,7]	76,1 [67,8—82,7]	83,6 [75,5—89,7]
Специфичность [95% ДИ], %	86,7 [77,6—93,1]	80 [70,7—87,3]	78,3 [69,3—85,2]
Диагностическая эффективность, %	77,2	77,9	81,1
Критерий χ^2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Диагностические критерии наличия НВЗЛ или туберкулеза в зависимости от пороговой величины концентрации ИФН-γ

Показатель	Пороговые величины индуцированного ИФН-γ на оба антигена		
	<50 пг/мл	<70 пг/мл	<100 пг/мл
Число больных	15	21	26
Отношение шансов (OR) [95% ДИ]	3,4 [1,2—9,9]	3,7 [1,4—9,6]	5,2 [2,04—13,6]
Чувствительность [95% ДИ], %	34,1 [23,6—42,8]	47,7 [36,1—57,9]	59,1 [47,2—69,3]
Специфичность [95% ДИ], %	86,7 [79—93]	80 [71,5—87,4]	78,3 [69,6—85,8]
Диагностическая эффективность, %	64,4	66,4	70,2
Критерий χ^2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$

саркоидозом, у 23 (52,3%) больных НВЗЛ. Шансы на наличие туберкулеза легких при концентрации антигениндуцированного ИФН-γ более 70 пг/мл выше в 8 раз [95% ДИ 3,6—18,1], чем на наличие нетуберкулезного заболевания. При этом чувствительность метода составляет 80% [95% ДИ 69,6—88,1], а специфичность — 66,7% [95% ДИ 61—71]. Диагностическая эффективность принятого критерия для дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких равна 71,4% (по критерию χ^2 $p < 0,001$).

Из 12 больных туберкулезом с концентрацией индуцированного ИФН-γ ниже 70 пг/мл (как на PPD, так и на ESAT-6) у 7 процесс носил распространенный характер, имелись выраженные признаки интоксикации, распад легочной ткани, бактериовыделение, лейкоцитоз, повышение СОЭ и γ-глобулинов крови. Скорее всего, сниженный выброс ИФН-γ у этих пациентов был связан с перераспределением продуцирующих ИФН-γ Т-лимфоцитов и их преобладанием в зоне воспаления, а не в периферической крови. Кроме того, низкие показатели ИФН-γ могут быть обусловлены истощением иммунной системы у больных с распространенными процессами, массивной гибелью Т-лимфоцитов в ходе защитной реакции организма.

Среди больных саркоидозом только у 2 (3,0%) пациентов концентрация индуцированного ИФН-γ на оба антигена была выше 70 пг/мл. Первый пациент за 4 года до появления диссеминированного процесса в легочной ткани и увеличения ВГЛУ перенес правосторонний экссудативный плеврит, по поводу которого получал антибиотики широкого спектра действия. Нельзя исключить, что плеврит у данного пациента имел специфический генез, и полученные нами результаты отражают имевшую место сенсибилизацию организма микобактериями туберкулеза. У второй пациентки изменения в легочной ткани и увеличение ВГЛУ выявлены в ходе обследования по поводу кожных изменений, первоначально трактуемых как липоидный некробиоз. В дальнейшем был морфологически верифицирован генерализованный саркоидоз с поражением ВГЛУ, легких, бронхов, кожи. У пациентки отсутствовали изменения гемограммы, биохимических и иммунологических показателей; отрицала пациентка и контакт с больными туберкулезом.

Полученные данные позволяют заключить, что определение антигениндуцированного ИФН-γ позволяет эффективно дифференцировать гранулематозные заболевания — саркоидоз и туберкулез, и в меньшей степени — туберкулез и НВЗЛ. Представляется, что данный диагностический метод представляет ценность для клиницистов в сложных дифференциально-диагностических случаях, особенно при отсутствии однозначного морфологического заключения.

Выводы:

1. Определение антигенспецифической индукции ИФН-γ позволяет более эффективно дифференцировать гранулематозные заболевания — саркоидоз и туберкулез, менее эффективно — туберкулез и НВЗЛ.

2. В качестве оптимального диагностического критерия туберкулеза возможно использовать пороговую величину концентрации ИФН-γ более 70 пг/мл в совокупности при инкубации с антигеном-индуктором PPD и антигеном-индуктором ESAT-6.

3. Продукция ИФН-γ клетками периферической крови после 24-часовой инкубации при индукции ESAT-6 меньше почти в 2 раза, чем при индукции PPD.

4. Отсутствие выброса ИФН-γ клетками периферической крови при индукции ESAT-6 у большинства больных с нетуберкулезными процессами в легких может подтверждать высокую специфичность данного антигена в отличие от PPD, когда возможно влияние предшествующей вакцинации и инфицирования нетуберкулезными микобактериями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 5. — С. 177—178.
2. Соловьева, И.П. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни / И.П. Соловьева // Патология. — М.: Медицина, 2002. — С. 106—120.
3. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы / Е.И. Шмелев // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 21 (140). — С. 919—922.
4. Brock, I. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or specific antigens ESAT-6 and CFP-10 / I. Brock, M.E. Munk, A. Kok-Jensen, P. Andersen // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2001. — Vol. 5. — P. 462—467.
5. Ferrand, R.A. Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment / R.A. Ferrand, G.H. Bothamley, A. Whelan [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2005. — Vol. 9 (9). — P. 1034—1039.
6. Mazurek, G.H. Detection of Mycobacterium Tuberculosis Infection by Whole-Blood Interferon-Gamma Release Assay / G.H. Mazurek, P.A. LoBue, C.L. Daley, J. Bernardo [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36 (9). — P. 1207—1208.
7. Mori, T. Specific detection of tuberculosis infection; an interferon-γ based assay using new antigens / T. Mori, M. Sakatani, F. Yamagishi, T.T. Takashima [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 170 (1). — P. 59—64.
8. Pai, M. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part I. Latent tuberculosis / M. Pai, S. Kalantri, K. Dheda // Expert. Rev. Mol. Diag. — 2006. — № 6 (3). — P. 413—422.
9. Pai, M. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? / M. Pai, D. Menzies // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44. — P. 74—77.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ В г. ОМСКЕ

ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ПЕТРОВ, врач-пульмонолог пульмонологического кабинета городского консультативного отделения поликлиники МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.» (+7(3812)74-45-25, +7-960-983-6334, e-mail: dmitrpetrov@bk.ru)

НИКОЛАЙ ВИКТОРОВИЧ ОВСЯННИКОВ, канд. мед. наук, главный пульмонолог г. Омска, заведующий пульмонологическим отделением МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.» (+7(3812)74-45-25, e-mail: niklajjovs@rambler.ru)

СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ МАЖБИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрав», (+7(3812)73-33-37, e-mail: mazserge2003@mail.ru)

АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ КОЧЕТОВ, канд. мед. наук, заведующий патолого-анатомическим отделением МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.» (+7(3812)73-36-30, e-mail: ogkb-1@mail.ru)

Реферат. Проведено простое ретроспективное исследование эпидемиологии саркоидоза и возможностей диспансеризации больных саркоидозом в условиях специализированной пульмонологической службы по материалам историй болезней 227 больных саркоидозом, пролеченных в МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.». Заболеваемость саркоидозом за период с 2003 по 2010 г. выросла в 5 раз: с 4,08 до 18,9 на 100 тыс. населения. Женщины составляли 73%, мужчины — 27%. Средний возраст пациентов — (49,4±12,3) года. I стадия заболевания отмечается у 10,6% пациентов, II стадия — у 75,3%, III стадия — у 9,3%, IV стадия — у 4,8%. Рецидив произошел у 15% больных, причем 1—2 рецидива случились у 13,7% пациентов, 3 и более рецидивов — у 1,3% пациентов. Терапия глюкокортикоидами проведена у всех больных по индивидуальным схемам с учетом темпов регрессии заболевания, также в комплексе проводились и другие методы лечения. Таким образом, морфологическая верификация диагноза, активное диспансерное наблюдение больных саркоидозом в специализированной пульмонологической службе позволяют рационализировать схемы лечения, сократить количество рецидивов заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз, кортикостероиды, диспансеризация, эпидемиология.

SICKNESS RATE AND DISPENSARY EXAMINATION POTENTIAL OF SARCROIDOSIS IN OMSK

D.V. PETROV, N.V. OVSYANNIKOV, S.M. MAZHBIKH, A.M. KOCHETOV

Abstract. A simple retrospective study of epidemiology of sarcoidosis and the clinical examination of patients with sarcoidosis opportunities in pulmonology specialist service based on 227 case histories of patients with sarcoidosis treated in Omsk city Kabanov's clinical hospital № 1. The incidence of sarcoidosis in the period from 2003 to 2010 increased 5-fold, from 4.08 to 18.9 per 100000 population. Women accounted for 73%, men 27%. The mean age 49.4±12.3 years. Stage I disease was noted in 10.6% of patients, II Stage — in 75.3%, III stage, in 9.3%, IV stage — in 4.8%. Relapse occurred in 15% of patients with 1—2 relapses occurring in 13.7% of patients and 3 or more recurrences in 1.3% of patients. Corticosteroids therapy was performed in all patients on individual schemes, taking into account the rate of regression of disease, also other methods of treatment were carried out in the complex. Thus, the morphological verification of diagnosis, clinical examination of patients with active sarcoidosis in pulmonology specialist service can streamline regimens to reduce the number of relapses.

Key words: sarcoidosis, corticosteroids, dispensary examination, epidemiology.

Саркоидоз — это системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, встречающееся у людей обоих полов, преимущественно среднего возраста, с некоторыми расологическими особенностями, характеризующееся преимущественным поражением легких, кожи, глаз, хотя возможны поражения любых других органов и систем. Гранулемы имеют неказеифицирующий характер с присутствием CD₄⁺, гигантских клеток инородных тел и клеток Лангханса, что отражает, по-видимому, поляризацию иммунного ответа по Th1-типу [2, 4, 5, 17].

За прошедшие 100 лет, несмотря на бурное развитие медицинской науки, внедрение молекулярно-биологических методов в реальную клиническую практику не удалось установить этиологию саркоидоза.

Частота заболеваемости саркоидозом колеблется в различных странах в довольно широких пределах — от 0,2 до 64 на 100 тыс. жителей и имеет неуклонную тенденцию к росту.

При этом обращают на себя внимание сравнительно низкие показатели выявления саркоидоза, а также заболеваемости и болезненности им в Испании, Польше, Японии и, наоборот, высокий уровень этих показателей в Англии, Германии, Швеции [2, 21, 22, 23].

В США наблюдается сравнительно высокая пораженность саркоидозом лиц негроидной расы, которая в 3—15 раз выше по сравнению с лицами европеоидной расы [24].

Однако такое явление наблюдается не везде. В Южной Африке и некоторых странах Латинской Америки показатели заболеваемости саркоидозом белого и цветного населения существенно не различаются [17]. Очевидно, сравнительно большая пораженность саркоидозом афроамериканцев, как и иммигрантов из различных стран в Англии, обусловлена не столько этническими особенностями, сколько социально-экономическими, бытовыми, гигиеническими и экологическими условиями.

Заболеваемость саркоидозом в России не высока. А.Е. Рабухин и др. отмечали, что заболеваемость саркоидозом с 1961 до 1971 г. возросла соответственно в Москве с 0,91 до 1,1 на 100 тыс. населения, в Ленинграде — с 2,0 до 2,3 на 100 тыс. населения [11]. Этот рост авторы связывали с улучшением выявляемости при флюорографии и целенаправленными исследованиями. В Челябинской области, по данным противотуберкулезных диспансеров, заболеваемость саркоидозом зависела от природно-географических условий: в горно-лесной зоне — 3,9 на 100 тыс. населения, лесостепной — 2,0 на 100 тыс. населения, в степной — 0,9 на 100 тыс. населения [7]. Заболеваемость саркоидозом в Смоленской области с 1980 до 1995 г. возросла с 1,35 до 2,96 на 100 тыс. населения [16]. Согласно базе данных Воронежской, Калужской, Орловской, Рязанской, Смоленской, Ярославской областей (2162 больных) в 1983—1993 гг. заболеваемость саркоидозом органов дыхания испытывала волнообразные изменения: от 0,2 до 3,2 случаев на 100 тыс. населения [1]. Анализ показателей по Воронежу показал, что заболеваемость туберкулезом органов дыхания с 1990 по 2001 г. возросла с 32,9 до 55,0 на 100 тыс. взрослого населения с наибольшей величиной показателя заболеваемости в 1995 г. (58,9) и 1998 г. (58,8). В то же время заболеваемость саркоидозом снизилась с 4,9 (1991 г.) до 2,0 в 1999 г. За период наблюдения в связи с постепенным накоплением больных VIII группы диспансерного учета распространенность саркоидоза среди взрослого населения возросла с 29,92 до 50,20 на 100 тыс. населения [14].

При ретроспективном анализе дубль-картотек (форма № 030-4/у) противотуберкулезных диспансеров Москвы за 1995—2002 гг. было установлено, что показатель заболеваемости в 1995—1996 гг. составлял 3,3, а в 2000—2001 гг. установился на уровне 4,8 на 100 тыс. взрослого населения. Отмечен рост заболеваемости саркоидозом на 46,2%, среднегодовой темп роста составляет 9,2%. В 2002 г. он уменьшился до 4,1 на 100 тыс. населения. Наблюдаются значительные колебания показателя заболеваемости по округам: от 1,8 до 6,3 на 100 тыс. населения [5, 8].

Согласно данным большинства регионов России, заболеваемость саркоидозом в городах почти в 2 раза выше, чем в селах.

Республика Татарстан демонстрирует великолепную организацию диспансерного наблюдения больных саркоидозом. Активный скрининг, проведенный в республике, выявил 832 пациента с саркоидозом, находившихся на учете в лечебно-профилактических учреждениях Республики Татарстан за период с 1999 по 2002 г. Среди больных преобладали женщины (74,8%), тогда как мужчин было почти в три раза меньше (25,2%). Возраст больных колебался от 16 до 82 лет, но чаще больные были в возрасте от 30 до 50 лет (61,8% от всех выявленных больных), средний возраст составил 40,4 года. Больные из столицы Республики Татарстан составили 561 (67,5%) человек, из сельской местности и рабочих поселков — 99 (11,9%) человек, из городов Республики Татарстан — 172 (20,6%). Также в Татарстане был проведен детальный анализ пациентов по социальному статусу, по вредным привычкам, профессиональной вредности [2].

Таким образом, следует признать, что данные о распространенности саркоидоза среди населения многих стран мира довольно вариабельны. Вместе с тем в

некоторых из них отмечается явное увеличение численности больных. Зависит ли это от действительного роста заболеваемости саркоидозом или от больших масштабов и регулярности рентгенофлюорографических обследований, а также от повышающейся осведомленности врачей различных специальностей об этом заболевании и от усовершенствования методов его распознавания — вопрос остается открытым. Возможно, действуют одновременно все эти факторы.

Более частому выявлению больных саркоидозом за последние десятилетия, несомненно, способствовали массовые рентгенологические обследования.

Рентгенологические методы исследования населения не являются единственными в обнаружении больных саркоидозом. Daniello и Centea [17] в Румынии, James [18] в Лондоне, Mandi и Vezendi (1971) в Венгрии, Siltzbach (1968) в Нью-Йорке, Turiaf и Battesti (1971) в Париже, Wurm (1965) в Германии установили, что таким методом удается выявить лишь от 22 до 48% больных саркоидозом [19]. У остальных больных ставят диагноз саркоидоза при обращении их в лечебные учреждения по поводу различных заболеваний органов дыхания, кожи, глаз, суставов, наружных лимфатических узлов и др.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные о распространенности саркоидоза нельзя признать вполне достоверными, и есть основание полагать, что действительная частота этого заболевания значительно превышает приведенные данные. Что касается данных о возрастном составе больных саркоидозом, то во всех странах мира они довольно одинаковы. Почти повсеместно отмечается сравнительно большая поражаемость саркоидозом людей молодого и среднего возраста (20—49 лет) и меньшая — лиц пожилого возраста и детей.

Во многих странах отмечается увеличение числа заболеваемости саркоидозом на фоне снижающейся заболеваемости туберкулезом. Это связано, вероятно, с тем, что диагностика внутригрудных лимфаденопатий стала более детальной, обязательная биопсия лимфатического узла с последующей гистоморфологией в большинстве случаев позволяет точно поставить диагноз [12]. Это сменило эмпирическую противотуберкулезную терапию у пациентов с увеличением внутригрудных лимфатических узлов, что позволило вычленив часть больных из противотуберкулезных учреждений.

Длительное господство инфекционной теории развития заболевания в России, особенно отношение саркоидоза к туберкулезу в виде VIII диспансерной группы, способствовало количественному учету пациентов, организации динамического наблюдения за ними. И лишь в 2003 г. эти пациенты были сняты с учета в ПТД и отданы в общую лечебную сеть, где участковые терапевты и врачи общей практики не знают алгоритмов ведения таких пациентов, поскольку никогда не работали с такой патологией и знают о саркоидозе слишком мало [16].

В г. Омске в 2005 г. больные саркоидозом стали относиться к специализированной пульмонологической службе на базе пульмонологического отделения МУЗ «ОГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.», где возможно проведение таким пациентам компьютерной томографии, бронхоскопии, видеоторакоскопии с биопсией ВГЛУ, ткани легкого, также в учреждении есть барокамера и возможность проведения плазмафереза. У всех

пациентов проведены биопсии ВГЛУ, у некоторых периферических лимфатических узлов с последующей гистоморфологической верификацией диагноза. Именно с этого периода такие пациенты подверглись более детальному диспансерному учету.

По данным амбулаторных карт диспансерного учета, историй болезни пульмонологического отделения и дневного пульмонологического стационара поликлиники МУЗ «ОГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.», проведен анализ эпидемиологии, особенностей течения заболевания у больных саркоидозом органов дыхания в условиях крупного промышленного города (Омск) за период с 2003 по 2010 г.

Целью данного исследования было обобщение опыта реальной клинической практики за вышеуказанный период.

За последние 7 лет в г. Омске произошел рост диспансерной группы больных саркоидозом практически в 5 раз с 49 до 227 пациентов. Заболеваемость саркоидозом также выросла с 4,08 до 18,9 на 100 тыс. населения.

Выявляемость саркоидоза за эти годы имела волнообразную кривую с пиками в 2004 и 2008 гг. (рис. 1).

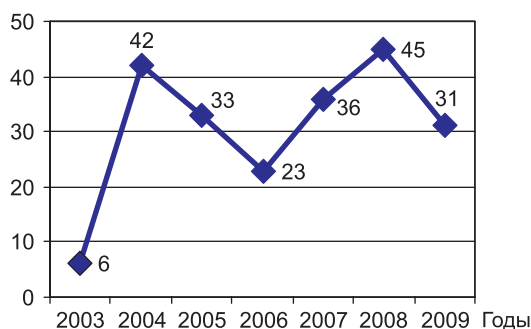


Рис. 1. Количество выявленных больных

Женщины болеют чаще мужчин [166 (73%) женщин и 61 (27%) мужчина]. Возраст пациентов колеблется в пределах 19–83 лет. Возрастные особенности по критериям ВОЗ: молодых людей (до 39 лет) выявлено 53 (23,3%) человека; зрелых (40–59 лет) — 137 (60,3%) пациентов; пожилых (60–79 лет) — 36 (15,8%) больных; людей старческого возраста (80–89 лет) — 1 (0,6%) пациент (рис. 2). Средний возраст пациентов — $(49,4 \pm 12,3)$ года. При этом среди людей работоспособного возраста такая картина: 20–29 лет — 16 (7%) человек; 30–39 лет — 36 (15,9%); 40–49 лет — 38 (16,7%); 50–59 лет — 99 (43,6%); 60–69 лет — 27 (11,9%) человек.

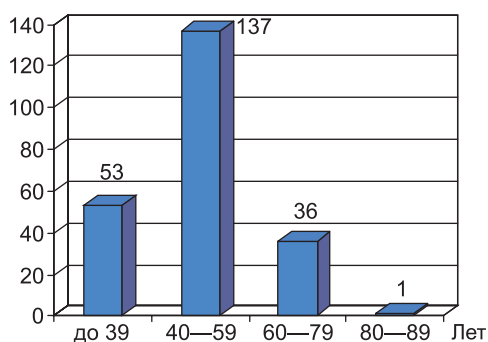


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту (фактический показатель)

У больных саркоидозом органов дыхания без сопутствующих заболеваний основными жалобами были

общая слабость, потливость, непостоянный субфебрилитет, сухой приступообразный кашель, одышка при физической нагрузке.

Классический синдром Лефгрена (внутригрудная аденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) отмечен в 6 (2,6%) случаях. У 22 (9,7%) больных увеличение ВГЛУ сочеталось с отдельными компонентами синдрома: узловатая эритема — у 6, артралгия — у 3, лихорадка — у 7, узловатая эритема и артралгия — у 4, артралгия и лихорадка — у 2 больных. Синдром Хеерфорда не наблюдался ни у одного больного.

При бронхоскопии у всех больных выявлены неспецифические воспалительные изменения в бронхах [23].

При распределении больных саркоидозом по стадиям отмечается следующая картина: I стадия — 24 (10,6%) пациента, II стадия — 171 (75,3%) пациент, III стадия — 21 (9,3%) пациент, IV стадия — 11 (4,8%) пациентов (рис. 3).

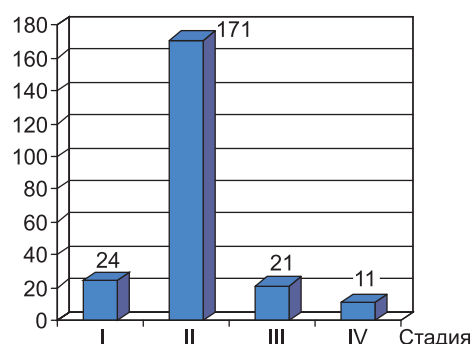


Рис. 3. Распределение пациентов по стадиям саркоидоза (фактический показатель)

Что касается рецидивов заболевания, то рецидив происходил у 36 больных, причем 1–2 рецидива случались у 31 (13,7%) пациента, 3 и более рецидивов — у 5 (1,3%) пациентов.

Терапия кортикостероидными гормонами проведена у всех больных по индивидуальным схемам с учетом темпов регрессии в течение 3–12 мес [20]. Кроме того, использовались делагил, плаквенил, индометацин, диклофенак, нимесулид, тиосульфат натрия, рибоксин, аскорутин, витамины А, С, Е и поливитаминные комплексы, баротерапия, плазмаферез, физиотерапевтическое лечение [11, 21].

Исходя из полученных данных можно отметить, что активное выявление саркоидоза с морфологической верификацией диагноза, динамическое наблюдение таких пациентов и комплексное лечение в условиях специализированной пульмонологической службы с 2005 г. позволяет оптимизировать диагностику, лечение и дальнейшее ведение больных саркоидозом, что дает возможность сократить количество рецидивов заболевания. Имеющиеся рецидивы у 15% пациентов заставляют пересматривать подходы к прогнозированию течения заболевания, разрабатывать молекулярно-генетические прогностические критерии для таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов, С.Е. Генерализованный саркоидоз: проблемы диагностики и лечения / С.Е. Борисов [и др.] // 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. — М., 2002. — С. 254.

2. Визель, А.А. — URL: <http://www.sarcoidosis.by.ru>
3. Визель, А.А. Сопоставление больных саркоидозом с благоприятным и рецидивирующим течением / А.А. Визель [и др.] // Болезни органов дыхания. — 2005. — Т. 1, № 2. — С. 3.
4. Гармаш, Ю.Ю. Выявление, заболеваемость, распространенность саркоидоза среди населения Москвы / Ю.Ю. Гармаш, В.П. Колосовская // Материалы VII Российского съезда фтизиатров. — 2003.
5. Коваленко, В.Л. Саркоидоз. Клинико-патологоанатомические, патогенетические и танатологические аспекты / В.Л. Коваленко, И.В. Еловских // Известия Челябинского научного центра. — 2002. — Вып. 2 (11). — С. 107—111.
6. Колосовская, В.П. Опыт организации диспансерного наблюдения больных саркоидозом в Москве / В.П. Колосовская, Н.В. Адамович // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 7—9.
7. Купавцева, Е.А. Изменения бронхов при саркоидозе органов дыхания / Е.А. Купавцева, Б.М. Малиев, Л.Д. Гунтупова, А.Б. Доржиев // Туберкулез сегодня: материалы VII российского съезда фтизиатров. — М.: Изд-во БИНОМ, 2003. — С. 344.
8. Озерова, Л.В. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Л.В. Озерова, Н.П. Рыбакова, Л.П. Михеева // Проблемы туберкулеза. — 1998. — № 3. — С. 24—27.
9. Рабухин, А.Е. Саркоидоз / А.Е. Рабухин, М.Н. Доброхотова, Н.С. Тонитрова. — М., 1975.
10. Романов, В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом / В.В. Романов // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 3. — С. 45—49.
11. Самцов, А.В. Саркоидоз / А.В. Самцов, М.М. Илькович, Н.С. Потекаев. — СПб.: Невский диалект, 2001. — 158 с.
12. Сигал, Е.И. Хирургическая диагностика саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов / Е.И. Сигал, Р.Г. Хамидуллин // Клиника, диагностика и лечение новообразований легких, средостения и плевры: материалы IX Респ. онкол. конф. — Казань, 2002. — С. 112—14.
13. Тюхтин, Н.С. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Н.С. Тюхтин, М.Ф. Ушакова, Н.А. Стогова, Л.Н. Гришаева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2002. — № 10. — С. 14—18.
14. Чистякова, Н.Г. Саркоидоз в Смоленской области / Н.Г. Чистякова, В.Д. Ломаченков // Проблемы туберкулеза. — 1995. — № 1. — С. 58.
15. Шмелев, Е.И. Саркоидоз / Е.И. Шмелев // Атмосфера: пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2 (13). — С. 3—10.
16. Приказ министра здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
17. Hal, G.L. The epidemiology of sarcoidosis / G.L. Hal [et al.] // Postgrad. Med. J. — 1969. — № 45 (522). — P. 241—250.
18. Daniello, C. Pruritic Maculopapular Skin Lesions in Sarcoidosis: An Unusual Clinical Presentation Fong and Sharma / C. Daniello // Arch. Dermatol. — 1975. — Vol. 111. — P. 362—364.
19. Hosoda, Y. Global epidemiology of sarcoidosis: What Story Do Prevalence and Incidence Tell Us? / Y. Hosoda [et al.] // Clinics in Chest Medicine. — 1997. — Vol. 18, issue 4. — P. 681—694.
20. Gruttersand, J.C. Corticosteroid treatment in sarcoidosis / J.C. Gruttersand, M.M. VandenBosch // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P. 627—636.
21. Morimoto, T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan / T. Morimoto [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 372—379.
22. Nunes, H. Sarcoidosis / H. Nunes [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2007. — Vol. 2. — P. 46.
23. Tournoy, K.G. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnose thoracic sarcoidosis / K.G. Tournoy [et al.] // Eur. Respir. J. — 2010. — Vol. 35. — P. 1329—1335.
24. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis // American Respiratory Critical Care Medicine. — 1999. — Vol. 160. — P. 736—755.

© Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, И.А. Попова, С.Б. Бoleвич, 2010

УДК 616.24-002.17:616-018.74

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕДИАТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА ПОПОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии и профболезней Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
(+7 916-121-19-77, +7 499-248-57-05, e-mail: ela12@yandex.ru)

АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ ПОНОМАРЕВ, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
(+7 499-622-95-50, e-mail: abponom@mmascience.ru)

ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА ПОПОВА, канд. мед. наук, кафедра терапии и профболезней Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
(+7 903-757-08-76, e-mail: pia101@rambler.ru)

СЕРГЕЙ БОРИСОВИЧ БОЛЕВИЧ, докт. мед. наук, зав. кафедрой патологии человека ФППОВ Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
(+7 499-622-95-50, e-mail: bolevich2011@yandex.ru)

Реферат. У 96 больных с различными клиническими формами ИБЛ на разных стадиях течения изучено содержание в крови маркеров дисфункции эндотелия и неонангиогенеза — эндотелина-1 (ЕТ-1), фактора роста эндотелиального происхождения (VEGF), проведено сопоставление выявленных изменений с клинико-морфологическими проявлениями болезни. Установлено, что независимо от клинической формы ИБЛ имеется корреляция между выраженностью дисфункции эндотелия и распространенностью фиброза легких, степенью ремоделирования сосудов малого круга кровообращения и тяжестью легочной гипертензии. Выявлена достоверная взаимосвязь уровня ЕТ-1 в крови с интенсивностью неонангиогенеза в легких и экспрессией VEGF эндотелием новообразованных сосудов. Показано, что по характеру изменений уровня изученных биомаркеров можно судить об активности ИБЛ. У больных саркоидозом легких хронического течения без выраженных фиброзных изменений и «сотового легкого» увеличение уровня VEGF в сыворотке крови указывает на высокую вероятность присоединения внелегочных проявлений. Полученные данные

могут быть использованы для уточнения активности, прогноза ИБЛ и риска присоединения внелегочных проявлений саркоидоза.

Ключевые слова: интерстициальные болезни легких, саркоидоз, факторы роста эндотелиального происхождения, эндотелин-1.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION PATTERNS IN PROGRESSION OF INTERSTITIAL PULMONARY DISEASES

E.N. POPOVA, A.B. PONOMAREV, I.A. POPOVA, S.B. BOLEVICH

Abstract. Endothelium derived factors and neoangiogenesis (ET-1, VEGF) were evaluated in 96 patients with interstitial pulmonary diseases. Morphometry of inflammation, fibrosis, angioneogenesis in lung tissue were performed. The comparisons between ET-1, VEGF levels and clinical course, HRCT scans, histology patterns showed correlations between endothelial dysfunction, HRCT fibrosis, honeycombing, morphological patterns of angiogenesis. All parameters correlated with activity and survival period of diseases. Elevation of ET-1 correlated with extrapulmonary localizations in sarcoidosis. Alterations in the endothelium derived factors and neoangiogenesis system may contribute to the pathogenesis of interstitial pulmonary diseases. The results of our study can be considered predictive of progressive course and complications in interstitial pulmonary diseases and organs involvements in sarcoidosis.

Key words: interstitial pulmonary diseases, sarcoidosis, endothelium derived factors, endothelin 1.

Среди различных проблем клинической пульмонологии интерстициальные болезни легких (ИБЛ) продолжают привлекать к себе пристальное внимание исследователей из-за неуклонного роста числа заболевших, трудностей диагностики и лечения. Особенно неблагоприятными с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз являются осложнения ИБЛ, обусловленные прогрессирующим фиброзом в интерстиции легких, — дыхательная недостаточность и легочная гипертензия (ЛГ) с формированием хронического легочного сердца [1, 25].

В экспериментальных и отдельных клинических исследованиях продемонстрировано, что одним из ключевых звеньев патогенеза пневмофиброза, общим для разных форм ИБЛ (ИФА, ФА в рамках системных заболеваний, саркоидоз легких), является дисфункция эндотелия, возникающая в ответ на действие повреждающих факторов: гипоксии, свободных радикалов кислорода, эндотоксинов, провоспалительных цитокинов и факторов роста, иммунных комплексов и др.

Как и в других органах, нарушения функциональной активности эндотелия и гемостаза стимулируют ремоделирование сосудистого русла легких, в том числе посредством ангиогенеза. Нарушение функции эндотелия приводит к локальному высвобождению широкого спектра медиаторов, влияющих на тонус и проницаемость сосудов, процессы гемостаза, адгезии и миграции клеток воспаления, пролиферации фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Показано, что клеточные взаимодействия, связанные с сосудистым ремоделированием, включают деградацию базальной мембраны, миграцию эндотелиальных клеток, их созревание, пролиферацию в направлении ангиогенного стимула, организацию эндотелиальных клеток в капиллярные трубочки [3, 12, 13]. В результате в сосудах малого круга кровообращения *in situ* запускается тромботический процесс, приводящий к затруднению кровотока в них, что способствует возникновению и усугублению легочной гипертензии [2, 15]. Вместе с тем вклад медиаторов ангиогенеза и их взаимосвязь с клиническими и морфологическими параметрами прогрессирования на различных стадиях интерстициальных болезней легких остается неуточненным.

Остается до конца не ясной взаимосвязь продукции эндотелина -1 (ET-1) и фактора роста эндотелиального происхождения (VEGF) с особенностями клинических и

рентгеноморфологических проявлений ИБЛ на разных стадиях их течения. Уточнение этих закономерностей представляется особенно актуальным, так как позволит раскрыть некоторые общие закономерности прогрессирования ИБЛ, определить новые подходы к диагностике обострений (активности), оценке прогноза и обоснованию новых терапевтических стратегий, направленных на увеличение продолжительности активной жизни больных.

Цель исследования — оценить клиническое значение маркеров дисфункции эндотелия и неоангиогенеза при интерстициальных болезнях легких.

Материал и методы. В обследование включено 96 пациентов с различными формами интерстициальных болезней легких: идиопатическим фиброзирующим альвеолитом — 22 (22,9%) человека, саркоидозом — 62 (64,6%) и фиброзирующим альвеолитом в рамках системных заболеваний — 12 (12,5%). Возраст больных варьировал от 26 до 80 лет и в среднем составил $(53,5 \pm 1,22)$ года.

В исследование не включались курильщики, больные с бронхолегочными инфекциями, онкологическими заболеваниями, врожденными и приобретенными пороками сердца, а также лица, работающие в условиях повышенных предельно допустимых концентраций вредных веществ. Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей без патологии легких и системных заболеваний. Средний возраст в контрольной группе составил $(34,3 \pm 1,3)$ года.

Интерстициальные болезни легких диагностировали на основании клинико-лабораторных, рентгенологических данных, а также результатов морфологического исследования биопсии легкого. Среди 96 обследованных диагноз подтвержден морфологически у 60 пациентов: у 19 (31,6%) — методом открытой биопсии легкого, у 29 (48,4%) — торакоскопической биопсией легкого, у 12 (20%) проводилась трансбронхиальная биопсия.

Всем больным проводилось общепринятое обследование, включавшее сбор жалоб, физический осмотр, общеклинические, биохимические, коагулологические и иммунологические исследования крови, проведение ЭКГ, спирографии, мультиспиральной компьютерной томографии легких и эхокардиографии.

Определение степени выраженности одышки проводили с использованием шкалы Борга. Толерантность к физическим нагрузкам оценивали с помощью пробы с

6-минутной ходьбой, которую проводили всем пациентам в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества.

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) исследовались показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), вычислялся индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), которые выражались в процентах от должных величин.

Мультиспиральная компьютерная томография выполнялась на компьютерном томографе Asteion 4 (Toshiba, Япония) с режимами реконструкции для улучшения визуализации интерстициальных структур в легких. При исследовании оценивали активность интерстициальных болезней легких, степень легочного фиброза, измеряли диаметр легочной артерии.

На основании компьютерно-томографических изменений всех пациентов разделили на две группы:

Группу I (ранняя стадия интерстициальных болезней легких) (n=54) составили пациенты с внутригрудной лимфаденопатией, очаговыми и инфильтративными изменениями, феноменом «матового стекла» и утолщением междольковых перегородок, занимающих в совокупности не более 25% площади легкого.

Группу II (поздняя стадия интерстициальных болезней легких) (n=42) составили больные, которые имели выраженные изменения в интерстиции, занимающие более 25% площади легкого и «сотовые» структуры в совокупности с вышеперечисленными изменениями.

Для определения выраженности фиброза легких у пациентов обеих групп использовали полуколичественную систему оценки по 5-балльной шкале: 1 балл — наличие утолщений междольковых и межальвеолярных перегородок, при этом отсутствуют признаки «сотового легкого»; 2 балла — интерстициальный фиброз и «сотовое легкое» составляют менее 25%; 3 балла — изменения составляют 26—50%; 4 балла — изменения составляют 51—75%; 5 баллов — изменения составляют 76—100% площади легкого.

Для анализа компьютерно-томографической картины больные с саркоидозом были распределены на 4 группы в соответствии со стадиями рентгенологической классификации внутригрудного саркоидоза: I группа (двусторонняя лимфаденопатия средостения) — 18 (29%) человек, II группа (двусторонняя лимфаденопатия средостения в сочетании с инфильтрацией легочной ткани) — 22 (35,5%), III группа (инфильтрация легочной ткани без лимфаденопатии средостения) — 5 (8,1%), IV группа (легочный фиброз) — 17 (27,4%).

Состояние сосудов малого круга кровообращения оценивали при помощи трансторакальной эхокардиографии с доплерографией на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). Определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Наличие легочной гипертензии определяли при СДЛА больше 30 мм рт.ст. в покое.

Помимо стандартного общеклинического обследования проводили изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза методом иммуноферментного анализа: уровень VEGF определяли при помощи тест-набора R&D Systems Immunoassay kit (США), величину концентрации ET-1 в плазме крови — при помощи набора Assay Designs (США).

Для изучения ангиогенеза проводили иммуногистохимическое исследование ткани легкого с исполь-

зованием антител к VEGF («DakoCytomation», Дания). Выборка составила 36 больных интерстициальными болезнями легких (18 пациентов имели морфологическую картину обычной интерстициальной пневмонии и 18 пациентов — саркоидоз).

Выраженность ангиогенеза рассчитывали по средней плотности новообразованных сосудов на единицу площади, эндотелий которых экспрессирует VEGF. У больных саркоидозом оценивали интенсивность экспрессии VEGF клетками гранулем в легких.

Результаты иммуногистохимического исследования оценивали полуколичественно по 3-балльной шкале: 0 баллов — экспрессия отсутствует, 1 балл — слабое окрашивание, 2 балла — умеренное окрашивание, 3 балла — интенсивное окрашивание.

Морфометрическое исследование выполняли на срезах, окрашенных по методу Пикро—Маллори, о remodelировании сосудов малого круга кровообращения судили по толщине их стенок.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением пакета программы SPSS, версия 11,5. При описании данных обследования больных рассчитывали средние показатели и стандартное квадратичное отклонение. При сравнении средних величин признаков, имеющих отличное от нормального распределение, использовали непараметрические методы (критерий Mann—Whitney). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Концентрации VEGF и ET-1 у всех больных ИБЛ в крови были достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Отмечено, что в группе II концентрации VEGF и ET-1 достоверно превышали таковые в группе I ($p = 0,001$, $p = 0,02$) (таблица). Различий по уровню этих медиаторов у больных в зависимости от нозологической принадлежности получено не было.

Уровень VEGF и ET-1 в крови больных ИБЛ

Параметры	Группа I (n=53)	Группа II (n=43)	Контроль
VEGF, пг/мл	211,0* (88,5—330,8)	405,2 (240,9—611,6)	53,9 (38,1—71,2)
ET-1, пг/мл	2,8** (2,2—4,2)	3,95 (2,9—6,15)	1,48 (1,22—1,86)

* $p = 0,001$, ** $p = 0,02$ по сравнению с группой II.

Выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF, ET-1 и степенью фиброза легких, оцененной с помощью МСКТ (соответственно $r = 0,31$, $p = 0,004$ и $r = 0,37$, $p = 0,003$). Полученные нами результаты подтверждаются экспериментальными данными других авторов [7, 10] и свидетельствуют об участии VEGF и ET-1 в развитии фиброза легких.

На поздней стадии ИБЛ у 13 больных с резко выраженными фиброзными изменениями, занимающими, по данным МСКТ, более 50% площади легкого, в отличие от остальных 30 больных этой группы с менее выраженным фиброзом выявлено снижение уровня VEGF в сыворотке крови [301,7 (190,4—322,3) пг/мл против 399,7 (298,5—526,3) пг/мл, $p = 0,024$] и одновременное повышение уровня ET-1 в плазме крови [6,8 (5,6—8,1) пг/мл против 5,0 (3,9—6,8) пг/мл, $p = 0,004$].

У всех больных ИБЛ уровень VEGF и ET-1 отрицательно коррелировал с ФЖЕЛ, отражающей степень

дыхательной недостаточности ($r=-0,39$, $p=0,001$ и $r=-0,37$, $p=0,001$).

При сравнении уровня медиаторов в крови больных на различных стадиях течения ИБЛ в зависимости от наличия ЛГ было установлено, что в группе I только концентрация ET-1 была достоверно выше у больных с наличием ЛГ, чем у больных без повышения давления в малом круге кровообращения ($p=0,01$). Полученные результаты могут указывать на то, что при отсутствии выраженных фиброзных изменений легких на ранней стадии ИБЛ в генезе ЛГ преобладает вазоконстрикторный механизм. На поздней стадии ИБЛ в формировании ЛГ, по-видимому, большее значение имеет усиление ремоделирования сосудов малого круга кровообращения, что подтверждается обнаруженным в группе II высоким уровнем VEGF в крови больных с ЛГ по сравнению с больными без нее ($p=0,001$) (рис. 1).

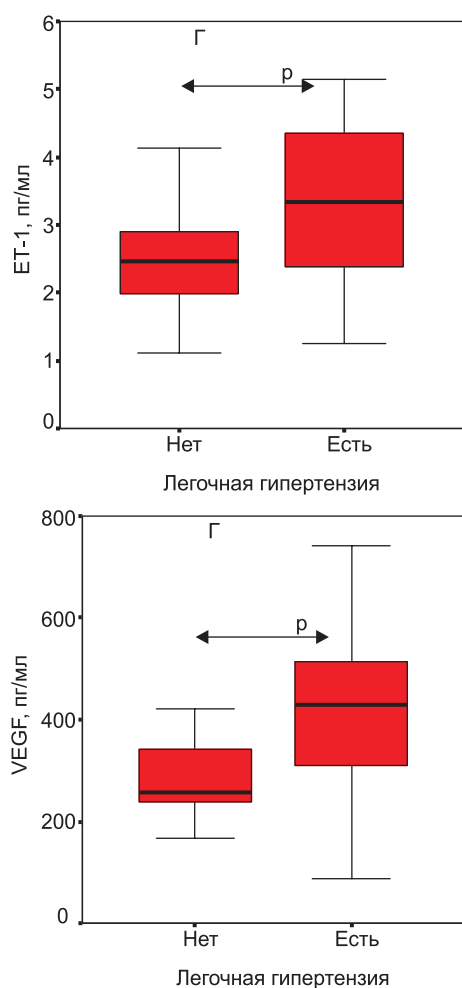


Рис. 1. Уровень ET-1 и VEGF в крови у больных ИБЛ ($n=96$) в зависимости от наличия легочной гипертензии

У всех больных с легочной гипертензией уровень ET-1 в плазме крови положительно коррелировал с величиной СДЛА ($r=0,34$, $p=0,016$).

Между уровнями VEGF и ET-1 в крови выявлена положительная корреляция ($r=0,34$, $p=0,001$), что согласуется с экспериментальными данными об усилении продукции ET-1 под влиянием VEGF в культуре клеток [15].

Выявлены особенности изменения содержания VEGF в сыворотке крови у больных саркоидозом. Уровень VEGF был выше у 33 пациентов, имеющих

признаки интерстициального фиброза и «сотовых структур», оцененных при помощи МСКТ, по сравнению с 29 больными без этих изменений [378,5 (195,8—607,4) против 211,0 (111,6—326,8) пг/мл, $p=0,013$].

У 41 больного саркоидозом без выраженного интерстициального фиброза и «сотового легкого» выявлена положительная взаимосвязь ($r=0,45$, $p=0,02$) между сывороточным уровнем VEGF и распространенностью очаговых и инфильтративных изменений в легких, оцениваемой при МСКТ, что может косвенно указывать на участие этого медиатора в прогрессировании гранулематоза. Кроме того, сравнивая уровни VEGF у этих больных в зависимости от наличия внелегочных проявлений при саркоидозе, обнаружено, что у 15 пациентов с внелегочными проявлениями концентрация VEGF была выше, чем у 26 больных с вовлечением в патологический процесс только легких и ВГЛУ [271,2 (147,6—411,7) пг/мл против 130,4 (61,3—246,4) пг/мл соответственно $p=0,035$] (рис. 2).

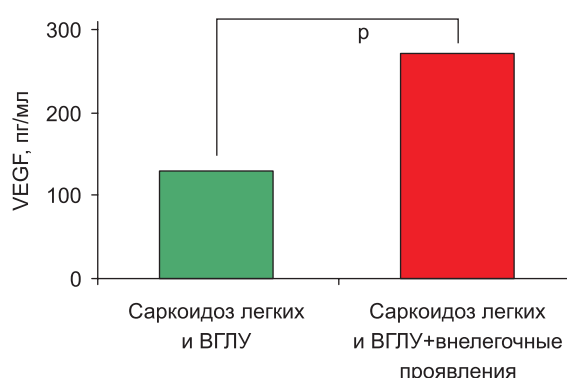


Рис. 2. Уровень VEGF в крови больных саркоидозом легких хронического течения ($n=41$) в зависимости от наличия внелегочных проявлений

На основании компьютерно-томографического и морфологического исследования в целом у 28% больных была выявлена активность ИБЛ, частота ее обнаружения в группе I была выше, чем в группе II (32% против 23% соответственно). При наличии признаков активности ИБЛ, по данным лучевых и морфологических методов исследования (симптом «матового стекла» при МСКТ, выраженность процессов экссудации и воспалительной клеточной инфильтрации при морфологическом исследовании), уровень VEGF и ET-1 в крови был достоверно выше, чем у больных без признаков активности. Это подтверждает возможность использования изученных показателей в качестве маркеров активности (обострения) ИБЛ.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular derived growth factor) — гомодимерный белок, относится к сильным активаторам ангиогенеза, проявляет митогенную активность в отношении эндотелия. Активируя выработку вазодилаторов (оксид азота и простациклин), он вызывает расширение сосудов и повышает их проницаемость. VEGF может индуцировать увеличение экспрессии протеиназ и рецепторов, играющих важную роль в клеточной инвазии и перестройке тканей [9, 12, 24]. VEGF предотвращает апоптоз эндотелиоцитов, являясь фактором их выживания [14, 23].

Эндотелин-1 (ET-1) — полипептид, сильный вазоконстриктор, обладающий прямыми (усиливает пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов) и опосредованными [вызывает вы-

свобождеие ангиогенных цитокинов (интерлейкин-8, хемокины и VEGF) ангиогенными свойствами. Кроме того, ET-1 стимулирует пролиферацию и миграцию фибробластов, синтез ими проколлагена [3, 16].

Появляется все больше данных об участии этих медиаторов в развитии легочной гипертензии. При первичной легочной гипертензии и обусловленной заболеваниями сердца отмечалось повышение концентрации ET-1 в плазме крови и ткани легкого [6]. Уровни ET-1 коррелировали с тяжестью ЛГ и прогнозом [10]. Повышение экспрессии VEGF в плексиформных повреждениях выявлено у пациентов с первичной легочной гипертензией и обусловленной врожденными пороками сердца, циррозом печени и склеродермией [19, 21]. Содержание данных медиаторов, а также экспрессия связанных с ними генов повышались при различных вариантах идиопатических интерстициальных пневмоний [9, 17].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что увеличение концентрации VEGF и ET-1 происходит по мере снижения форсированной жизненной емкости легких, которая отражает степень дыхательной недостаточности. Гипоксия выступает в качестве сильного индуктора для синтеза VEGF и ET-1 при интерстициальных болезнях легких [21]. Установлено усиление секреции VEGF и ET-1 под влиянием цитокинов (интерлейкины-1 β , 2, 6, фактор некроза опухолей α и др.) и факторов роста (трансформирующий фактор роста β , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и др.), регулирующих воспаление и фиброз при интерстициальных болезнях легких [4, 12, 24].

Подтверждением того, что ангиогенез способствует прогрессированию пневмосклероза, является увеличенная плотность капилляров легкого и повышенная экспрессия VEGF, выявленная нами иммуногистохимически у пациентов на поздней стадии интерстициальных болезней легких, а также положительная корреляция между выраженностью ангиогенеза и степенью фиброза по данным компьютерной томографии.

Выявлено также повышение экспрессии VEGF в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов мелкого калибра, которые играют основную роль в регуляции тонуса сосудов малого круга кровообращения. Корреляция уровня VEGF и ET-1 с толщиной стенки сосудов подтверждает их потенциальную роль в ремоделировании, что приводит к развитию и прогрессированию легочной гипертензии. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, и прежде всего, экспериментальных, показавших усиление экспрессии VEGF в эндотелии и гладкомышечных клетках ремоделированных сосудов с легочной гипертензией [26].

Обнаруженная зависимость между концентрациями VEGF, ET-1 и наличием активности при интерстициальных болезнях легких может быть обусловлена их участием в иммунном воспалении, так как известно, что ET-1 индуцирует продукцию моноцитами провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, 6, 8, фактор некроза опухолей α), а VEGF усиливает проницаемость сосудов и стимулирует хемотаксис макрофагов [23].

На основании изучения содержания VEGF у больных саркоидозом в зависимости от распространения гранулематозных изменений, по данным компьютерной томографии, можно констатировать участие этого медиатора в прогрессировании не только фиброза, но и гранулематоза. Выявленная нами экспрессия VEGF в альвеолярных макрофагах, саркоидных гранулемах

с большой вероятностью позволяет говорить об его участии в патогенезе этого заболевания. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, показавших, что наиболее выраженная экспрессия VEGF отмечалась в богатых эпителиоидными клетками без фиброза [3, 22].

Выявленное повышение уровня VEGF у пациентов с внелегочными проявлениями саркоидоза подтверждает его участие в прогрессировании заболевания путем вовлечения в гранулематозный процесс органов-мишеней и отражает развитие внелегочных проявлений саркоидоза.

Заключение. На основании всего вышеизложенного мы считаем, что VEGF и ET-1 как маркеры эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза вносят важный вклад в процессы прогрессирования интерстициальных болезней легких. Они могут быть использованы в качестве диагностических критериев при определении активности заболевания, риска развития легочной гипертензии, а при саркоидозе еще и указывать на наличие внелегочных проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / Е.А. Коган, Б.М. Корнев, Е.Н. Попова [и др.]; под ред. Н.А. Мухина. — М.: Литера, 2007. — 432 с.
2. Корнев, Б.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / Б.М. Корнев, Е.Н. Попова, В.В. Краева, В.И. Осипенко // Врач. — 2001. — № 11. — С. 24—27.
3. Abraham, D. Role of endothelin in lung fibrosis / D. Abraham // Eur. Respir. Rev. — 2008. — № 17. — P. 145—150.
4. ATS statement: guidelines for the six minute walk test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 111—117.
5. Bourke, S.J. Interstitial lung disease: progress and problems / S.J. Bourke // Postgrad. Med. J. — 2006. — Vol. 82. — P. 494—499.
6. Chan, S.Y. Pathogenic Mechanisms of Pulmonary Arterial Hypertension / S.Y. Chan, J. Loscalzo // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2008. — Vol. 44 (1). — P. 14—30.
7. Chaudhary, N.I. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis / N.I. Chaudhary, G.J. Roth, F. Hilberg [et al.] // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 976—985.
8. Farkas, L. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats / L. Farkas, D. Farkas, K. Ask [et al.] // J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 119 (5). — P. 1298—1311.
9. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress / N. Ferrara // Endocrine Reviews. — 2004. — Vol. 25 (4). — P. 581—611.
10. Hamada, N. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice / N. Hamada, K. Kuwano, M. Yamada [et al.] // J. Immunol. — 2005. — Vol. 175. — P. 1224—123.
11. Horowitz, J.C. Idiopathic pulmonary fibrosis: new concepts in pathogenesis and implications for drug therapy / J.C. Horowitz, V.J. Thannickal // Treat. Respir. Med. — 2006. — Vol. 5 (5). — P. 325—342.
12. Keane, M.P. Endothelin, Angiogenesis and pulmonary fibrosis / M.P. Keane, J.A. Belperio, R.M. Strieter; eds. M. Clozel, L.J. Rubin // The Endothelin System in Cardiopulmonary Diseases. — Reinhardt Druck Basel, 2004. — P. 73—79.
13. Kim, R. Review: Therapies for interstitial lung disease: past, present and future / R. Kim, K.C. Meyer // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2008. — Vol. 2. — P. 319—338.
14. Lappi-Blanco, E. VEGF and bFGF are highly expressed in intraluminal fibromyxoid lesions in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / E. Lappi-Blanco, Y. Soini, V. Kinnula, P. Paakko // J. Pathol. — 2002. — Vol. 196 (2). — P. 220—227.
15. Mata-Greenwood, E. Expression of VEGF and its receptors Flt-1 and Flk-1/KDR is altered in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension / E. Mata-Greenwood,

- B. Meyrick, S.J. Soifer [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2003. — Vol. 285 (1). — P. L222—L231.
16. *Montani, D.* Endothelin-1/Endothelin-3 Ratio. A Potential Prognostic Factor of Pulmonary Arterial Hypertension / D. Montani, R. Souza, C. Binkert [et al.] // *Chest.* — 2007. — Vol. 131. — P. 101—108.
 17. *Nakayama, S.* Comparison of BALF concentrations of ENA-78 and IP10 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia / S. Nakayama, H. Mukae, H. Ishii [et al.] // *Respir. Med.* — 2005. — Vol. 99. — P. 1145—1151.
 18. *Renzoni, E.A.* Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis / E.A. Renzoni, D.A. Walsh, M. Salmon [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 438—443.
 19. *Rubens, C.* Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension / C. Rubens, R. Ewert, M. Halank [et al.] // *Chest.* — 2001. — Vol. 120. — P. 1562—1569.
 20. *Simler, N.R.* Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia / N.R. Simler, P.E. Brenchley, A.W. Horrocks [et al.] // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59. — P. 581—585.
 21. *Stenmark, K.R.* Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling. Cellular and Molecular Mechanisms / K.R. Stenmark, K.A. Fagan, M.G. Frid // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 99. — P. 675—691.
 22. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension // *European Heart Journal.* — 2004. — Vol. 25. — P. 2243—2278.
 23. *Voelkel, N.F.* Vascular endothelial growth factor in the lung / N.F. Voelkel, R.W. Vandivier, R.M. Tuber // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. L209 — L221.
 24. *Walsh, D.A.* Pathophysiological mechanisms of angiogenesis / D.A. Walsh // *Adv. Clin. Chem.* — 2007. — Vol. 44. — P. 187—221.
 25. *Wells, U.* Interstitial lung disease guideline / U. Wells, N. Hirani // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63, suppl. 5. — P. v1—v58.
 26. *Wendel, M.* Localization of endothelin receptors in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat / M. Wendel, A. Petzold, R. Koslowski [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 122 (5). — P. 507—517.

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

РУСТЕМ АЛЬБЕРТОВИЧ ГАЛЯВИ, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом кардиологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (8-905-022-94-44, e-mail: galyavi@mail.ru)

Реферат. За последние десятилетия большую актуальность приобрела проблема нарушения дыхания во время сна. Наиболее частое проявление этих нарушений — обструктивное апноэ, регистрируемое у 5—10% взрослых мужчин. Главные факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) — возраст, принадлежность к мужскому полу и семейный анамнез. К второстепенным факторам, предрасполагающим к развитию СОАС, относятся ожирение, злоупотребление алкоголем, курение, привычный храп, дневная сонливость, малая жизненная емкость легких. Накопление знаний о природе, характере и механизмах СОАС у пациентов с различными заболеваниями, способствовало разработке эффективного метода лечения СОАС с помощью создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP). Однако сложность проблемы и наличие разнообразных сопутствующих факторов оставляют многие вопросы СОАС недостаточно изученными.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, храп, полисомнография, CPAP-терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure).

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME. DEFINITION, DIAGNOSTICS, TREATMENT

R.A. GALYAVI

Abstract. For last decades the big urgency was got by a problem of disturbance of breath during a sleep. The most frequent implication of these disturbances — obstructive apnea, registered in 5—10% of adult men [27]. Primary risk factors of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) — age, being a male and the family anamnesis. To the minor factors contributing to development of OSAS, adiposity, abusing alcohol, the smoking, a habitual snore, day drowsiness, small vital capacity of lungs concern. Accumulation of knowledge of the nature, character and mechanisms of OSAS at patients with various diseases, promoted working out of an effective method of OSAS treatment by means of creation of continuous positive pressure in respiratory tracts (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP). However complexity of a problem and presence of various concomitant factors leave many questions concerning OSAS insufficiently studied.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, snore, CPAP-therapy, polysomnography.

Синдром обструктивного апноэ сна. Определение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью (Guilleminault, 1973). Под апноэ подразумевается прерывание воздушного потока более чем на 10 с. В зависимости от наличия напряжения дыхательных мышц апноэ делится на центральное и обструктивное. При обструктивном эпизод вызван обструкцией верхних дыхательных путей, и поэтому дыхательное усилие сохраняется. Центральное апноэ характеризуется прекращением ороназального потока и отсутствием дыхательных усилий, обусловленных депрессией дыхательного центра, возникающей в результате различных причин. Критериями гипопноэ является наличие хотя бы одного признака из трех следующих: 1) уменьшение ороназального потока более чем на 50% и более

10 с; 2) уменьшение ороназального потока менее чем на 50% с десатурацией 3% и более; 3) уменьшение ороназального потока менее чем на 50% с наличием реакции электроэнцефалографической активации (ЭЭГ-активация — неполное пробуждение структур головного мозга в конце приступа апноэ; переход от более глубоких к более поверхностным фазам сна, вплоть до пробуждения, в англоязычной литературе — *arousal*).

Количественным параметром оценки степени выраженности СОАС является индекс апноэ-гипопноэ и индекс апноэ (ИАГ), определяющиеся как число эпизодов апноэ и гипопноэ, либо только апноэ за час сна (ИА). Верхней границей нормы считается индекс апноэ-гипопноэ — ИАГ (иначе называемый индексом дыхательных расстройств), равный 5.

Эпидемиология, этиология и патогенез синдрома обструктивного апноэ сна

К настоящему моменту проведено значительное количество исследований, посвященных вопросам распространенности как СОАС, так и отдельных его симптомов — храпа, дневной сонливости и т.д.

ния суточного профиля АД [2], ночные подъемы АД, утренние головные боли.

Диагностика, классификация синдрома обструктивного апноэ сна

Диагностика СОАС основывается, в первую очередь, на характерной клинической картине — наличии храпа, повышенной дневной сонливости, ожирении. Однако эти симптомы не всегда ассоциированы с наличием СОАС, например, есть данные, что выраженное ожирение имеет характерную для СОАС симптоматику (храп, дневная сонливость) без наличия всех признаков СОАС [35]. Данную ситуацию расценивают как синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей («привычный храп»), которая не требует коррекции. Это необходимо учитывать при постановке диагноза.

Заподозрить у пациента СОАС можно при наличии только первого или сочетания шести следующих признаков: 1) указания на остановку дыхания; 2) указания на громкий или прерывистый храп; 3) повышенная дневная сонливость; 4) учащенное ночное мочеиспускание; 5) длительное нарушение ночного сна (более 6 мес); 6) артериальная гипертония (особенно ночная и утренняя); 7) ожирение 2—4-й степени.

Если исходя из полученных данных возможно предположить наличие СОАС, проводится полисомнографическое исследование, которое включает в себя запись следующих параметров в течение всего периода сна: электроэнцефалограммы, электроокулограммы, подбородочной миограммы, миограммы с передних большеберцовых мышц, ороназального потока, грудных и брюшных дыхательных движений, положения пациента, сатурации крови и частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ, наличия храпа.

Количество измеряемых параметров может варьировать в зависимости от целей исследования: для скрининга используется кардиореспираторное мониторирование, при котором запись идет по 8 каналам. Для более точной оценки необходимо проводить полную полисомнографию.

Существуют устройства, позволяющие регистрировать только ороназальный поток — специальные интраназальные катетеры [1,43], которые используют в качестве скринингового теста.

Для оценки выраженности сонливости, помимо специальных опросников, применяется множественный тест латенции сна (МТЛС): оценивается время засыпания в дневное время. У больных с СОАС оно уменьшено до 10 мин.

Исходя из данных анамнеза, опроса больного, полисомнографии Американской академией медицины сна (AASM) [3] в 1999 г. предложены следующие критерии диагностики СОАС:

1. Избыточная дневная сонливость, которая не объясняется другими причинами.
2. Наличие хотя бы двух из нижеперечисленных симптомов, которые также не объясняются другими причинами: удушье во время сна, частые пробуждения во время сна, неосвежающий сон, дневная усталость, нарушение концентрации внимания.
3. ИА более 5 при полисомнографии.

Существует несколько классификаций расстройств сна, критерии которых несколько отличаются от изложенных выше.

Выделяются три степени тяжести СОАС: легкая, умеренная и тяжелая.

Для легкой степени характерна сонливость при активности, практически не требующей концентрации внимания: просмотр телевизионных передач, чтение. Такая степень выраженности симптомов не вызывает выраженной социальной дезадаптации. При полисомнографии индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) составляет 5—15.

При умеренной степени избыточная сонливость возникает при активности, требующей более сильной концентрации внимания: посещение концертов, презентаций. ИАГ находится в пределах 15—30.

При тяжелой степени непреодолимая сонливость возникает даже во время еды, разговора. ИАГ составляет более 30.

Существует и другая классификация синдрома обструктивного апноэ сна (таблица).

Классификация тяжести СОАС на основе ИАГ

Тяжесть СОАС	Апноэ (кол-во эпизодов в час)	Гипопноэ (кол-во эпизодов за час)
Легкая форма	5—9	10—19
Умеренная форма	10—19	20—39
Тяжелая форма	20 и более	40 и более

Лечение синдрома обструктивного апноэ сна

Все методы лечения СОАС подразделяются на этиотропные, к которым относятся снижение массы тела, хирургическая коррекция ЛОР-патологии, и провоцирующие СОАС факторы: патогенетические: фармакотерапия, применение вспомогательных устройств, а также основной метод лечения — СРАР-терапия (Continuous Positive Airway Pressure — терапия постоянным положительным давлением). Данная классификация достаточно условна, но используется в большинстве случаев [1].

При использовании диетотерапии при снижении веса на 10—17% показано уменьшение ИАГ на 54—61%. Использование психотерапии и анорексантов усиливает ее эффект.

Операция увулопалатинофарингопластики (УПФП) заключается в иссечении части мягкого неба с язычком, удалении небных миндалин, формировании швов, подтягивающих заднюю стенку. При такой операции достигается снижение ИАГ на 50% в 40—75% случаев. Показаниями к УПФП являются: удлиненное мягкое небо, избыточное разрастание ткани латеральных стенок глотки, гипертрофия миндалин.

Недостатком метода является инверсия СОАС в течение последующих двух лет более чем у 50% прооперированных больных.

Основными побочными эффектами при УПФП являются изменение тембра голоса (гнусавость), регургитация пищи в нос [1, 40].

Для лечения СОАС необходимо устранение факторов, провоцирующих развитие СОАС, например, сон на спине (существуют специальные приспособления для формирования отрицательного условного рефлекса на сон в положении на спине), прием алкоголя и седативных препаратов, бензодиазепиновых производных, опиоидов, барбитуратов, андрогенов. Также эффективна коррекция сопутствующей эндокринной и неврологической патологии [1, 18].

Среди всех фармакопрепаратов, применяемых для лечения СОАС, наиболее эффективным показал

себя препарат, являющийся смесью эфирных масел, которые при вдыхании и полоскании горла вызывают рефлекторное повышение тонуса мышц-дилататоров глотки и активацию барорефлекса [1, 25].

Следует отметить, что данные об эффективности фармакотерапии достаточно противоречивы, что не позволяет сделать точные выводы относительно значимости и пользы от их применения [1, 18].

Показано, что использование лубрикантов, увеличивающих эластичность кожи в области шеи, может способствовать уменьшению ИАГ [21].

Для поддержания верхних дыхательных путей в открытом состоянии во время сна используются различные внешние устройства. К ним можно отнести различные вариации приспособлений для удерживания языка и выдвижения нижней челюсти. Они являются достаточно эффективными, хотя приверженность пациентов к лечению варьирует от 25 до 50% [1, 18]. Среди побочных эффектов выделяют сухость во рту, дискомфорт в области десен, гиперсаливация, изменение прикуса.

Наиболее важным методом лечения СОАС, помимо коррекции веса, является использование постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях (CPAP). Принцип метода — расширение воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующего их спадению. Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надетую на лицо больного, через гибкую трубку поток воздуха под давлением 4—20 см вод. ст. Аппараты последних моделей компактны, обеспечивают фильтрацию и кондиционирование воздуха. Адаптация больного к повышенному давлению воздуха достигается постепенным (в течение 10—45 мин) повышением давления, что позволяет больному заснуть с маской на лице.

Эффективность этого метода высока, положительные эффекты отмечаются после первой же ночи использования. Наблюдается восстановление структуры сна, нормализация гормонального фона, снижение веса, снижение повышенной агрегации тромбоцитов [38], исчезновение дневной сонливости [5, 9].

Приверженность такого лечения составляет 40—81%. Среди основных осложнений выделяют: возникновение ринитов, фобическая реакция на маску, непереносимость шума, раздражение кожи лица, дискомфорт в связи с ограничением подвижности [1]. Описаны единичные случаи развития пневмоперикарда при использовании CPAP-терапии [30]. Факторов, позволяющих предсказать приверженность пациента к данному методу лечения, до настоящего времени не выявлено [33].

В настоящее время появились аппараты, позволяющие поддерживать различное давление на вдохе и выдохе (BiPAP), а также обеспечивающие автоматический подбор целевого давления auto-CPAP [36]. Значимого преимущества BiPAP перед CPAP не выявлено [34].

Заключение. В последнее десятилетие увеличилось количество пациентов, страдающих ожирением. С учетом указанных выше эпидемиологических данных можно предположить повышение доли пациентов с СОАС. Однако недостаток фактических знаний о СОАС является предпосылкой для дальнейшего его изучения. Между тем основной метод диагностики СОАС — полисомнография — постоянно совершенствуется и более широко внедряется в медицинскую практику, что

может способствовать более активному выявлению таких пациентов, расширению и углублению знаний об этом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн, А.М. Синдром апноэ во сне / А.М. Вейн, Т.С. Елигулашвили, М.Г. Полуэктов. — М.: Эйдос-Медиа, 2002.
2. Akshamsuzzaman, A.S.M. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease / A.S.M. Akshamsuzzaman, B.J. Gersh, V.K. Somers // JAMA. — 2003. — Vol. 290, № 14.
3. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research // Sleep. — 1999. — Vol. 22(5). — P. 667—689.
4. Ancoli-Israel, S. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly / S. Ancoli-Israel, D.F. Kripke // Sleep. — 1991. — Vol. 14. — P. 486—495.
5. Bennet, L.S. Health Status in Obstructive Sleep Apnea / L.S. Bennet, C. Barbour, B. Langford [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159 (6). — P. 1884—1890.
6. Bray, G.A. Pathophysiology of obesity / G.A. Bray // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — Vol. 55. — P. 488—494.
7. Catesby, J.W. Influence of Sex and Age on Duration and Frequency of Sleep Apnea Events / J.W. Catesby, H. Reuben, McBrayer [et al.] // Sleep. — 2000. — Vol. 23, № 2.
8. Chervin, R.D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea / R.D. Chervin // Chest. — 2000. — Vol. 118 (2). — P. 372—379.
9. Chin, K. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome / K. Chin, M. Ohi, H. Kita [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 153 (6). — P. 1972—1976.
10. Cirignotta, F. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoea among 30—69 year-old men in Bologna, Italy / F. Cirignotta, R. D'Alessandro, M. Partinen [et al.] // Acta Psychiatr. Scand. — 1989. — Vol. 79. — P. 366—372.
11. Cooper, B.G. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment / B.G. Cooper, J.E. White, L.A. Ashworth [et al.] // Sleep. — 1995. — Vol. 18 (3). — P. 172—179.
12. Gottlieb, D.J. Relation of Sleepiness to Respiratory Disturbance Index / D.J. Gottlieb, C.W. Whitney, W.H. Bonekat [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159 (6). — P. 502—507.
13. Douglas, N.J. The sleep apnea / hypopnea syndrome and snoring. ABC of sleep disorders / N.J. Douglas. — London: BMJ Publishing group. — 1993. — P. 19—22.
14. Gislason, T. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men — an epidemiological study / T. Gislason, M. Almqvist, G. Erikson [et al.] // J. Clin. Epidemiol. — 1988. — Vol. 41. — P. 571—576.
15. Guilleminault, C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. Principles and practice of sleep medicine / C. Guilleminault. — 2nd ed. — Philadelphia: Harcourt Brace & Company. — 1994. — P. 667—677.
16. Hart, T. Sleep apnea in active acromegaly / T. Hart, S. Radow, W. Blackard [et al.] // Arch. Int. Med. — 1985. — Vol. 145. — P. 865—866.
17. Horner, R.L. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls / R.L. Horner, R.H. Mohiaddin, D.G. Lowell [et al.] // Eur. Resp. J. — 1989. — Vol. 2. — P. 613—622.
18. Hudgel, D.W. Treatment of obstructive sleep apnea / D.W. Hudgel // Chest. — 1996. — Vol. 109. — P. 1346—1358; 1999. — Vol. 22. — P. 667—689.
19. Hyypa, M. Quality of sleep and chronic illnesses / M. Hyypa, E. Kronholm // J. Clin. Epidemiol. — 1985. — Vol. 17. — P. 257—264.
20. Jennum, P. Self-assessed cognitive function in snorers and sleep apneics. An epidemiological study of 1504 females and males aged 30—69 years: the Dan-MONICA II Study

- / P. Jennum, A. Sjol // Eur. Neur. — 1994. — Vol. 34. — P. 204—208.
21. *Jokic, R.* Mink Surface Tension Forces in Sleep Apnea: The Role of a Soft Tissue Lubricant / R. Jokic, A. Klimaszevski // American. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 157(5). — P. 522—1525.
 22. *Kapur, V.K.* Association of Hypothyroidism and Obstructive Sleep Apnea / V.K. Kapur, T.D. Koepsell, J. de Maine [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158 (5). — P. 1379—1383.
 23. *Kaufmann, F.* The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms / F. Kaufmann, I. Annesi, Neukirch [et al.] // Eur. Resp. J. — 1989. — Vol. 2. — P. 599—603.
 24. *Kuna, S.T.* Pathophysiology and mechanisms of sleep apnea / S.T. Kuna, J.E. Remmers // Abnormalities of respiration during sleep. — 1986. — P. 63—94.
 25. *Kuna, S.* Effect of airway — surface liquid composition on laryngeal muscle activation / S. Kuna, F.B. Sant'Ambrogio, G. Sant'Ambrogio // Sleep. — 1996. — Vol. 19(10). — P. 180—183.
 26. *Lavie, P.* Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension / P. Lavie, R. Ben-Yosef, A.E. Rubin // Am. Heart J. — 1984. — Vol. 108. — P. 373—376.
 27. *Lavie, P.* Sleep apnea in industrial workers / P. Lavie // Sleep. — 1983. — Vol. 127. — P. 135—150.
 28. *Malhotra, A.* Obstructive sleep apnoea / A. Malhotra, D.P. White // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 237—245.
 29. *Munoz, X.* Bosch Acute Delirium as a Manifestation of Obstructive Sleep Apnea Syndrome / X. Munoz, S. Marty, J. Sumalla // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158 (4). — P. 1306—1307.
 30. *McEachern, R.C.* Pneumopericardium associated with face-mask continuous positive airway pressure / R.C. McEachern, R.G. Patel // Chest. — 1998. — Vol. 112. — P. 1441—1443.
 31. *Palmer, L.J.* A Whole Genome Scan for Obstructive Sleep Apnea and Obesity in African-American Families / L.J. Palmer, S.G. Buxbau, E.K. Larkin [et al.] // American J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 169 (12). — P. 1314—1321.
 32. *Peter, J.H.* Prevalence of sleep apnea in healthy industrial workers / J.H. Peter, J. Siergrist, T. Podszus [et al.] // Klin. Wochenschr. — 1985. — Vol. 63. — P. 807—811.
 33. *Reeves-Hoche, M.K.* Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance / M.K. Reeves-Hoche, R. Meck // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 149 (1). — P. 149—154.
 34. *Reeves-Hoche, M.K.* Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea / M.K. Reeves-Hoche, D.W. Hudgel, R. Meck [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 151 (2). — P. 443—449.
 35. *Resta, O.* Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome / O. Resta, M.P. Foschino Barbaro, P. Bonfitto [et al.] // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 253(5). — P. 536—543.
 36. *Richard, B.B.* The Use of Auto-Titrating Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea / B.B. Richard, J.M. Parish, K.M. Hartse // Sleep. — 2002. — Vol. 25, № 2. — P. 148—173.
 37. *Rosenov, F.* Sleep apnea in endocrine diseases / F. Rosenov, V. McCarthy, C. Caruso // J. Sleep Res. — 1998. — Vol. 7. — P. 3—11.
 38. *Sanner, B.M.* Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / B.M. Sanner, M. Konermann, M. Tepel [et al.] // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 16 (4). — P. 648—652.
 39. *Shelton, K.E.* Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea / K.E. Shelton, H. Woodson, S. Gay [et al.] // Am. Rev. Resp. Dis. — 1993. — Vol. 148. — P. 462—466.
 40. *Sher, A.* ASDA review : the efficiency of surgical modification of upper airway in adults with obstructive sleep apnea / A. Sher, B.S. Kenneth, J.F. Piccirillo // Sleep. — 1996. — Vol. 19(2). — P. 156—177.
 41. *Stradling, J.R.* Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men / J.R. Stradling, J.H. Crosby // Thorax. — 1991. — Vol. 46. — P. 85—90.
 42. *Telakivi, T.* Periodic breathing and hypoxia in snorers and controls validation of snoring history and association with blood pressure and obesity / T. Telakivi, M. Partinen, M. Koskenvuo [et al.] // Acta Neurol. Scand. — 1987. — Vol. 76. — P. 69—75.
 43. *Tvinnereim, M.* Diagnosis of obstructive sleep apnea using a portable transducer catheter / M. Tvinnereim, S. Mateika, P. Cole [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 152 (2). — P. 775—779.
 44. *Yesavage, J.* Preliminary communication: intellectual deficit and sleep-related respiratory disturbances in the elderly / J. Yesavage, D. Bliwise, C. Guilleminau [et al.] // Sleep. — 1985. — Vol. 8. — P. 30—33.
 45. *Wetter, D.W.* Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing / D.W. Wetter, T.B. Young, T.R. Bidwell [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1994. — Vol. 154. — P. 2219—2224.
 46. *Young, T.* Menopause, hormone replacement therapy, and sleep-disordered breathing: are we ready for the heat / T. Young // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 597—598.
 47. *Young, T.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1230—1235.

© И.И. Камалов, Е.В. Туишева, Л.Ф. Зиганшина, Е.В. Бегичева, Р.А. Баширов, 2010

УДК [614.2(470.41):620.267:628.4.047:614.874]:621.039.76

ОРГАНИЗАЦИЯ УЧЕТА И КОНТРОЛЯ РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И РАДИОАКТИВНЫХ ОТХОДОВ ПРИ РАБОТЕ С ОТКРЫТЫМИ ИСТОЧНИКАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫМИ В РАДИОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ГУЗ «РЕСПУБЛИКАНСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА МЗ РТ»

ИЛЬДАР ИСХАКОВИЧ КАМАЛОВ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА ТУИШЕВА, зав. отделением радиологии ГУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань

ЛИЛИЯ ФАРИДОВНА ЗИГАНШИНА, канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радиологии ГУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань

ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА БЕГИЧЕВА, врач-радиолог отделения радиологии ГУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань

РУСТЕМ АЛЕКОВИЧ БАШИРОВ, врач-радиолог отделения радиологии ГУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань

Реферат. Комплекс мероприятий, разработанных и проводимых в отделении радиологии ГУЗ РКБ МЗ РТ по учету и контролю РВ и РАО при работе с открытыми источниками ионизирующего излучения, направлен на

обеспечение безопасной работы, снижение лучевых нагрузок на персонал и пациентов, экологическую защиту окружающей среды в свете требований федеральных законов о радиационной и эпидемиологической безопасности населения.

Ключевые слова: организация, контроль, радиоактивные вещества, ионизирующее излучение.

ORGANIZATIONAL MATTERS OF ACCOUNTING AND CONTROL WHEN WORKING WITH OPEN SOURCES OF IONIZING RADIATION IN THE RADIOLOGICAL DEPARTMENT OF THE STATE HEALTH AGENCIES REPUBLICAN CLINICAL HOSPITAL OF THE MINISTRY OF HEALTH CARE OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN

I.I. KAMALOV, E.V. TOUISHEVA, L.F. ZIGANSHINA, E.V. BEGICHEVA, R.A. BASHIROV

Abstract. Complex of measures designed and carried on at the Radiology Department of the State Health Care Institution Republican Clinical Hospital (RCH) of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan for Control and Accounting of Radioactive Substances and Radioactive Waste during work with bare sources of ionizing radiation is directed towards provision of safe work, decrease of radiation exposure of the personnel and patients, ecological environmental protection in view of the requirements of Federal Laws on radiation and epidemiological population safety.

Key words: organization, control, radioactive substances, ionizing radiation.

Основными принципами учета и контроля радиоактивных веществ (РВ) и радиоактивных отходов (РАО) в радиологическом отделении ГУЗ РКБ являются:

- непрерывность учета РВ и РАО;
- периодичность проведения инвентаризации РВ и РАО;
- определение факта наличия РВ и РАО по методике наличного количества и перемещения РВ и РАО;
- исправление учетных данных только путем внесения новой записи в учетные документы с сохранением ошибочно сделанной записи с отметкой ее как ошибочной;
- своевременность регистрации РВ и РАО и операции с ними;
- выявление нарушений и недостатков в учете и контроле РВ и РАО.

Задачами учета и контроля РВ и РАО в радиологическом отделении ГУЗ РКБ являются:

- РВ и РАО в радиологическом отделении РКБ подлежат учету только в организации без предоставления отчетных данных в другие организации;
- своевременный учет получения (от других организаций), перемещения между подразделениями отделения, (расходования РВ по назначению, сбор, учет сортировка, дезактивация, утилизация РАО);
- постоянный контроль за перемещением, расходом, изменением характеристик РВ и РАО;
- учет и контроль РВ и РАО, находящихся в помещении для хранения, документирование сведений о характеристиках РВ и РАО;
- организация и проведение контроля за качеством и полнотой информации об РВ и РАО;
- создание и поддержание условий получения достоверной информации о наличии, состоянии и месте нахождения РВ, а также о наличном количестве РВ и РАО в отделении;
- создание и поддержание условий для своевременного перевода РВ в категорию РАО и передачи их в специализированные предприятия для захоронения;
- создание и поддержание условий для своевременного выявления несанкционированных действий в отношении РВ и РАО, информирование об этих действиях компетентных органов.

В радиологическом отделении ГУЗ РКБ как в организации, осуществляющей обращение РВ и РАО, приказом главного врача ГМУ РКБ назначается должностное лицо, ответственное за учет и контроль РВ и РАО.

В радиологическом отделении ГУЗ РКБ для диагностических целей используются радиоактивные источники (РИ) только в виде короткоживущих открытых радиоактивных источников (ОРИ). Учетной единицей ОРИ в радиологическом отделении ГМУ РКБ являются:

- генератор технеция-99, активность — 18,5 ГБк, T_{1/2} по молибдену — 64 ч, T_{1/2} по технецию — 6 ч;
- набор реагентов на основе йода-125, активностью 142—640 кБк, T_{1/2} — 60 дней.

В результате использования короткоживущих открытых радиоактивных источников (ОРИ) для радиоизотопной диагностики в радиологическом отделении РКБ образуются короткоживущие РАО в виде жидких радиоактивных отходов (ЖРО) и твердых радиоактивных отходов (ТРО).

Учетной единицей РАО являются:

ЖРО — флакон с элюатом технеция (первый смыв), минимально значимая удельная активность (МЗУА) 2200 Бк/кг; флакон с остатками радиофармпрепарата (РФП) на основе технеция-99, МЗУА 2200 Бк/кг; флакон с остатками раствора йода-125, МЗУА 93 Бк/кг.

ТРО — пустые флаконы технеция-99, МЗУА 10 МБк/кг; использованные шприцы после инъекций технеция-99, МЗУА 10 МБк/кг; пустые флаконы йода-125, МЗУА 1 МБк/кг; пустые пробирки после йода-125, МЗУА 1 МБк/кг.

Отработанные генераторы технеция-99

Учет и контроль РВ и РАО должен проводиться на всех стадиях обращения с РВ и РАО с документированием данных.

При снижении МЗУА РАО ниже значений, указанных в прилож. 1 «Основные правила учета и контроля радиоактивных веществ и радиоактивных отходов в организации НП-067-05» (после проведения соответствующих измерений), отходы считаются не радиоактивными и утилизируются как медицинские или бытовые отходы с документированием данных в соответствующих журналах. Отработанные генераторы технеция после

выдерживания в хранилище РАО и снижении мощности экспозиционной дозы (МЭД) на поверхности менее 5 мкЗв/ч, а на расстоянии 1 м менее 1 мкЗв/ч, теряют статус РАО и отправляются изготовителю как обменная транспортная тара (СанПиН 2.6.1.1281-03).

Организация работ по учету и контролю РВ и РАО в радиологическом отделении ГУЗ РКБ возлагается на ответственного за учет и контроль РВ и РАО, назначаемого приказом руководителя больницы.

При осуществлении своей деятельности по учету и контролю РВ ответственный за учет и контроль РВ и РАО может привлекать к работе других специалистов предприятия, которые по роду своей основной деятельности частично связаны с выполнением задач по учету и контролю РВ и РАО и имеют необходимую квалификацию.

Ответственным лицом за ведение учетных данных на РВ и РАО (приходно-расходный журнал РВ, журнал элюирования генератора, рабочие журналы, журналы по учету РАО) является старшая медсестра отделения радиологии. Ответственным лицом за проведение дозиметрических изменений по контролю является ответственный за радиационный контроль в радиологическом отделении. Ответственным лицом за обеспечение физической защиты радиационных источников (РИ), находящихся в помещении для хранения, является ответственный за физическую защиту РИ в отделении.

В целях обеспечения мер контроля доступа к РИ в помещение для их временного хранения применяются устройства индикации вмешательства (УИВ). Доставка РВ в отделение производится ФГУП «Радон» в опломбированных транспортных металлических контейнерах и ящиках. Приемка РВ в отделение проводится непосредственно после доставки и сопровождается внешним осмотром, проверкой количества учетных единиц, проверкой УИВ (контейнеров, пломб, печатей), сверкой с сопроводительной документацией.

Хранение генераторов технеция и наборов реактивов на основе йода-125 проводится в хранилищах РВ. В лаборатории радиоизотопной диагностики радиологического корпуса и лаборатории радиоизотопной диагностики корпуса лучевой диагностики имеется блок радиоизотопного обеспечения (БРИО) с помещениями хранилищ РВ и РАО, генераторной, фасовочной, моечной, спроектированные и построенные с учетом всех нормативных требований. Все помещения БРИО оснащены замками, ключи от которых находятся у старшей медсестры отделения. Хранилища РВ и РАО сдаются на охранную сигнализацию пульта МВД.

Перед началом работ с РВ ответственный за систему физической защиты отключает охранную сигнализацию хранилищ и осуществляет выдачу РВ на рабочие места по соответствующим требованиям. Во время работы с РВ доступ в эти помещения возможен только для персонала, задействованного в технологическом процессе.

Закрывает помещения БРИО и сдает на пульт охраны МВД в конце рабочего дня или по окончании проведения работ с РВ и сбора РАО лицо, ответственное за систему физической защиты РИ в отделении, или лицо его заменяющее.

В случае обнаружения признаков проникновения посторонних лиц в помещения БРИО, о происшедшем

незамедлительно информируется руководитель предприятия, производится внеочередная инвентаризация РИ, находящихся в хранилище, и проверка состояния физической защиты. В случае обнаружения хищения РИ, незамедлительно информируется руководство ГУЗ РКБ, МВД и представитель отдела инспекции по радиационной безопасности Госатомнадзора в Республике Татарстан (ОИРБ ГАН в РТ).

При выявлении случаев нарушения учета и контроля РВ и РАО комиссией, созданной по приказу главного врача, проводится служебное расследование и инвентаризация РВ и РАО.

Передача РВ и РАО в другие организации не осуществляется.

Учет и контроль РВ и РАО в радиологическом отделении ГУЗ РКБ осуществляются с помощью следующих документов:

- заявки в В/О «Изотоп» на поставку РВ и РАО;
- подлинники сопроводительных документов поступающих РВ (накладные, тех. паспорта);
- приходно-расходный журнал получения РВ (генераторов технеция, РИА-наборов йода-125);
- требования на выдачу РВ на рабочие места;
- журналы элюирования генераторов технеция;
- журналы введения РФП (РВ) больным во время диагностических процедур;
- рабочий журнал лаборатории радиоиммунного анализа;
- журналы учета РАО;
- акты инвентаризации РВ и РАО.

Учет и контроль РВ и РАО, а именно генераторов технеция-99, РИА-наборов йода-125, а также ТРО и ЖРО, образовавшихся в результате диагностического процесса, ведется непосредственно в учреждении лицом, ответственным за учет и контроль РВ и РАО. В радиологическом отделении РКБ проводятся следующие виды инвентаризации: плановая, внеочередная. Плановая инвентаризация короткоживущих РВ и РАО проводится ежегодно.

Внеочередная инвентаризация проводится в случаях:

- изменения организационно-правовой формы отделения, ее ликвидации или реорганизации;
- выявление факта хищения, утери;
- несанкционированное воздействие на помещение для хранения РВ и РАО;
- после ликвидации ЧП;
- по решению руководителя организации.

Для проведения инвентаризации приказом руководителя предприятия назначается инвентаризационная комиссия и определяются сроки подготовки и проведения инвентаризации.

До начала инвентаризации должны быть подготовлены следующие документы: учетные документы РВ и РАО; список наличного количества РВ и РАО; отчетные документы предыдущей инвентаризации.

В процессе инвентаризации комиссия определяет состояние физических средств защиты и УИВ; фактическое наличие РВ и РАО в хранилищах и сверяет информацию с учетными данными; при необходимости проводит контрольные замеры активности учетных единиц РВ и РАО и определение веса ТРО и объема ЖРО.

По результатам инвентаризации оформляется отчетный документ — акт инвентаризации РВ и РАО, в котором должны быть отражены:

- результаты проверки ведения учетной и отчетной документации, проверки наличия учетных единиц РВ и РАО и условий их хранения;

- все выявленные недостатки и нарушения в учете и контроле РВ и РАО и меры по их устранению;

- основные результаты инвентаризации по количественному наличию РВ и РАО;

- предложения по устранению выявленных нарушений и недостатков в учете и контроле РВ и РАО.

В целях организации учета и контроля РВ и РАО, а также в целях соблюдения санитарных норм и правил для эксплуатирующего персонала в радиологическом отделении РКБ проводится производственный радиационный контроль количества (активности) РВ и РАО следующим образом:

- **активность генераторов технеция указана в сопроводительных документах, а именно накладных, техническом паспорте, на транспортном и защитном контейнерах;**

- **активность элюата определяется с помощью дозкалибратора РИС-А1;**

- **активность РИА-наборов йода-125 указана в сопроводительных документах, методических вкладышах и на активном флаконе;**

- **активность ЖРО определяется с помощью дозкалибратора РИС-А1;**

- **активность ТРО определяется с помощью дозкалибратора РИС-А1 или радиометра УИМ-3-А1;**

- измерение эффективности физических барьеров (МЭД на рабочих местах и в смежных помещениях);

- измерение загрязненности РИ рабочих поверхностей лаборатории радиоизотопной диагностики;

- измерение загрязнения РИ рук и рабочей одежды персонала;

- **измерение индивидуальной дозы персонала.**

В целях организации учета и контроля РВ и РАО, а также в целях соблюдения санитарных норм и правил для эксплуатирующего персонала в радиологическом отделении ГМУ РКБ проводится производственный радиационный контроль, состоящий из следующих этапов:

Измерение количества (активности) РВ и РАО осуществляется следующим образом: активность генераторов технеция указана в сопроводительных документах, а именно в накладных, техническом паспорте, на транспортном и защитном контейнерах.

Измерение активности элюата Тс-99m определяется с помощью дозкалибратора РИС-А1; активность наборов для радиоиммунного анализа (РИА) I-125 указана в сопроводительных документах, методических вкладышах и на активном флаконе.

Измерение активности ТРО Тс-99m. К ТРО-технеций-99 относятся шприцы, пустые флаконы, медицинские перчатки, загрязненные технецием. Шприцы после инъекций и пустые флаконы собираются в защитном свинцовом контейнере в течение недели и подвергаются радиометрическому контролю с помощью дозкалибратора РИС-А1.

Измерение активности ТРО I-125. Загрязненность пустых пробирок и флаконов, фильтровальной бумаги I-125 определяется 1 раз в квартал на сигнализаторе УИМ-3-А1.

Измерение активности ЖРО Тс-99m. К ЖРО-технеций-99 относятся остатки РФП и элюат технеция-99m. Их активность определяется с помощью доз-

калбратора РИС-А1 по окончании работы и на момент утилизации (таблица).

Утилизация отходов в лаборатории радиоизотопной диагностики ГУЗ РКБ

Вид отходов	Технеций-99m	Йод-125
ТРО	Одноразовые шприцы, флаконы, перчатки, загрязненные РФП	Флаконы, пробирки, перчатки, фильтровальная бумага, загрязненные РФП
Активность	Менее 10 МБк/кг	Менее 1 МБк/кг
Утилизация	1 раз в нед	1 раз в квартал
ЖРО	Элюат, остатки РФП	
Активность	Менее 2200 Бк/кг	
Утилизация	1 раз в нед	

Во всех случаях при значениях активности РАО выше контрольных, они выдерживаются в хранилище РАО. При снижении значений активности ниже контрольных отходы утилизируются как медицинские.

Данные по дозиметрии, дезактивации и утилизации РАО фиксируются в специальных журналах. Таким образом, дезактивация РВ и РАО предполагает перевод их из состояния РАО в состояние медицинских или бытовых отходов с дальнейшей их утилизацией согласно нормативным документам. Дезактивированные шприцы, загрязненные кровью, расплавляются в специальном сухожаровом шкафу при температуре 300°C в течение часа с целью обезвреживания их в эпидемиологическом плане и утилизируются как бытовые отходы.

Измерение эффективности физических барьеров (МЭД) на рабочих местах персонала производится с помощью дозиметра ДБГ-06Т на трех уровнях 0,1; 0,9 и 1,5 м от пола при расположении источника соответственно реальному при максимальной активности источника. Периодичность проведения — еженедельно.

Измерение эффективности физических барьеров (МЭД) в смежных помещениях проводится на уровнях 0,1; 0,9 и 1,5 м от пола не менее чем в пяти точках вдоль стены, а также в стыках, местах возможных щелей, против дверей и смотровых окон, в центре помещений при максимальной активности источника с помощью дозиметра ДБГ-06Т. Периодичность проведения — ежеквартально.

Измерение уровней радиоактивного загрязнения рук персонала, работающего с РФП, проводится в течение рабочего дня по мере необходимости с помощью радиометра УИМ 3-А1.

Измерение радиоактивного загрязнения рабочих поверхностей проводится при максимальной активности генератора технеция после окончания работы методом непосредственной радиометрии с помощью радиометра УИМ 3-А1. Периодичность проведения — еженедельно.

Измерение радиоактивности возвратной тары (транспортных контейнеров генераторов технеция) проводится перед отправкой партии возвратной тары после 40 дней дезактивации в хранилище РАО с помощью дозиметра ДБГ-06Т. Периодичность проведения — 1 раз в квартал

Измерение индивидуальных доз (ИДК) внешнего облучения персонала группы А. Регистрация доз облучения персонала в соответствии с единой

государственной системой контроля и учета доз облучения согласно постановлению Кабмина РТ от 07.09.99 г. № 84 проводится с помощью индивидуальных дозиметров ДПГ-03 со снятием показаний в лаборатории НВЦ «Протон». Периодичность проведения — один раз в полугодие с оформлением протокола результатов индивидуальной дозиметрии персонала, на основании которых заполняются Карточки учета индивидуальных доз облучения сотрудников группы А. Показатели ИДК персонала группы А радиологического отделения значительно ниже контрольных уровней.

Контроль за выполнением требований к учету и контролю проводит заместитель главного врача ГУЗ РКБ, ответственный за руководство безопасной эксплуатацией объекта использования атомной энергии (ОИАЭ) один раз в год, что совмещается с проведением очередной инвентаризации РВ и РАО.

Заключение. Комплекс мероприятий, разработанных и проводимых в отделении радиологии ГУЗ РКБ

МЗ РТ по учету и контролю РВ и РАО при работе с открытыми источниками ионизирующего излучения, направлен на обеспечение безопасной работы, снижение лучевых нагрузок на персонал и пациентов, экологическую защиту окружающей среды в свете требований федеральных законов о радиационной и эпидемиологической безопасности населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
2. Федеральный закон от 09.01.1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения».
3. Нормы радиационной безопасности НРБ-2000.
4. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99.
5. «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью РФП». МУ 2.6.1. 1892-04.
6. «Основные правила учета радиоактивных веществ и радиоактивных отходов в организации НП-067-05».

РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

НАИЛЬ БАГАУВИЧ АМИРОВ, докт. мед. наук, профессор, ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (e-mail: namirov@mail.ru)

ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ ЧУХНИН, врач-кардиолог муниципальной поликлиники № 5 г. Набережные Челны (e-mail: evgal@bk.ru)

Реферат. Цель — определить показатели, наиболее полно коррелирующие с SDNN, что особенно важно для прогнозирования внезапной сердечной смерти в условиях отсутствия возможностей провести анализ параметров variability сердечного ритма (BCP). Нами было обследовано 262 человека на аппарате суточного мониторирования ЭКГ «ДНК» с программой variability ритма сердца. Выявлено, что показатель «минимальная суточная ЧСС», измеренная во время ночного сна, коррелирует с изменением суточного SDNN ($r=-0,74$). То есть повышение минимальной ЧСС более ($64\pm 9,2$) уд/мин соответствует снижению SDNN (60—100), являющимся, по литературным данным, прогностически неблагоприятным фактором внезапной смерти.

Ключевые слова: SDNN, минимальная ЧСС.

THE RISK OF SUDDEN DEATH AND HEART BEATS FREQUENCY

N.B. AMIROV, E.V. CHOUKHIN

Abstract. To define the indicators most fully correlating with SDNN that is especially important, for forecasting of sudden cardiac death in the conditions of absence of possibilities to carry out the analysis of HRV parameters, for example, absence of the program for estimation HRV. We had been surveyed 262 persons on the device of daily monitoring of an electrocardiogram «DNK» with the program of variability of a rhythm of heart. We revealed, that the indicator «minimum daily HR», measured during a night dream, authentically correlates with change of daily allowance SDNN ($r=-0,74$). That is, increase of minimum HR more than $64\pm 9,2$ a minute, corresponds to SDNN decrease (60 — 100), being, on literary data, the adverse factor of sudden death.

Key words: SDNN, minimum HR.

С развитием электрокардиографического анализа сердечной деятельности и ритма в последнее время все более пристальное внимание уделяется variability сердечного ритма (BCP). В результате многочисленных исследований было установлено, что снижение BCP, в частности временных показателей, таких как SDNN (стандартное отклонение) и других, отражает повышение симпатического тонуса и достоверное повышение риска внезапной сердечной смерти [7].

Отмечено, что уровень SDNN менее 70 мс коррелирует при недостаточности кровообращения с высоким риском смерти в ближайшие 6 мес с чувствительностью 100% и специфичностью 87% [1].

В ортостазе была установлена отрицательная корреляция между уровнем норадреналина и параметрами временного анализа (SDNN, $r=-0,70$, $p=0,025$) [8].

При обследовании пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) установлено, что годовичная выживаемость больных при SDNN менее 100 мс была ниже в сравнении с теми, у кого SDNN больше 100 мс (78 и 95% соответственно, $p=0,008$). Сниженная BCP является независимым прогностическим фактором смертности и осложнений у больных с ХСН [6].

По некоторым данным, анализ BCP по прогностической значимости превосходит изменение интервала QT ($p=0,017$) [5].

При изучении кардиоторакального отношения, конечно-диастолического размера левого желудочка, желудочковой аритмии и уровня калия в крови выявлена их достоверная связь с внезапной смертью, а

SDNN, уровня креатинина и натрия — со смертностью от прогрессирования ХСН. По мнению авторов, достоверно более точным предиктором является снижение SDNN [4].

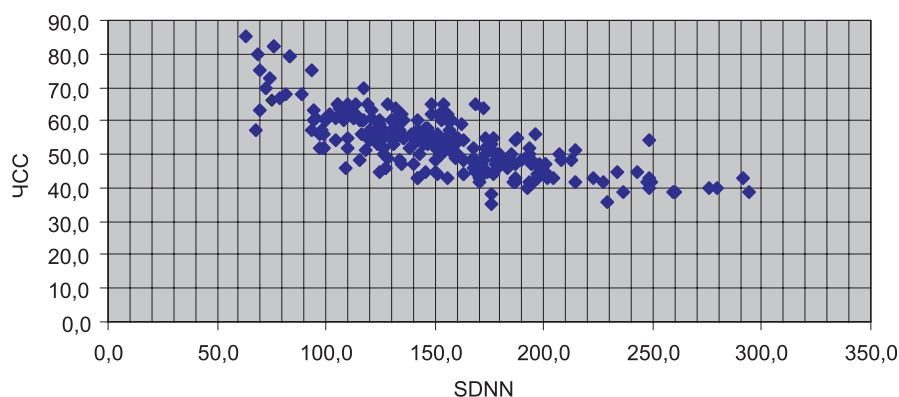
Подобные выводы сделали и другие исследователи. Авторы считают, что показатели временного анализа BCP являются независимыми прогностическими факторами общей смертности при ХСН, а спектрального — внезапной смерти [2].

По данным многомерного анализа, SDNN обладало большей прогностической ценностью, чем ФВЛЖ и VO_2 max. Авторы считают, что измерение BCP улучшает стратификацию риска у больных с ХСН [3].

Учитывая, что далеко не в каждом лечебном учреждении есть возможность провести анализ BCP для стратификации факторов риска, мы предложили другие, легко определяемые показатели, альтернативные SDNN.

Цель — определить показатели, наиболее полно коррелирующие с SDNN, что особенно важно для прогнозирования внезапной сердечной смерти в условиях отсутствия возможностей провести анализ параметров BCP, например, отсутствие программы для оценки BCP.

Материал и методы. Нами было обследовано 262 человека на аппарате суточного мониторирования ЭКГ «ДНК» (г. Тверь) с программой variability ритма сердца. Оценивались такие параметры, как максимальная ЧСС (при физических нагрузках), минимальная ЧСС (во время ночного сна), средняя ЧСС и SDNN (стандартное отклонение смежных RR).



Зависимость минимальной суточной ЧСС и SDNN

Затем, в зависимости от результатов SDNN, были выделены три группы. Первая группа — 44 человека с SDNN 60 — 100, по литературным данным, соответствующая высокому риску внезапной смерти. Вторая группа — 120 человек с SDNN 110 — 160, по литературным данным, соответствующая норме. Третья группа — 98 человек с SDNN более 160 (в нашем случае 160 — 292), соответствующая высокой вариабельности ритма и превышающая средние нормальные показатели. Таким образом, критерий разделения на группы опирался на литературные данные о риске внезапной сердечной смерти.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты отражены в табл. 1, 2 и рисунке.

Таблица 1

SDNN и ЧСС

SDNN	Менее 100 (n=44)	100—160 (n=120)	Более 160 (n=98)
Минимальная суточная ЧСС	64±9,2	55,3±7,9, p<0,001	46,7±7,3, p<0,001
Максимальная суточная ЧСС	137,8±21,6	138±16,5, p>0,05	134,5±17,9, p>0,05
Средняя суточная ЧСС	106,5±32,8	101,8±28,4, p>0,05	92,8±19, p<0,05

Таблица 2

Корреляция ЧСС и SDNN

Параметр	ЧСС (n=262)	Коэффициент корреляции (r)
Минимальная суточная ЧСС	53,5±8,6	-0,74
Максимальная суточная ЧСС	136,6±17,9	-0,09
Средняя суточная ЧСС	95,2±17,2	-0,19

Выводы. Показатель «минимальная суточная ЧСС», измеренная во время ночного сна, коррелирует с изменением суточного SDNN ($r=-0,74$). То есть повышение минимальной ЧСС более (64±9,2) уд/мин соответствует снижению SDNN (60—100), являющимся, по литературным данным, прогностически неблагоприятным фактором внезапной смерти.

Таким образом, при отсутствии программы для анализа вариабельности сердечного

ритма, для оценки риска внезапной смерти можно опираться на минимальную ЧСС во время ночного сна; чем она выше, тем выше риск внезапной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fei, L. Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure / L. Fei, P.J. Keeling, G.S. Gill // Br. Heart. J. — 1994. — Vol. 71. — P. 322—328.
2. Galmier, M. Depressed frequency domain measures of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure / M. Galmier, J. Fourcade, Ch. Androdias // Eur. Heart. J. — 1999. — Vol. 20 (suppl.). — P. 117.
3. Kruger, C. Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with chronic heart failure / C. Kruger, T. Lahm, C. Zugek // Eur. Heart. J. — 1999. — Vol. 20 (suppl.). — P. 90.
4. Nolan, J. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study / J. Nolan, R. Andrews, P. Brooksby // Eur. Heart. J. — 1997. — Vol. 18 (suppl.). — P. 577.
5. Pathak, A. Approach of the autonomic nervous system in chronic heart failure: is QT dynamicity better than heart rate variability? / A. Pathak, J. Fourecade, A. Castel // Eur. Heart. J. — 2000. — Vol. 21 (suppl.). — P. 331.
6. Ponikovski, P. Depressed heart rate variability is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure / P. Ponikovski, S.D. Anker, T.P. Chua // Eur. Heart. J. — 1997. — Vol. 18 (suppl.). — P. 577.
7. Reunanen, A. Heart rate and mortality / A. Reunanen, J. Karjalainen, P. Ristola [et al.] // Eur. Heart. J. — 1997. — Vol. 18 (suppl.). — P. 595.
8. Tygesen, H. Heart rate variability measurements correlate with sympathetic nerve activity in congestive heart failure / H. Tygesen, G. Eisenhofer, M. Elam // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18 (suppl.). — P. 592.

© О.В. Кащенко, Ю.В. Кащенко, 2010

УДК [616.12-008.318+616.839]-07-08:618.176-055.2

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСРЕГУЛЯТОРНЫХ АРИТМИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

ОКСАНА ВИКТОРОВНА КАЩЕНКО, врач-кардиолог ГУЗ ВОКЦ ЛФК и СМ «Реабилитация», Воронеж
[(4732) 521-522, e-mail: medpred_ok@mail.ru]

ЮЛИЯ ВИКТОРОВНА КАЩЕНКО, врач-невролог ФГУЗ МСЧ ГУВД по Воронежской области, Воронеж
[(4732)-511-741]

Реферат. Кардионеврология — интегральное направление в медицине, основной целью которого является исследование мозга при определенных заболеваниях сердца. В статье рассматриваются вопросы диагностики и лечения дисрегуляторных аритмий у женщин в постменопаузе как один из частных аспектов кардионеврологии. Сложность данной патологии объясняется многообразием неврологических проявлений, а также отсутствием единых подходов к терапии данных состояний. Комплексный алгоритм диагностики и терапии дисрегуляторных

аритмий у женщин в постменопаузе должен быть доступен для врачей общей практики ввиду частой обращаемости к ним данных пациентов.

Ключевые слова: дисрегуляторные аритмии, климактерический период, терапия, врачи общей практики.

HABITS OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF DYSREGULATORY ARRHYTHMIAS IN WOMEN IN POSTMENOPAUSE

O.V. KASHCHENKO, YU.V. KASHCHENKO

Abstract. Cardioneurology — an integrated direction in the medicine main objective of which is brain research at certain diseases of heart. In the given article questions of diagnostics and therapy of dysregulatory arrhythmias in women in postmenopause as one of the private aspects in cardioneurology are discussed. Complexity of the given pathology is explained by the variety of neurologic displays, and also absence of uniform approaches to therapy of the given conditions. The complex algorithm of diagnostics and therapy dysregulatory arrhythmias in women in postmenopause should be accessible to general practitioners in view of frequent appealability to them of the given patients.

Key words: dysregulatory arrhythmias, climacteric period, therapy, general practitioners.

Введение. Благодаря современным диагностическим возможностям значительно расширились и углубились представления о тесной взаимосвязи между кардиальной и церебральной патологией. Сложилась целая система взглядов на взаимоотношения сердца и мозга, выделившаяся в отдельную дисциплину — кардионеврологию [1].

В то же время особый интерес для медицины представляет факт как половых, так и социальных различий в течении одних и тех же заболеваний, называемых гендерспецифическими. Актуальность этой проблемы связана с увеличением численности женщин старшей возрастной группы, в том числе женщин постменопаузального возраста, составляющих около 10% всей женской популяции, и с прогнозом дальнейшего ежегодного увеличения этой цифры. Определяя диагностическую и лечебную тактику однотипных заболеваний, необходимо учитывать гендерные особенности, прежде всего, это касается гормонального статуса [2]. Не вызывает сомнений взаимосвязь пола, гормонального статуса и развития сердечно-сосудистых заболеваний. До настоящего времени гендерспецифический подход пока был реализован только у женщин в рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, основанных на доказательных исследованиях (AHA Scientific Statement, Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women, 2004), и в большом когортном исследовании постменопаузальных женщин (Women's Health Initiative), выявившим независимый предиктор коронарных событий — повышенную ЧСС, причем более выраженная взаимосвязь прослеживалась у женщин более старшего возраста [3].

Учитывая возросшую частоту функциональных (дисрегуляторных) аритмий, центрально обусловленных и ассоциирующихся с первичной дезорганизацией высших отделов нейрогормональной регулирующей системы, данные нарушения ритма рассматриваются в контексте вегетативной дисрегуляции. Наряду с этим, климактерические расстройства, связанные с дисбалансом в вегетативной нервной системе, объясняются экстрагенитальной локализацией рецепторов к эстрогенам и прогестерону, располагающихся, в частности, в головном мозге. Абсолютно все органы и системы нашего организма находятся под постоянным нервно-гуморальным контролем. Индикатором отклонений, возникающих в регулирующих системах, является сердечный ритм [4].

В климактерическом периоде выделяют следующие фазы: переход к менопаузе (предменопауза), менопауза (диагноз ставится ретроспективно, через 12 мес после последней менструации), постменопауза (начинается с менопаузы и заканчивается в 65—69 лет). У 60—80% женщин в пери- или менопаузе могут возникать различные проявления эстрогенодефицитного состояния, или так называемые климактерические расстройства. Широко известны основные клинические проявления климакса: вазомоторные, эмоционально-психические и вегетативные расстройства. Чаще всего вегетативный дисбаланс выражается в усиленном потоотделении, сердцебиении, приступах головокружения [5]. Таким образом, вегетативный дисбаланс является основанием для включения в комплекс лечебных мероприятий вегетотропной терапии. Следует также учитывать, что привычный «клинический портрет», отражающий вегетативный дисбаланс, свойственен не всем пациенткам данной группы, поэтому необходимо руководствоваться результатами диагностических методов для оценки состояния вегетативной нервной системы (ВНС). Так как жалобы данных пациентов неспецифичны, а клинические проявления достаточно разнообразны, то обращаются они прежде всего к врачам общей практики. Это обуславливает использование доступных методов обследования и лечения, имеющихся в арсенале участковых и семейных врачей. Чаще всего (согласно литературным данным) для оценки деятельности ВНС применяют метод вариационной тахипульсометрии, основанный на записи пульсовой волны в течение 5—10 мин в зависимости от выраженности аритмии. Однако при кратковременных записях исследователь искусственно ограничивает число изучаемых регуляторных механизмов, сужает диапазон изучаемых управляющих воздействий [6].

Цель исследования — изучение особенностей клинического течения дисрегуляторных аритмий у женщин в постменопаузе, а также возможности терапевтической коррекции вегетативного дисбаланса и органической патологии сердечно-сосудистой системы у данных пациенток.

Материал и методы. В данной работе предлагается оценивать взаимодействие вегетативной и сердечно-сосудистой систем с помощью анализа вариабельности ритма сердца при проведении суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (комплекс суточного мониторирования ЭКГ «Кардиотехника», «ИНКАРТ» г. Санкт-Петербург) как с целью определения типа ве-

гетативной регуляции (ваго-, нормо- или симпатотония), так и с целью подбора необходимой медикаментозной терапии, а в последующем для контроля эффективности проводимой терапии и при необходимости для коррекции проводимого лечения. В зависимости от преобладания симптоматики и сопутствующей патологии проводились следующие исследования: осмотр глазного дна, УЗИ почек, РЭГ и УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи. Пациентки с ожирением, заболеваниями щитовидной железы и другой тяжелой сопутствующей соматической патологией в исследование не включались.

Не секрет, что женщины в постменопаузе, предъявляющие жалобы на перебои в работе сердца, чаще обращаются к врачу терапевтического профиля и считают нежелательным назначение заместительной гормональной терапии гинекологами-эндокринологами. Препаратом, удовлетворяющим этим требованиям, является *грандаксин* — транквилизатор, обладающий селективной анксиолитической, вегетокорректирующей, стрессопротективной и мягкой психостимулирующей активностью. К несомненным достоинствам данного препарата относится его показание к назначению при климактерическом синдроме, а также доступность в общеврачебной практике.

Под нашим наблюдением на базе ГУЗ ВОКЦ ЛФК и СМ «Реабилитация» и ФГУЗ МСЧ ГУВД по ВО находилось 37 женщины в возрасте от 52 до 65 лет. Все предъявляли жалобы на перебои в работе сердца, чувство «замирания» сердца или приступы учащенного сердцебиения. Все пациентки были в постменопаузе. Помимо жалоб на аритмию, беспокоили раздражительность, тревога, бессонница, чувство онемения конечностей, головные боли, шум в ушах, приливы.

Результаты и их обсуждение. При проведении суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру парасимпатикотония установлена у 17 пациенток, симпатикотония — у 12 и нормотония — у 8. Ишемические изменения сегмента ST, соответствующие II ФК стенокардии, зафиксированы у 10 пациенток, низкая толерантность к физической нагрузке — у 25 пациенток. Аритмический синдром, представленный ЖЭ высоких градаций, — у 7, сочетание ЖЭ и НЖЭ — у 10, приступы синусовой тахикардии — у 6 человек. Лечение было комплексным: все пациентки получали дезагреганты, при вегетативном дисбалансе назначался грандаксин по 50 мг 2 раза в сут в течение 2 мес, при аритмии — бета-блокаторы под адекватным контролем показателей гемодинамики, при ангиальных болях — нитраты. В каждом случае наблюдение прово-

дилось не менее двух месяцев с последующим контролем суточного мониторирования ЭКГ. Субъективное уменьшение выраженности вегетативных проявлений на 2-й нед исследования отметили 10 человек, к середине исследования — 17 пациенток, что проявлялось уменьшением эмоциональной лабильности, улучшением качества сна, исчезновением приступов удушья. Тенденция к стабилизации вегетативного статуса за счет уменьшения парасимпатической составляющей отмечена у 24 пациенток.

Все пациентки хорошо переносили лечение. Побочных проявлений, аллергических реакций зарегистрировано не было.

Выводы. Таким образом, особенностью течения дисрегуляторных аритмий у женщин в постменопаузе являются выраженные расстройства вегетативной регуляции на фоне гормонального дефицита. Комплексная терапия у пациенток данной возрастной группы с использованием грандаксина, дезагрегантов и антиаритмиков привела к уменьшению субъективной составляющей и уменьшению общего количества экстрасистол при проведении контрольного суточного мониторирования ЭКГ. Полученные данные свидетельствуют о нормализации вегетативного тонуса и, как следствие, позволяют говорить об улучшении качества жизни пациенток. Следовательно, правильные решения вопросов гендерной кардионеврологии возможны только при объединении усилий специалистов различных областей медицины, не последняя роль в решении этой проблемы отводится врачам общей практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Верещагин Н.В.* [и др.] // Клиническая медицина. — 1991. — № 6. — С. 3.
2. *Вейн, А.М.* Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000.
3. *Hsia, J.* Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study / J. Hsia, J.C. Larson, J.K. Ockene [et al.] // BMJ. — 2009. — № 7.
4. *Сметник, В.П.* Руководство по климактерию / В.П. Сметник, В.И. Кулакова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001 — 685 с.
5. *Балан, В.Е.* Возможности коррекции климактерических расстройств негормональными средствами / В.Е. Балан, Я.З. Зайдиева // Лечащий врач. — 2000. — № 5/6. — С. 24—27.
6. *Баевский, Р.М.* Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиологических систем / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин // Вестник аритмологии. — 2000. — № 4.

© И.И. Камалов, И.В. Гуляева, Р.Р. Ахмадеев, 2010

УДК 617.7-02:616.441-085.849.1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

ИЛЬДАР ИСХАКОВИЧ КАМАЛОВ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

ИННА ВЛАДИМИРОВНА ГУЛЯЕВА, ассистент кафедры лучевой диагностики ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», врач-рентгенолог высшей категории, отделение радиологии ГУЗ РКБ МЗ РТ

РУСТЭМ РАДИКОВИЧ АХМАДЕЕВ, врач-рентгенолог высшей категории, отделение радиологии ГУЗ РКБ МЗ РТ

Реферат. Тактика лечения эндокринной офтальмопатии на современном этапе включает в себя медикаментозное, лучевое лечение (рентгенотерапию, радиойодтерапию) и их комбинацию, что более эффективно, а также хирургическое лечение. Подбор метода зависит от фазы заболевания и его длительности.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, экзофтальм, рентгенотерапия орбит.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF TREATMENTS FOR THYROID EYE DISEASE

I.I. KAMALOV, I.V. GOULYAEVA, R.R. AKHMADEYEV

Abstract. At the present stage the therapeutic approach to endocrinous ophthalmopathy includes drug, radiation (roentgenotherapy, radioiodinetherapy) therapies, their combination, which is more effective and operative therapy. The choice of therapy depends on the disease phase and its duration.

Key words: endocrinous ophthalmopathy, exophthalmos, roentgenotherapy of orbits.

Эндокринная офтальмопатия (ЭО) — офтальмопатия Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия, тиреоидассоциированная офтальмопатия — аутоиммунное прогрессирующее заболевание, возникающее в результате нарушений в щитовидной железе.

Сравнительная характеристика методов лечения эндокринной офтальмопатии проводилась на 80 больных.

ЭО возникает при гипертиреозе (до 90%); гипотиреозе (до 15%); эутиреозе (до 25%); аутоиммунном тиреоидите (до 5%).

Лечение диффузного токсического зоба радиоактивным йодом также приводит к ЭО или ухудшает ее течение. В некоторых случаях ЭО манифестирует раньше тиреотоксикоза.

В результате заболевания возникают изменения ретробульбарных и частично ретроорбитальных тканей в виде отека, а затем изменения глазодвигательных мышц, развивается экзофтальм. Впоследствии в ретробульбарной клетчатке возникают фиброзные изменения. Возможны осложнения в виде оптической нейропатии из-за сдавления зрительного нерва, а также гибели зрительных аксонов в связи с вовлечением в аутоиммунный процесс сетчатки и сосудистой оболочки, что приводит к потере зрения. В патологический процесс вторично вовлекаются веки, конъюнктивы, роговица, слезная железа.

Лечение ЭО в большинстве случаев не требуется, поскольку при легком течении заболевания не бывает косметических дефектов, зрительного дискомфорта, не снижается качество жизни и возникает самопроизвольная длительная ремиссия.

В зависимости от тяжести ЭО и ее активности определяется выбор тактики лечения.

Это медикаментозные способы, облучение ретробульбарных тканей или их сочетание и хирургическое лечение.

Медикаментозное лечение включает использование глюкокортикоидных препаратов. В некоторых учреждениях их назначают местно (ретробульбарно). Эффект непродолжительный. Более действенным оказался пероральный прием глюкокортикоидов. Недостатком этого лечения является необходимость назначения большой дозы на длительный период. В последнее время стали применять так называемую пульс-терапию — внутривенное введение глюкокортикоидов, назначаемых на более короткий срок. Этот метод оказался эффективней и лучше переносится пациентами. Отмечено положительное воздействие плазмафереза при лечении кортикостероидами. Осложнениями при лечении гормональными препаратами являются развитие печеночной недостаточности, остеопороз, развитие синдрома Кушинга, гастрит, депрессия.

В клиниках Европы (Салоники, Амстердам) для лечения ЭО изучают применение антиоксидантов (аллопуринол), аналогов цитокинов (пентоксифиллин) и

аналогов соматостатина (октреотид). Исследователи считают, что эти группы препаратов более перспективны, а лечение ими не относится к таким агрессивным методам, как применение глюкокортикоидов и хирургическое вмешательство.

Рентгенотерапия орбит применяется при лечении ЭО несколько десятилетий. Этот метод хорошо переносится пациентами и является достаточно эффективным. Положительные результаты обнаружены у 60% пациентов с ЭО средней степени тяжести. Замечено, что применение низких доз (1 Гр в нед) не менее эффективно, чем при использовании режимов высоких доз. Рентгенотерапия хорошо сочетается с одновременным применением глюкокортикоидов. Отмечается улучшение сократимости глазодвигательных мышц и уменьшение выраженности диплопии, экзофтальм убавляется на 2—3 мм. Однако при тяжелых формах ЭО эффект рентгенотерапии медленный и слабовыраженный. Некоторые авторы считают, что при длительно существующей (более 1 года) ЭО с фиброзными изменениями ретробульбарных тканей рентгенотерапия не результативна. Осложнения рентгенотерапии — синдром сухого глаза, ретинопатия, катаракта. Но, как правило, при использовании специальных защитных накладок из свинца, правильном направлении рентгеновского пучка на поле облучения, расчет очаговых доз позволяют избежать этих последствий.

Хирургическое лечение применяется в неактивной фазе при тяжелых случаях ЭО и при длительном течении заболевания, когда воспалительные процессы в глазодвигательных мышцах сменяются на соединительнотканное образование — фиброз.

К операциям при ЭО относятся:

- декомпрессия орбиты, когда выполняется удаление одной из стенок глазницы или ретробульбарной клетчатки. Эта операция показана при выраженном проптозе, подвывихе глазного яблока из орбиты. Декомпрессия по двум стенкам орбиты приводит к уменьшению проптоза на 3—7 мм, удаление ретробульбарной клетчатки — на 2 мм;

- операции на глазодвигательных мышцах показана при стойкой некорригируемой диплопии;

- операции на веках применяют при ретракции, лагофтальме, птозе, пролапсе слезной железы и орбитальной клетчатке. Иногда после хирургического вмешательства устанавливается неправильный уровень века.

Выводы. Важна профилактика ЭО, связанная с устранением факторов риска: курения, хронических и острых инфекций, других аутоиммунных заболеваний. Необходимо избегать стрессов, приводящих к развитию гормонального дисбаланса, участвующего в запуске атаки ЭО.

Лечебный эффект при отечном экзофтальме от медикаментозной терапии и комбинированной с лучевым

воздействием достигается только в стадии лимфоидной инфильтрации, так как лимфоидные клетки высокочувствительны к рентгеновскому излучению.

Радиойодтерапия провоцирует ухудшение течения ЭО, поэтому медикаментозное лечение и рентгенотерапию следует проводить до лечения радиоактивным йодом.

Консервативное лечение ЭО желательно начинать как можно раньше, так как воспалительные процессы в ретробульбарных тканях довольно быстро сменяются фиброзными изменениями и обратное развитие офтальмопатии не наступает. В связи с этим остается только возможность хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая рентгенорадиология: руководство: в 5 т. / под ред. Г.А. Зедгенидзе. — М.: Медицина, 1983—1985. — Т. 5.
2. Центральный научно-исследовательский рентгено-радиологический институт МЗ СССР: метод. рекомендации по лучевой терапии неопухолевых заболеваний. — Л., 1989.
3. Krassas, G.E. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии / G.E. Krassas, W.M. Wiersinga // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 3 (9).
4. Свириденко, Н.Ю. Эндокринная офтальмопатия: от первичного звена до высоких технологий / Н.Ю. Свириденко, М.Б. Анциферов, И.М. Беловалова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2008. — Т. 4, № 1.
5. Корытова, Л.И. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении заболеваний органа зрения / Л.И. Корытова, В.Н. Алексеев, Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 3, № 4.
6. Древаль, А.В. Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии / А.В. Древаль, А.Ф. Цыб, О.А. Нечаева [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2007. — Т. 3, № 3.

ВОЗМОЖНОСТИ РАЦИОНАЛИЗАЦИИ СИСТЕМНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА ПАРАВИНА, аспирант кафедры фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (+7 (846) 996-04-44, e-mail: paravel@mail.ru)

АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ ЖЕСТКОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (+7(846)260-33-61, e-mail: zhestkov@rambler.ru)

ОЛЕГ ЛЬВОВИЧ КУЛАГИН, докт. мед. наук, профессор кафедры фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (+7(846)260-33-67, e-mail: kulagin2000@yandex.ru)

ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА ОСЬКИНА, главный специалист фармацевтического управления Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области (+7 (846) 332-25-58, e-mail: OskinaEA@samregion.ru)

Реферат. Представлены данные анализа обеспечения и финансовых затрат на лекарственные средства, приведен пример использования методик клинико-экономического анализа, фармакоэпидемиологического анализа для исследования потребления антимикробных средств в многопрофильном стационаре.

Ключевые слова: фармакотерапия, клинико-экономический анализ, фармакоэпидемиология, DDD-анализ, лекарственное обеспечение.

POSSIBILITIES OF RATIONALIZATION OF SYSTEMIC ANTIMICROBIAL THERAPY IN A MULTI-FIELD HOSPITAL

E.V. PARAVINA, A.V. ZHESTKOV, O.L. KULAGIN, E.A. OSKINA

Abstract. The example of the usage of the methods of clinical-and-economic analysis, pharmacoepidemiological analysis for the study of antimicrobial consumption in a multidisciplinary hospital is given. The results of software analysis and financial medical expenses are presented.

Key words: pharmacotherapy, clinical-and-economic analysis, pharmacoepidemiology, DDD-analysis, drug management.

Введение. В настоящее время существуют различные методологические подходы к оптимизации лекарственной терапии. Использование клинико-экономического анализа, фармакоэпидемиологических видов анализа использования ЛС, проведение фармакоэпидемиологического мониторинга является необходимым условием для определения проблем, связанных с нерациональным использованием ЛС и повышением эффективности и безопасности фармакотерапии [1].

В структуре расходования бюджета многопрофильного стационара по статье «Лекарственные препараты» доля финансовых затрат на приобретение антимикробных химиопрепаратов составляет от 25 до 60% [2, 3]. В условиях ограниченного финансирования ЛПУ недостаток средств для приобретения жизненно необходимых препаратов приводит к нерациональному использованию антибиотиков. По данным мировых экспертов, антимикробные препараты почти в половине случаев назначаются необоснованно, поэтому оптимизация применения антибиотиков является актуальной задачей ЛПУ и практического здравоохранения [4, 5, 6]. В российских стационарах, по данным отечественных авторов, от 20 до 75% случаев использования антибиотиков являются необоснованными.

Комплексная оценка закупки и потребления препаратов — клинико-экономический анализ — позволяет

выявить недостатки в лекарственном обеспечении и использовании медикаментов в ЛПУ и благодаря созданию и внедрению стандартов лечения оптимизировать применение лекарственных препаратов. Это дает возможность совершенствовать структуру закупки лекарственных препаратов в стационаре, перераспределить финансирование в сторону снижения затрат на препараты сомнительного качества с недоказанной эффективностью и увеличить приобретение высококачественных препаратов [6].

Фармакоэпидемиология ставит своей целью рациональное использование лекарственных средств. DDD-анализ является фармакоэпидемиологическим видом анализа и позволяет оценивать потребление антибиотиков. В России для оценки лекарственного потребления данная методика используется недостаточно. АТС/DDD-методология может выявить проблемы, связанные с чрезмерным либо недостаточным использованием лекарств. На основании результатов таких исследований возможно повысить качество использования препаратов, а также оценить эффективность предпринятых мер.

Целью данного исследования явилось проведение комплексного анализа финансовых затрат и потребления антибиотиков в многопрофильном стационаре с использованием методик клинико-экономического и фармакоэпидемиологического анализа.

Материал и методы. Нами проведен анализ финансовых затрат на закупку антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре, представленном отделениями хирургического и терапевтического профиля Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина, с использованием ABC-анализа по стандартной методике. В данном лечебном учреждении наибольшая доля расходов от всех затрат на лекарственные средства на протяжении ряда лет приходится на антимикробные химиопрепараты, поэтому актуальной остается задача по рационализации антимикробной терапии и оптимизации затрат на антибиотики.

Объектом исследования служила отчетно-учетная документация по закупке и расходованию антимикробных химиопрепаратов в отделениях стационара за три года (2002 г., 2005 г., 2008 г.). Стоимость препаратов определялась по ценам на момент их закупки, далее определялась сумма затрат за каждый анализируемый год (стоимость единицы препарата × количество упаковок). Все антимикробные химиопрепараты распределены по международным непатентованным наименованиям, затем по группам согласно классификации по химическому строению, далее ранжированы в порядке убывания затрат. По каждой позиции рассчитан процент от общих финансовых затрат на антибиотики, затем эти показатели суммированы по позициям и определен кумулятивный процент, формирующий классы А, В, С (85%, 10%, 5% соответственно). Для анализа потребления антимикробных химиопрепаратов в 2008 г. начато применение в комплексе клинико-экономического анализа (ABC-анализа) и фармакоэпидемиологического анализа (DDD-анализа). Для анализа потребления препаратов по ЛПУ в целом и отдельно по выбран-

ным отделениям стационара применен DDD-анализ с использованием ATC/DDD-методологии согласно индексам ATC/DDD ВОЗ за 2006 г. для разделов J01 (антибактериальные препараты для системного применения) и J02 (антимикотики для системного применения). Использовался показатель DDD на 100 койко-дней, процент от общего DID для разных групп антимикробных химиопрепаратов на уровне всего стационара и в выбранных отделениях хирургического и терапевтического профиля: отделение абдоминальной хирургии, торакальной и гнойной хирургии, гематологии и трансплантации костного мозга, пульмонологическое и нефрологическое отделения, где антимикробные препараты назначаются с лечебной целью, а уровень назначения антибиотиков и противогрибковых препаратов стабильно высок.

Результаты и их обсуждение. В целом произошло увеличение доли расходов на антимикробные химиопрепараты в структуре финансовых затрат на медикаменты наряду с увеличением финансирования ЛПУ по статье «Медикаменты» (рис. 1).

Сравнительный анализ позволяет определить долю расходов на антимикробные химиопрепараты за каждый изучаемый год и показывает динамику финансовых затрат на лекарственные средства (рис. 2).

ABC-анализ позволяет наглядно изучить распределение финансовых затрат, выявить приоритетные затраты. Мы приводим сравнительный период затрат на основные группы антимикробных препаратов: цефалоспорины (ЦЕФ), карбапенемы (КАР), пенициллины (ПЕН), аминогликозиды (АМГ), фторхинолоны (ФХ), макролиды (МАК), метронидазол (МЕТ), гликопептиды (ГЛ), тетрациклины (ТЕТ), хлорамфениколы (ХЛ) — в 2002, 2005, 2008 гг. (табл. 1).

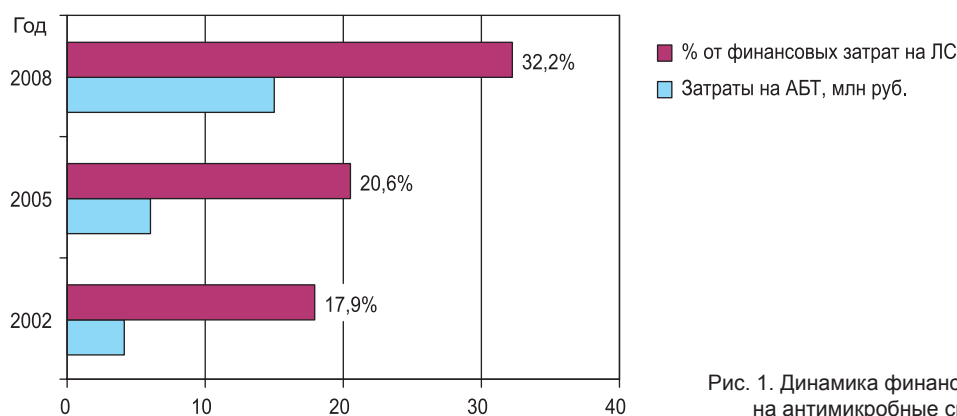


Рис. 1. Динамика финансовых затрат на антимикробные средства

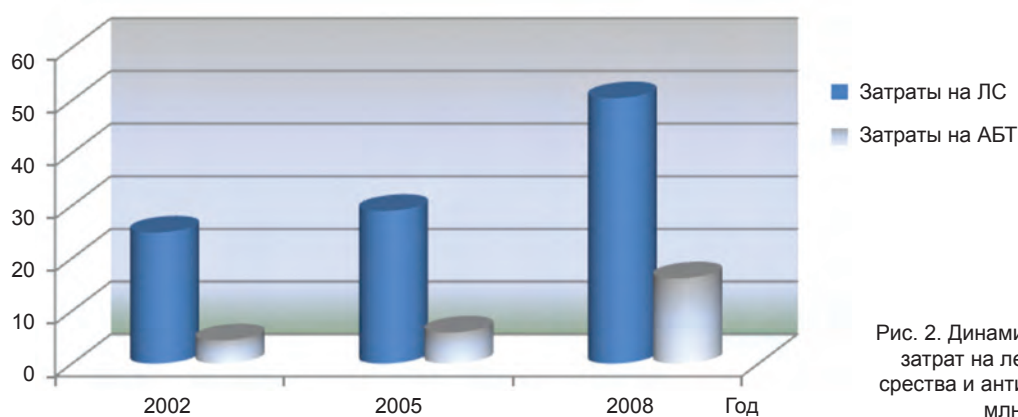


Рис. 2. Динамика финансовых затрат на лекарственные средства и антибиотики в ЛПУ, млн руб.

Таблица 1

Структура финансовых затрат ЛПУ на группы антимикробных препаратов (ABC-анализ) за 2002, 2005, 2008 гг.

2002			2005			2008		
Наименование группы препаратов	Доля затрат на антибиотик, %	Кумулятивный %	Наименование группы препаратов	Доля затрат на антибиотик, %	Кумулятивный %	Наименование группы препаратов	Доля затрат на антибиотик, %	Кумулятивный %
Класс А								
ЦЕФ	40,3	—	ЦЕФ	55,0	—	ЦЕФ	58,5	—
КАР	20,7	61,0	КАР	15,1	70,2	КАР	18,9	77,5
ПЕН	19,0	79,9	ПЕН	9,4	79,6	АМГ	5,7	83,2
Класс В								
АМГ	8,4	88,4	АМГ	7,8	87,4	ФХ	4,3	87,5
МЕТ	4,7	93,1	МЕТ	3,7	91,1	МАК	3,3	90,9
ФХ	3,0	96,0	ПГ (флуконазол)	2,3	93,4	ПЕН	3,3	94,1
Класс С								
МАК	2,3	98,3	ГЛ	2,2	95,6	ГЛ	2,6	96,7
ГЛ	1,5	99,8	МАК	2,1	97,8	ПГ (флуконазол)	1,8	98,5
ПГ (амфотерицин)	0,1	99,9	ФХ	2,1	99,8	МЕТ	1,4	99,9
ТЕТ	0,1	100	ТЕТ	0,1	99,9	ХЛ	0,1	100
—	—	—	ХЛ	0,1	100	—	—	—

На протяжении указанного периода наиболее затратной группой антимикробных химиопрепаратов были цефалоспорины, на которые пришлось до 58,5% от всех денежных затрат на антибиотики в 2008 г. На втором месте в структуре расходов за весь исследуемый период — карбапенемы (20,7%, 15,1%, 18,9% соответственно по годам). На третьем месте по объему финансовых затрат в 2002, 2005 гг. находились пенициллины (19 и 9,4% соответственно), правда доля расходов на них неуклонно снижалась, и в 2008 г. на приобретение препаратов этой группы было израсходовано 3,3% финансовых средств, что в 5,75 раза меньше, чем в 2002 г.; уменьшилась доля затрат на препараты группы аминогликозидов. Несколько возросли затраты на использование препаратов группы макролидов, фторхинолонов, гликопептидов, противогрибковых средств.

В 2008—2009 гг. мы начали сравнительный анализ финансовых затрат (ABC-анализ) и уровня потребления антимикробных препаратов (DDD-анализ) за 6 мес (IV квартал 2008 г., I квартал 2009 г.), в результате кото-

рого выявились, например, несоответствия денежных затрат на карбапенемы (имипенем, меропенем), которые вошли в класс А, при этом уровень их потребления на уровне всего стационара был не более 0,8—1,6% от общего DDD в течение изучаемого периода.

Явными лидерами по потреблению были препараты групп цефалоспоринов, аминогликозидов и фторхинолонов. С наибольшей интенсивностью за исследуемый период использовались цефалоспорины 3-го и 1-го поколений. Далее в порядке убывания: аминогликозиды, фторхинолоны, метронидазол, пенициллины, макролиды, карбапенемы, противогрибковые препараты. Достаточно низким был уровень потребления макролидов и карбапенемов (табл. 2).

По результатам DDD-анализа получены следующие данные: уровень потребления антимикробных химиопрепаратов по больнице (показатель DDD на 100 койко-дней) составил 42,4 и 33 за IV квартал 2008 г. и I квартал 2009 г. соответственно; такие группы препаратов, как пенициллины, сульфаниламиды и тетрациклины (доксидиклины), используются ограниченно (пенициллины —

Таблица 2

Структура потребления групп антимикробных химиопрепаратов в целом по больнице

IV квартал 2008 г.		I квартал 2009 г.	
Наименование группы препаратов	% от общего DID	Наименование группы препаратов	% от общего DID
Цефалоспорины 3-го поколения	26,98	Цефалоспорины 3-го поколения	28,67
Аминогликозиды	19,37	Аминогликозиды	16,48
Цефалоспорины 1-го поколения	14,31	Цефалоспорины 1-го поколения	13,03
Хинолоны, фторхинолоны	12,03	Хинолоны, фторхинолоны	12,83
Другие: метронидазол, фосфомицин	8,05	Другие: метронидазол, фосфомицин	9,15
Пенициллины	6,96	Пенициллины	9,04
Макролиды	2,49	Макролиды	3,33
Карбапенемы	1,68	Противогрибковые/триазолы	1,36
Сульфаниламиды и триметоприм	1,31	Карбапенемы	0,87
Противогрибковые/триазолы	1,23	Амфениколы	0,50
Цефалоспорины 4-го поколения	1,08	Сульфаниламиды и триметоприм	0,49
Линкозамиды	0,89	Цефалоспорины 4-го поколения	0,48
Амфениколы	0,83	—	—

в отделениях хирургических и пульмонологическом, сульфаниламиды — в гематологическом отделении, доксициклин — в пульмонологическом отделении); фторхинолоны, цефалоспорины и метронидазол применяются во всех исследуемых отделениях без исключения. Основные используемые группы препаратов — цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны.

Структура потребления наиболее используемых групп антимикробных химиопрепаратов представлена по категориям А и В в табл. 3.

В преобладающей по уровню потребления группе цефалоспоринов наиболее используемыми были препараты цефтриаксон и цефазолин, их доля от общего DID составила соответственно 17,7 и 13,0%. Использование препаратов резерва (цефалоспорины с антисинегнойной активностью — цефоперазон; цефтазидим и цефепим, ингибиторзащищенный цефалоспорин с активностью против *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* цефоперазон/сульбактам) в целом по стационару было значительно ниже.

Таблица 3

Структура потребления антимикробных химиопрепаратов в категориях А, В в % от общего DID

IV квартал 2008 г.		I квартал 2009 г.	
Наименование группы препаратов	% от общего DID	Наименование группы препаратов	% от общего DID
Класс А			
Цефалоспорины 3-го поколения	26,9	Цефалоспорины 3-го поколения	28,6
Цефалоспорины 1-го поколения	14,3	Аминогликозиды	16,4
Карбапенемы	1,6	Цефалоспорины 1-го поколения	13,0
—	—	Пеницилины	9,0
—	—	Карбапенемы	0,8
Класс В			
Аминогликозиды	19,3	Фторхинолоны	12,8
Фторхинолоны	12,0	Другие: метронидазол, фосфомицин	9,2
Другие: метронидазол, фосфомицин	8,0	Макролиды	3,3
Цефалоспорины 4-го поколения	1,1	—	—

В хирургических отделениях наблюдался самый высокий уровень потребления антибиотиков, причем он достаточно высок в отделении общей хирургии, где

типы операционных ран при плановых вмешательствах являются в основном чистыми и условно чистыми (рис. 3).

Из всех наблюдаемых терапевтических отделений высокий уровень потребления антимикробных химиопрепаратов, сопоставимый с потреблением в хирургических отделениях, наблюдался в отделении гематологии и трансплантации костного мозга, пульмонологическом отделении. Это соответствует структуре заболеваний данных отделений и особенностям структуры случаев госпитализации, при которых требуется проведение антибактериальной терапии.

По сравнительным данным ABC-анализа за исследуемый период наиболее затратными явились препараты группы цефалоспоринов и карбапенемов. Также выявлено некоторое несоответствие финансовых затрат (ABC-анализ) и уровня потребления антимикробных препаратов (DDD-анализ) в лечебном учреждении: максимум затрат приходился на ряд препаратов, которые вошли в классы А и В, а уровень их потребления был менее 1,0 DDD в течение всего изучаемого периода.

Общий показатель потребления антимикробных препаратов по стационару за исследуемый период составил 42,4 и 33 за IV квартал 2008 г. и I квартал 2009 г. соответственно. Наиболее используемыми препаратами в лечебном учреждении в целом и выбранных отделениях стационара являются группы цефалоспоринов, аминогликозидов и фторхинолонов, что требует дополнительного контроля и мониторинга за использованием препаратов с узким терапевтическим интервалом и высоким риском возникновения побочных эффектов.

Наибольший уровень потребления антимикробных средств был в отделении торакальной и гнойной хирургии, минимальный — в терапевтических отделениях.

В данном лечебном учреждении службой клинической фармакологии разработана и внедрена тактика эмпирической антимикробной терапии, определена стратегия назначения антибиотикотерапии в соответствии с данными микробиологического исследования пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, оптимизировано назначение антибиотиков резерва, внедрены протоколы антибиотикопрофилактики с рекомендациями по выбору антибактериального препарата и режима его дозирования для всех видов оперативного лечения, периодически проводятся общепольничные и отделенческие конференции по проблемам антибиотикорезистентности и выбора правильной тактики антибиотикотерапии. В целях

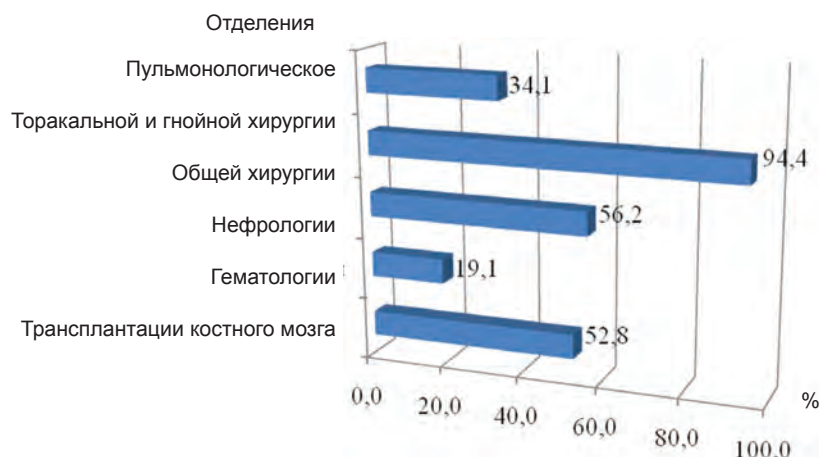


Рис. 3. Сравнительное потребление АМП в отделениях ЛПУ в DID

дальнейшего совершенствования и повышения эффективности антимикробной терапии необходимо сопоставление полученных данных уровня потребления антибиотиков с мониторингом микробной флоры и антибиотикорезистентности по стационару в целом и по отделениям с высоким потреблением антимикробных химиопрепаратов.

Выводы:

1. Использование комплексного анализа потребления лекарственных средств, в частности такой ресурсоемкой группы лекарственных средств, как антимикробные химиопрепараты, дает возможность выявить существующие проблемы и повысить эффективность работы по оптимизации лекарственного обеспечения и рационализации фармакотерапии.

2. Для принятия административных решений по оптимизации антибиотикотерапии необходим мониторинг потребления антимикробных химиопрепаратов в отделениях стационара; для приведения в соответствие количества и ассортимента применяемых антибиотиков с профилем подразделений стационара требуется мониторинг DDD-показателей в отделениях с высоким уровнем потребления антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров, В.И. Прикладная фармакоэкономика: учеб. пособие для вузов / В.И. Петров. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. — С. 336.
2. Белоусов, Ю.Б. Клинические и экономические аспекты рационального использования лекарственных препаратов / Ю.Б. Белоусов, Л.И. Ольбинская, А.В. Быков // Клиническая фармакология и терапия. — 1997. — № 6. — С. 83—86.
3. Страчунский, Л.С. Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии / Л.С. Страчунский, А.В. Веселов, В.А. Кречиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 19—31.
4. Омеляновский, В.В. Антибиотики в стационаре — проблемы и пути решения / В.В. Омеляновский, Ю.В. Попова // Педиатрия. — 2001. — № 1. — С. 52—56.
5. Решедько, Г.К. Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России: практ. руководство по антиинфекционной химиотерапии / Г.К. Решедько, Р.С. Козлов; под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск, 2007. — С. 49—51.
6. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации: практ. руководство для лиц, принимающих решения / П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2004. — № 7. — С. 82—114.

© Н.Н. Жаров, Е.К. Бельтюков, 2010

УДК 616.24-002-085.33.036.8:616-082-039.57

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО НАЗНАЧЕНИЯ КЛАРИТРОМИЦИНА И АЗИТРОМИЦИНА У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ ЖАРОВ, ФГУЗ ЦМСЧ-31 ФМБА РФ, городская поликлиника, врач-терапевт, Новоуральск, Свердловская область (e-mail: ngarov@rambler.ru)

ЕВГЕНИЙ КРОНИДОВИЧ БЕЛТЮКОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрав», Екатеринбург (e-mail: asthma@mail.ru)

Реферат. С 1 января по 31 декабря 2007 г. в Новоуральске в течение первого часа при первичном визите к врачу исследовалась эффективность раннего назначения азитромицина и кларитромицина медленного высвобождения ($n=79$) в сравнении с применением амоксициллина ($n=80$) в более поздние сроки у больных внебольничной пневмонией (ВП) в амбулаторных условиях. В группе больных ВП ($n=79$) по сравнению с пациентами ($n=80$) наблюдалось более быстрое разрешение инфильтрации в легких на 6%, меньшая длительность лечения на 10%, меньшее число дней нетрудоспособности на 7% и число госпитализированных пациентов на 79%. Смертность во 2-м полугодии 2007 г., когда больные ВП экстренно принимали макролиды, была на 67% меньше смертности в 1-м полугодии. Таким образом, экстренная стартовая терапия ВП пролонгированными формами азитромицина и кларитромицина в начале лечения в течение первого часа при первичном обращении к врачу эффективнее по сравнению с амоксициллином, назначенным в более поздние сроки.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, азитромицин, кларитромицин, раннее назначение, смертность.

THE EFFECTIVENESS OF EARLY USE OF CLARITHROMYCIN AND AZITHROMYCIN FOR PATIENTS HAVING HOME PNEUMONIA IN AMBULATORY TERMS

N.N. ZHAROV, E.K. BELTYUKOV

Abstract. From 01.01 till 31.12.2007 in the town of Novouralsk there was research on the effectiveness of urgent use of azithromycin and clarithromycin of slow freeing ($n=79$) within the first hour of the initial visit to the doctor in comparison with amoxicillin ($n=80$) in the later period for home pneumonia (HP) patients in ambulatory terms. In the group of patients of HP ($n=79$) as compared with patients ($n=80$) there was more rapid permission of pneumonic infiltration by 6%, less duration of treatment by 10%, less number of days of temporary disability by 7% and less number of the hospitalized patients by 79%. Death rate in the town in the second half of 2007, when the patients of HP were urgently given macrolides became less by 67% than death rate in a first half-year. Thus, urgent starting therapy of HP by the prolonged forms of azithromycin and at the clarithromycin beginning of treatment within the first hour at the initial visit to the doctor is more effective than amoxicillin, given in the later period.

Key words: home pneumonia, azithromycin, clarithromycin, early treatment (use), death-rate.

Введение. Ежегодно общее число больных внебольничной пневмонией (ВП) в России превышает 1 500 000 человек [5]. В 2003 г. в РФ от ВП умерло 44 438 человек. В Екатеринбурге с 2000 по 2004 г. смертность от ВП составила 35,8—39,9 на 100 тыс. населения [2]. Анализ российских данных в отдельных регионах свидетельствует, что наиболее высокая смертность от ВП наблюдается у мужчин трудоспособного возраста [3]. Смертность от ВП обусловлена, с одной стороны, свойствами возбудителей (вирулентность, резистентность к антибиотикам) и состоянием макроорганизма, с другой — организацией помощи больным ВП, качеством антибактериальной терапии [1,6]. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, ВП остается одной из актуальных проблем современной медицины в связи с сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью [3]. Важной составляющей лечения ВП на амбулаторном этапе является комплаенс, повышение которого может существенно улучшить исход пневмонии.

Цель — исследование эффективности раннего назначения азитромицина и кларитромицина медленного высвобождения у больных внебольничной пневмонией (ВП) в амбулаторных условиях.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе ФГУЗ ЦМСЧ-31 ФМБА России г. Новоуральска Свердловской области с 1 января по 31 декабря 2007 г. По дизайну это открытое сравнительное исследование эффективности различных режимов стартовой антибактериальной терапии ВП на амбулаторном этапе. Основная группа ($n=79$) формировалась с 1 июля по 31 декабря 2007 г., когда врачи при подозрении на пневмонию во время первичного обращения выдавали пациенту азитромицин или кларитромицин медленного высвобождения. В дальнейшем визиты к врачу повторялись через 2, 5, 10 и 14 сут. Группа сравнения ($n=80$) формировалась за период с 1 января по 1 июля 2007 г. методом сплошной выборки амбулаторных карт больных ВП в поликлинике, по которым проведен анализ эффектив-

ности лечения ВП бета-лактамами антибиотиками (амоксциллином). На всех пациентов заполняли индивидуальные карты, в которые вносили визиты пациента к врачу, степень тяжести состояния, сопутствующие заболевания, данные общего анализа крови, результаты рентгенологического исследования, назначения препарата, эффективность лечения, сроки госпитализации и сроки временной нетрудоспособности.

Применялись алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии в соответствии с практическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых [3, 4, 7]. Для статистической обработки материала применялись следующие показатели: средняя арифметическая (M), средняя ошибка средней арифметической ($\pm m$), статистическая достоверность различий параметрических величин подтверждалась парным критерием Стьюдента (t) и критерием Фишера. Значения считали достоверными при $p < 0,05$. Использовались методы группировки, вариационной статистики, графоаналитический анализ. Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере в OS Windows XP с использованием программного обеспечения MS Excel (описательная статистика).

Результаты и их обсуждение. Пациенты основной группы были разделены на подгруппы. Пациенты 1А подгруппы ($n=35$) получали азитромицин медленного высвобождения (2 г 1 раз в нед), пациенты 1Б подгруппы ($n=44$) — кларитромицин медленного высвобождения (1 г 1 раз в сут в течение первого часа при первичном обращении к врачу). В группу сравнения включены пациенты ($n=80$) с документированным диагнозом ВП, получавшие в 1-м полугодии 2007 г. амоксициллин (капсулы) 0,5 г 3 раза в сут и начинавшие терапию в более поздние сроки (табл. 1).

Оценка эффективности и адекватности терапии проведена у 75 пациентов основной группы, получавших макролиды в первый час при первичном обращении к врачу, и у 61 пациента группы сравнения, получавших бета-лактамы в более поздние сроки (табл. 2, 3).

Таблица 1

Характеристика пациентов, дозирование и время начала антибактериальной терапии

Признак	Амоксициллин по 0,5 г 3 раза в сут	Азитромицин по 2 г 1 раз в нед	Кларитромицин по 1 г 1 раз в сут
Распределение пациентов ($n=130$)	80	35	44
Средний возраст, годы	46	41	41
Начало антибактериальной терапии при первичном обращении к врачу	В среднем через 6 ч	В первый час	В первый час

Таблица 2

Сравнительная эффективность азитромицина и кларитромицина в лечении ВП

Характеристика	Группа 1А, азитромицин	Группа 1Б, кларитромицин	Значение p , t , фэмп
Число пациентов	34	41	—
Продолжительность лечения, дни, $M \pm m$	10,94 $\pm$ 0,13	10,78 $\pm$ 0,20	$t=0,63$ $p>0,05$
Число госпитализированных больных ВП вследствие неэффективности стартовой терапии на догоспитальном этапе	1	3	фэмп=1,248 $p>0,05$
Разрешение инфильтрации в легочной ткани, $M \pm m$	21,26 $\pm$ 0,28	21,07 $\pm$ 0,25	$t=0,51$ $p>0,05$
Число дней нетрудоспособности, $M \pm m$	10,32 $\pm$ 0,15	10,29 $\pm$ 0,15	$t=0,13$ $p>0,05$

Сравнительная эффективность бета-лактамов и макролидов в лечении ВП

Характеристика	1-е полугодие 2007 г., бета-лактамы	2-е полугодие 2007 г., макролиды	Уровень значимости
Продолжительность лечения в амбулаторных условиях, $M \pm m$	12,05±0,23 $n=61$	10,85±0,13 $n=75$	$t=4,78$ $p<0,05$ $0,70<\mu_1-\mu_2<1,69$
Число дней временной нетрудоспособности, $M \pm m$	11,08±0,15 $n=49$	10,30±0,11 $n=69$	$t=4,31$ $p<0,05$ $0,42<\mu_1-\mu_2<1,14$
Сроки разрешения легочной инфильтрации, $M \pm m$	22,38±0,34 $n=61$	21,16±0,19 $n=75$	$t=3,29$ $p<0,05$ $0,48<\mu_1-\mu_2<1,95$
Число госпитализированных больных ВП вследствие неэффективности стартовой терапии на догоспитальном этапе	19	4	$\text{фэмп}=3,403$ $p<0,01$
Продолжительность лечения пациентов, направленных в стационар, $M \pm m$	22,79±0,36 $n=19$	21,0±0,41 $n=4$	$t=2,17$ $p<0,05$

Продолжительность лечения в амбулаторных условиях, число дней временной нетрудоспособности, сроки разрешения легочной инфильтрации, число госпитализированных больных ВП в подгруппах 1А и 1Б, получавших азитромицин и кларитромицин, не различались ($p>0,05$).

Использование в качестве стартовой терапии в течение первого часа при первичном обращении к врачу пролонгированных форм азитромицина и кларитромицина по сравнению с амоксициллином (капсулярная форма), применявшимся в более поздние сроки у больных ВП, привело к более быстрому разрешению пневмонической инфильтрации у пациентов основной группы на 6% ($p<0,05$). Кроме того, продолжительность лечения в основной группе оказалась на 10% больше ($p<0,05$), число дней временной нетрудоспособности — на 7% ($p<0,05$), число госпитализированных пациентов вследствие неэффективности стартовой терапии на догоспитальном этапе на 79% ($p<0,05$) меньше, чем в группе сравнения. Продолжительность антибактериальной терапии пациентов, направленных в стационар, в основной группе была меньше на 8%, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

У 23 (19+4) пациентов эффективность лечения на амбулаторном этапе не оценивали из-за вынуж-

денной госпитализации в круглосуточный стационар. Четверо госпитализированных пациентов получали в качестве стартовой терапии в течение первого часа при первичном обращении к врачу пролонгированные формы азитромицина ($n=1$), кларитромицина ($n=3$) и 19 госпитализированных пациентов получали амоксициллин в более поздние сроки. Пациенты были госпитализированы в стационар в среднем на третьи сутки при сохраняющейся лихорадке $37,7-38^\circ\text{C}$, в состоянии средней тяжести. Продолжительность антибактериальной терапии пациентов основной группы, направленных в стационар, была меньше на 8%, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Больные были выписаны с выздоровлением. Летальных исходов не зарегистрировано (табл. 4).

Проведен сравнительный анализ показателей смертности за 1-е и 2-е полугодия 2007 г. в сравнении с аналогичными показателями 2006 г. (табл. 5).

Смертность на 100 тыс. населения во 2-м полугодии 2007 г. на 67% ($p<0,05$) меньше аналогичного показателя 1-го полугодия 2007 г. Показатели смертности 1-го и 2-го полугодий 2006 г. не различались ($p>0,05$).

Заключение. Организация в амбулаторных условиях (при подозрении на пневмонию) раннего (в течение первого часа при первичном обращении

Таблица 4

Характеристика госпитализированных больных с ВП

Характеристика	1-е полугодие 2007 г., бета-лактамы	2-е полугодие 2007 г., макролиды	Уровень значимости
Число госпитализированных больных ВП вследствие неэффективности стартовой терапии на догоспитальном этапе	19	4	$\text{фэмп}=3,403$ $p<0,01$
На какой день с начала болезни были госпитализированы, $M \pm m$	3,0±0,36	2,75±0,25	$t=0,31$ $p>0,05$
Продолжительность лечения пациентов, направленных в стационар, $M \pm m$	22,79±0,36 $n=19$	21,0±0,41 $n=4$	$t=2,17$ $p<0,05$

Таблица 5

Сравнение смертности от ВП в 1-м и 2-м полугодиях 2006 и 2007 гг.

Показатели	1-е полугодие 2006 г.	2-е полугодие 2006 г.	фэмп 1—2	1-е полугодие 2007 г.	2-е полугодие 2007 г.	фэмп 1—2
Смертность от ВП на 100 тыс. населения	7,1	4,1	0,683 $p>0,05$	15,4	5,1	4,029 $p<0,01$

к врачу) применения азитромицина или кларитромицина медленного высвобождения существенно улучшает исходы ВП: уменьшаются смертность, сроки разрешения легочной инфильтрации, число дней временной нетрудоспособности, продолжительность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов, Р.С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999—2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2 / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 33—47.
2. Синопальников, А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. — М.: Премьер МТ; Наш Город, 2007. — 352 с.
3. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Стречковский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 54—86.
4. Чучалин, А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов, С.Л. Бабак [и др.]; под общ. ред. А.Г. Чучалина. — М.: Литтерра, 2004. — 874 с. — (Серия. Рациональная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей, т. 5).
5. Чучалин, А.Г. Пульмонология / А.Г. Чучалин. — М.: Белая книга, 2003.
6. Яковлев, С.В. Анализ адекватности стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях (исследование АСЭТ) / С.В. Яковлев, В.Б. Белобородов, С.В. Сидоренко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 2. — С. 14—20.
7. Яковлев, В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев [и др.]; под общей ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — 1008 с. — (Серия. Рациональная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей, т. 2).

© А.В. Мордык, М.А. Плеханова, Ю.И. Пацула, С.И. Жукупцева, И.А. Солдатова, О.С. Глинских, Е.А. Цыганкова, 2010

УДК 612.017.1:616-002.5-053.2/.7

ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

АННА ВЛАДИМИРОВНА МОРДЫК, докт. мед. наук, доц. кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии
ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрав»
[(3812)65-30-15; e-mail: amordik@mail.ru]

Реферат. С целью оценки специфического клеточного иммунитета было обследовано 111 детей и подростков, больных туберкулезом. По результатам специфических иммунологических реакций установлено, что независимо от возраста и генеза заболевания регистрировали выраженную пролиферацию лимфоцитов в модифицированной реакции бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции туберкулином. Дополнительно после стимуляции лимфоцитов туберкулином определяли высокий уровень γ -интерферона преимущественно при туберкулезе первичного генеза. Установили, что определение сенсибилизации к туберкулину в реакции торможения миграции лейкоцитов косвенно может свидетельствовать о неблагоприятном течении туберкулезного процесса в связи с активацией гуморального звена иммунитета. Таким образом, результаты исследования специфического клеточного иммунитета являются дополнительным критерием в диагностике туберкулеза у детей и подростков, а также оценке прогноза течения данного заболевания.

Ключевые слова: дети, подростки, туберкулез, специфический иммунитет, диагностика.

EVALUATION OF A SPECIFIC CELLULAR IMMUNITY AMONG TB SICK CHILDREN AND TEENAGERS

A.V. MORDIK

Abstract. In order to assess specific cellular immunity were examined 111 of children and teenagers suffering from tuberculosis. The results of specific immunological reactions revealed that no matter what age and diseases genesis having expressed the proliferation in modified reaction of blast transformation of lymphocytes within tuberculin stimulation. Additionally, after tuberculin stimulation determined the high level of γ INF mainly with tuberculosis of primary genesis. It was found out that the definition of sensitization to tuberculin in the reaction braking migration leucocytes indirectly may indicate a disadvantaged course of tuberculosis process, in connection with the activation of the humoral link of immunity. Thus, the results of the study of a specific cellular immunity are an additional criterion for diagnosis of tuberculosis in children and adolescents, as well as the assessment of the current forecast of the disease.

Key words: children, teenagers, tuberculosis, specific immunity, diagnostics.

Введение. В современном обществе рост заболеваемости туберкулезом отмечается во всех возрастных группах, в том числе среди детей и подростков [1]. У детей сегодня все чаще встречаются генерализованные и распространенные формы заболевания,

одновременно часть авторов указывает на увеличение выявления детей с кальцинатами в легочной ткани и во внутригрудных лимфатических узлах и сложностях исключения активности туберкулезного процесса у последних [1]. Основным методом выявления туберкулеза

у детей и подростков по-прежнему остается туберкулинодиагностика, однако у подростков специфическое воспаление обнаруживается по реакции Манту лишь у каждого четвертого [9]. Применение в диагностике туберкулеза у детей современных иммунологических тестов в комплексе с уже имеющимися методами позволяет адекватно оценить активность туберкулезной инфекции [3].

Особую роль на течение и исход заболевания оказывает иммунная система. Многочисленными исследованиями установлено, что туберкулез у детей протекает на фоне различных нарушений иммунитета [2, 6, 8], в том числе клеточного [5, 7, 11]. В исследованиях С.Н. Ефремовой и др. [4] показано, что для большинства детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов характерны выраженные показатели специфического клеточного ответа в реакции бластной трансформации лимфоцитов на туберкулин. При вторичных формах туберкулезной инфекции имеет место увеличение уровня моноцитов, где, вероятно, происходят персистенция и размножение возбудителя, а также активация гуморального пути иммунного ответа, неблагоприятного в плане прогноза исходов заболевания [9].

Согласно современным данным одним из маркеров функционального состояния иммунокомпетентных клеток является цитокиновый спектр [7]. Среди Т-цитокинов важное значение имеет γ -интерферон, стимулирующий макрофаги, а также способствующий презентации антигена, что ведет к накоплению CD_4^+ -Т-лимфоцитов и/или цитотоксических Т-лимфоцитов [7]. Существуют противоречивые результаты исследований, касающихся определения уровня γ -интерферона при специфическом воспалении; одними авторами установлено, что при легких вариантах течения заболевания усиливается продукция γ -интерферона [12], другие исследователи указывают на снижение спонтанной выработки γ -интерферона у больных туберкулезом [10].

Таким образом, не вызывает сомнений ведущая роль клеточного звена иммунитета при формировании специфического ответа на туберкулезную инфекцию, однако четко не определено в каких случаях отмечается его активация, а в каких — угнетение, что определяет необходимость дальнейшего изучения иммунологических особенностей туберкулезной инфекции в зависимости от возраста пациентов и генеза туберкулезного процесса. Знание этих особенностей, несомненно, поможет персонализированной диагностике туберкулеза у детей.

Цель — оценка состояния специфического клеточного иммунитета у детей и подростков, больных туберкулезом.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе специализированной детской туберкулезной клинической больницы (СДТКБ). В исследование включены 111 детей в возрасте 1—17 лет, больных туберкулезом, до начала проведения противотуберкулезной терапии.

Распределение детей, включенных в исследование, по возрасту было следующим: 15 (13,5%) детей раннего возраста, 29 (26,2%) детей дошкольного возраста, 19 (17,1%) детей младшего школьного возраста, 17 (15,3%) детей препубертатного возраста и 31 (27,9%) подросток. Большая часть детей были дошкольного и пубертатного возраста (54,1%). Следует отметить,

что в этих возрастных группах были достоверные различия по половому признаку ($p < 0,05$); так, среди детей дошкольного возраста преобладали девочки (72,4%), а среди подростков — мальчики (58,0%), в других возрастных группах распределение по полу было равнозначным ($p > 0,05$).

Заболевание туберкулезом по результатам профилактических осмотров было выявлено у 74 (66,7%) пациентов, при этом основным методом выявления остается туберкулинодиагностика, на нее пришлось 63 (85,1%) случая, на флюорографию — 11 (14,9%) случаев. При обращении за медицинской помощью заболевание выявлено у 10 (9,0%) пациентов. 27 (24,3%) человек выявлены по контакту с больным туберкулезом и ранее наблюдались по IV группе диспансерного учета.

Уточненные данные эпидемиологического анамнеза свидетельствовали, что в контакте с больным туберкулезом было 64 (57,7%) ребенка, при этом тесный семейный контакт отмечен у 47 (73,4%) заболевших, непостоянный (бытовой) контакт — у 17 (26,6%) пациентов.

Всем пациентам проведено комплексное иммунологическое обследование, включавшее определение субпопуляций Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (ИРИ), функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции бластной трансформации (РБТЛ) при спонтанном синтезе и при стимуляции фитогемагглютинином (ФГА), фагоцитарной активности с латексом (ФАЛ), в НСТ-тесте, уровня иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE), количества циркулирующих иммунных комплексов по Хашковой (ЦИК). Специфический иммунный ответ оценивали модифицированной реакцией бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции туберкулином (мРБТЛ с ППД-Л), дополнительно определяли γ -интерферон (γ INF с ППД-Л) в контрольных образцах крови и после индукции туберкулином в субоптимальных разведениях (патент РФ № 2315315, 20.01.2008 г.), реакцией торможения миграции лейкоцитов при стимуляции туберкулином (РТМЛ с ППД-Л).

Для анализа и оценки полученных данных были использованы методы описательной статистики. Проводили расчет среднего значения и стандартную ошибку среднего, дисперсионный анализ. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Стьюдента и непараметрическими методами. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Biostat и Statistica 6 для персональных ЭВМ.

Результаты и их обсуждение. Распределение детей и подростков, включенных в исследование, по формам туберкулеза соответствовало современной структуре заболеваемости в этих возрастных группах. Основная доля случаев приходилась на первичные формы туберкулеза (79 — 71,2%): туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (58 — 73,4%) и первичный туберкулезный комплекс (21 — 26,6%). При этом чаще первичные формы туберкулеза регистрировались среди детей до 14 лет (89,9%). Вторичные формы туберкулеза диагностированы у 32 (28,8%) больных, при этом инфильтративный туберкулез легких — у 23 (71,9%) пациентов, очаговый туберкулез — у 2 (6,3%) больных, туберкулема — у 2 (6,3%) больных и экссудативный плеврит туберкулезной этиологии —

у 5 (15,5%) пациентов. В 5 (4,5%) случаях туберкулез органов дыхания сочетался с внелегочным. Деструкция легочной ткани выявлена у 9 (8,1%) пациентов, бактериовыделение с сохранением чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам — у 10 (9,0%) больных.

По результатам оценки эффективности вакцинации установили, что она оказалась малоэффективной у большинства заболевших детей (68 — 61,3%), неэффективной у 13 (11,7%) больных и эффективной у 28 (25,2%) детей и подростков. К моменту выявления туберкулеза 11 (35,5%) подростков были ревакцинированы в декретированном возрасте, из них у 8 проведена только первая ревакцинация БЦЖ, у 2 — первая и вторая ревакцинация БЦЖ. У всех подростков по результатам обследования ревакцинацию оценили как эффективную.

Данные анамнеза и результаты объективного обследования позволили установить у половины пациентов (47 — 42,3%) наличие факторов риска по развитию туберкулеза, среди факторов выделены как медицинские (наличие сопутствующей патологии) в 28 случаях, так и социальные (низкий социальный уровень семьи) в 28 случаях, при этом у 9 больных отметили их сочетание.

По данным туберкулинодиагностики (реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л) средний размер инфильтрата составил (13,0±0,4) мм. При этом у 36 (32,5%) детей отметили слабopоложительную реакцию (инфильтрат 5—9 мм), у 22 (19,8%) детей — средней интенсивности положительную реакцию (инфильтрат 10—14 мм), у 21 (18,9%) ребенка — выраженную положительную реакцию (инфильтрат 15—16 мм) и у 31 (27,9%) ребенка — гиперергическую реакцию. У одного ребенка с генерализованной туберкулезной инфекцией регистрировали отрицательную реакцию на туберкулин. В разных

возрастных группах туберкулиновая чувствительность была следующей: в раннем возрасте (14,3±1,3) мм; в дошкольном возрасте (12,9±0,8) мм; в младшем школьном возрасте (13,5±1,4) мм; в препубертатном (13,4±1,0) мм и пубертатном возрасте (12,0±0,8) мм и достоверно не различалась ($p=0,568$). Не установили зависимость выраженности ответа на реакцию Манту с 2 ТЕ ППД-Л от генеза туберкулеза, при первичных процессах реакция была (13,1±0,5) мм, а при вторичных — (12,7±0,8) мм ($p=0,716$).

При оценке ряда показателей иммунограммы (кроме РБТЛ с ФГА) достоверных различий в разных возрастных группах нами выявлено не было (табл. 1). Однако у всех детей и подростков, включенных в исследование, отмечались нарушения в иммунном статусе, в виде умеренной супрессии или активации Т-системы, усиления активности В-системы и нарушения в системе фагоцитов.

Индивидуальный анализ выявил, что у части детей отмечались иммунологические нарушения. Так, при оценке субпопуляционного состава лимфоцитов выявили снижение количества CD_4 в 10 (12,8%) случаях, CD_8 — в 4 (5,1%) случаях, CD_{16} — в 17 (23,6%) случаях, CD_{20} — в 19 (25,3%) случаях, HLA DR — в 13 (17,8%) случаях и ИРИ — в 11 (14,5%) случаях. Одновременно регистрировали и повышение данных показателей: CD_4 — в 1 (1,3%) случае, CD_8 — в 5 (6,4%) случаях, CD_{16} — в 11 (15,3%) случаях, CD_{20} — в 5 (6,7%) случаях, HLA DR — в 14 (19,2%) случаях. Оценивая параметры гуморального звена иммунитета, отметили его активацию у каждого 5-го ребенка в виде повышения уровня IgG в 22 (21,5%) случаях, IgA — в 24 (23,1%) случаях и IgM — в 16 (15,4%) случаях. Было отмечено и нарушение фагоцитарной функции лейкоцитов в виде снижения функциональной способности фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов в реакции ФАЛ в 11 (12,1%) случаях и в НСТ-тесте в 15 (16,7%) случаях, а

Таблица 1

Основные показатели иммунологического обследования больных туберкулезом детей и подростков

Показатели крови/ группы	1—3 года, $n=15$, $M\pm m$	4—6 лет, $n=29$, $M\pm m$	7—11 лет, $n=19$, $M\pm m$	12—14 лет, $n=17$, $M\pm m$	15—17 лет, $n=31$, $M\pm m$
CD_3 , %	64,5±2,0	65,4±2,6	67,1±2,1	64,3±1,8	65,0±1,6
CD_4 , %	40,8±1,3	40,1±2,0	41,1±1,9	39,5±2,5	38,8±1,6
CD_8 , %	29,4±1,9	26,5±1,8	30,3±2,3	29,3±1,4	26,4±1,3
CD_{16} , %	11,1±1,5	13,2±2,3	12±2,1	10,3±1,5	12,3±1,1
CD_{20} , %	11,2±1,7	12,5±1,3	12,7±1,9	12,5±2,0	11,2±0,8
HLA DR, %	15,9±2,9	20,3±2,2	20,2±2,7	20,4±2,7	15,5±1,3
ИРИ	1,4±0,1	1,6±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1	1,6±0,1
РБТЛ спон, имп/мин	82,2±19,0	101,2±12,9	97,6±25,2	173,8±84,7	57,9±6,7
РБТЛ с ФГА, имп/мин	8617,1±1153,9 *	10521,0±1073,8*	16829,6±2163,7*	27223,3±3370,7*	23614,5±2333,1*
IgG, г/л	7,3±0,4	9,5±0,4	10,8±0,4	11,8±0,4	12,0±0,6
IgA, г/л	0,6±0,1	1,1±0,1	1,6±0,2	1,8±0,2	2,1±0,2
IgM, г/л	1,2±0,1	1,3±0,1	1,4±0,2	1,4±0,2	1,6±0,2
IgE, МЕ/мл	336,5±180,6	240,3±81,7	110,2±28,7	214,6±91,1	244,0±134,5
ЦИК по Хашковой, ед.	103,3±10,0	114,0±17,1	78,5±13,5	81,9±16,8	95,0±14,1
РТМЛ спон, ед.	22,5±2,5	17,1±1,8	23,0±5,3	17,5±4,7	15,2±1,5
РТМЛ с ФГА, ед.	14,5±4,5	28,0±2,3	12,3±7,4	52,5±37,5	21,7±6,7
ФАЛ, %	70,7±4,4	64,5±3,4	69,8±2,7	71,1±3,1	73,2±2,4
НСТ спон, %	23,2±2,3	23,4±2,3	14,8±2,0	16,7±2,7	15,5±1,7
НСТ стим, %	60,0±6,8	57,0±3,9	53,6±5,7	44,6±6,0	45,7±4,2
Коэффициент прироста (НСТ-тест), ед.	2,9±0,4	3,3±0,5	4,3±0,6	3,8±1,0	3,5±0,4

Примечание: * $p=0,000$ между возрастными группами (дисперсионный анализ).

повышение активности нейтрофилов только в 3 (3,3%) и в 2 (2,2%) случаях соответственно.

У детей всех возрастных групп, больных туберкулезом, выявлялись нарушения функциональной активности иммунокомпетентных клеток в РБТЛ при спонтанном ответе и после стимуляции ФГА по уровню сывороточного IgE и по уровню ЦИК (см. табл. 1). При этом у детей дошкольного возраста отметили снижение уровня пролиферации лимфоцитов при спонтанном синтезе и после стимуляции ФГА в РБТЛ, у детей старше 7 лет достоверно более выраженную пролиферацию лимфоцитов при стимуляции ФГА в РБТЛ ($p=0,000$). Отметили значительное снижение пролиферации лимфоцитов при спонтанном синтезе в РБТЛ у детей старше 14 лет, но достоверно результаты данного теста во всех возрастных группах не различались ($p=0,177$). У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдали повышение уровня IgE и ЦИК.

Благодаря избирательности иммунного ответа к вызвавшему его возбудителю в клинической практике используют различные специфические тесты. Нами на основании РБТЛ была разработана модифицированная реакция бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции туберкулином (патент РФ № 2315315, 20.01.2008 г.), которая позволила повысить информативность данного иммунологического теста. При выполнении теста исключалась селективная потеря Т-лимфоцитов и других клеток крови. Дополнительно после стимуляции туберкулином определяли γ INF, оценивали функциональную активность лейкоцитов (хемотаксис) в РТМЛ.

Таблица 2

Индекс стимуляции в мРБТЛ с ППД-Л у больных туберкулезом детей и подростков

Группы наблюдения, лет	n	Индекс стимуляции в мРБТЛ с ППД-Л	
		$M \pm m$	Доверительный интервал
1—3	15	12,3 $\pm$ 2,8	1,5—23,1
4—6	29	14,1 $\pm$ 1,9	4—24,2
7—11	19	9,5 $\pm$ 1,5	3—16
12—14	17	9,7 $\pm$ 2,1	1,3—18,1
15—17	31	11,6 $\pm$ 1,9	1,7—21,5

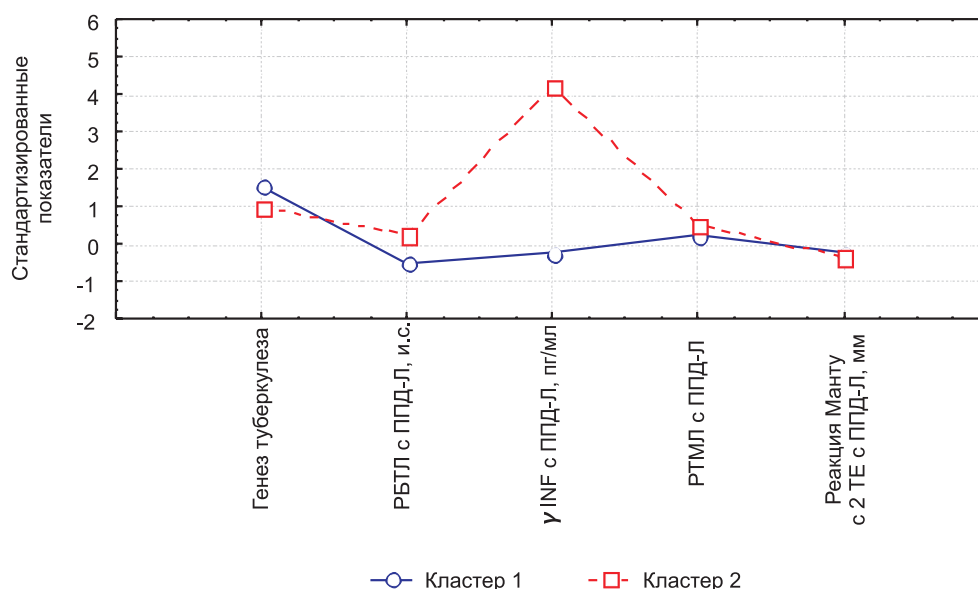
По результатам мРБТЛ с ППД-Л (табл. 2) установили средний уровень индекса стимуляции (и.с.), который составил 11,7 $\pm$ 0,9. При этом у 10 (9,5%) детей пролиферация лимфоцитов была не выражена (и.с. $\leq 3,2$), у 95 (90,5%) детей — выражена (и.с. $> 3,2$). Из них у 37 (39,0%) обследованных уровень индекса стимуляции был более 12,0, что свидетельствовало о выраженной активации клеточного иммунитета. Оценивая результаты мРБТЛ с ППД-Л у детей в разных возрастных группах, нами были рассчитаны средние значения индекса стимуляции: для раннего возраста 12,3 $\pm$ 2,8; для дошкольного возраста 14,1 $\pm$ 1,9; для младшего школьного возраста 9,5 $\pm$ 1,5; для препубертатного возраста 9,7 $\pm$ 2,1 и пубертатного возраста 11,6 $\pm$ 1,9. При этом достоверных различий по величине индекса стимуляции в разных возрастных группах выявлено не было ($p=0,439$). Не было также установлено зависимости уровня пролиферации лимфоцитов при стимуляции туберкулином от генеза туберкулеза. Так, при первичных процессах индекс стимуляции был 12,0 $\pm$ 1,1, а при вторичных — 11,1 $\pm$ 1,8 ($p=0,669$). Уста-

новили низкий уровень корреляционной зависимости между мРБТЛ с ППД-Л и реакцией Манту с 2 ТЕ ППД-Л у больных туберкулезом, коэффициент корреляции составил $r=0,23$, $p=0,021$.

Определяя γ INF у 42 пациентов после стимуляции клеток крови *in vitro* туберкулином, установили средний уровень показателя (624,6 $\pm$ 205,2) пг/мл. При первичных формах туберкулеза регистрировали более высокий уровень синтеза γ INF после стимуляции ППД-Л [(846,0 $\pm$ 291,6) пг/мл], чем при вторичных [(403,2 $\pm$ 291,6) пг/мл], но достоверных различий не установили ($p=0,288$). При этом выявили слабую обратную корреляцию между уровнем синтеза γ INF после стимуляции ППД-Л и генезом заболевания ($r=-0,17$, $p<0,05$), что подтверждает тенденцию более выраженного клеточного ответа при первичном генезе туберкулеза. Одновременно с этим установили умеренно выраженную прямую зависимость между мРБТЛ с ППД-Л и γ INF с ППД-Л ($r=0,58$, $p<0,05$) и слабую обратную зависимость между реакцией Манту с 2 ТЕ ППД-Л и γ INF с ППД-Л ($r=-0,08$, $p<0,05$). Учитывая отсутствие корреляции этого показателя с результатами других диагностических тестов, можно говорить об определении уровня γ INF после стимуляции туберкулином как о дополнительном специфическом тесте в диагностике туберкулеза.

Среди 40 детей, больных туберкулезом, проведена РТМЛ с ППД-Л. При этом у 29 (72,5%) обследованных детей были первичные формы туберкулеза, у остальных — вторичные. У 32 (80,0%) больных выявили сенсибилизацию лейкоцитов к туберкулину в РТМЛ, из них у 22 детей туберкулез был первичного генеза, у 10 детей — вторичные процессы. У 7 (17,5%) детей с первичными формами и у одного (2,5%) ребенка с вторичными формами туберкулеза получили отрицательный результат теста. Результаты РТМЛ с ППД-Л между группами с первичным и вторичным генезом заболевания достоверно не различались ($p=0,207$), при этом отсутствие сенсибилизации лейкоцитов к туберкулину чаще регистрировали при первичном процессе (у каждого 3-го ребенка), чем при вторичных процессах (у каждого 10-го ребенка). Определяя связь выраженности реакции в РТМЛ с результатами других тестов, установили слабую корреляцию с уровнем γ INF после стимуляции ППД-Л ($r=0,11$, $p<0,05$), слабую отрицательную корреляцию с выраженностью реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л ($r=-0,1$, $p<0,05$) и с величиной индекса стимуляции в мРБТЛ с ППД-Л ($r=-0,16$, $p<0,05$). На основании проведенного статистического анализа можно предполагать, что полученные положительные результаты РТМЛ с ППД-Л могут косвенно свидетельствовать о неблагоприятном течении туберкулезного процесса в связи с активацией гуморального звена иммунитета. Это также подтверждается и наличием прямой зависимости между РТМЛ с ППД-Л и генезом заболевания ($r=0,17$, $p<0,05$).

Проведенный кластерный анализ по результатам оценки специфического клеточного ответа позволил выделить 2 группы пациентов (рисунки). В первую группу попали пациенты с преимущественно вторичными формами туберкулеза, для которых был характерен умеренно выраженный ответ в специфических диагностических тестах. Во вторую группу попали дети с первичным генезом туберкулезного процесса, для которого было характерно наличие выраженной пролиферации лимфоцитов в мРБТЛ с ППД-Л и высокий синтез γ INF



Кластерный анализ по результатам специфических иммунологических исследований у больных первичными и вторичными формами туберкулеза

после индукции туберкулином, умеренно выраженные реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л и РТМЛ с ППД-Л.

Заключение. Таким образом, среди пациентов, включенных в исследование, отмечалось преобладание первичных форм туберкулеза у детей и вторичных форм туберкулеза у подростков. Для всех обследованных пациентов были характерны умеренно выраженные реакции при пробе Манту с 2 ТЕ, результаты туберкулинодиагностики не зависели от возраста и генеза заболевания. Основные показатели иммунологического обследования у детей и подростков, заболевших туберкулезом, также не давали достоверных отличий в разных возрастных группах при первичных и вторичных формах туберкулеза. Однако у части пациентов выявлялись активация гуморального пути иммунитета и угнетение его клеточного звена. При первоначальной оценке результатов специфических иммунологических тестов были отмечены высокий индекс стимуляции лимфоцитов в модифицированной РБТЛ с ППД-Л и уровень γ INF после стимуляции туберкулином у всех обследованных детей. Проведение кластерного анализа позволило выявить более высокую выраженность специфических тестов у детей с первичными формами заболевания. Более широкое использование специфических диагностических тестов в практике детской фтизиатрии позволит улучшить качество диагностики туберкулеза, может также служить для уточнения генеза заболевания и прогнозирования вариантов его течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова, В.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в РФ / В.А. Аксенова // Туберкулез сегодня: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. — М., 2007. — С. 210.
2. Ефремова, С.Н. Клиническая значимость иммунологических тестов в оценке активности туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей и эффективность лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Ефремова. — СПб., 2007. — 21 с.
3. Ефремова, С.Н. Оценка уровня специфической сенсibilизации организма ребенка и других показателей иммуни-

тета у детей в период лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов / С.Н. Ефремова, И.Ф. Довгальчук, И.Я. Сахарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 12. — С. 22—26.

4. Ефремова, С.Н. Показатели иммунного статуса при оценке активности специфического процесса у инфицированных микобактериями туберкулеза детей и больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов / С.Н. Ефремова, И.Ф. Довгальчук, И.Я. Сахарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 1. — С. 48—51.
5. Кноринг, Б.Е. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких / Б.Е. Кноринг, И.С. Фрейдлин, А.С. Симбирцев [и др.] // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 61—68.
6. Кноринг, Б.Е. Клиническая иммунология / Б.Е. Кноринг; под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. — СПб., 2006. — С. 115—136.
7. Тюлькова, Т.Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 11. — С. 48—55.
8. Тюлькова, Т.Е. Клинико-иммунологическая характеристика детей групп риска по развитию локального туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Е. Тюлькова. — Тюмень, 2004. — 22 с.
9. Тюлькова, Т.Е. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 1. — С. 51—55.
10. Хасанова, Р.Р. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / Р.Р. Хасанова, О.В. Воронкова, О.И. Уразова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 3. — С. 31—35.
11. Хонкина, Н.А. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких / Н.А. Хонкина, С.Д. Никонов, С.В. Шпилевский [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 12—13.
12. Dlugovitzky, D. Influence of disease severity on nitrite and cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with pulmonary tuberculosis (TB) / D. Dlugovitzky [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2000. — Vol. 122 (3). — P. 343—349.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

АНДРЕЙ ПЕТРОВИЧ РЕБРОВ, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава»

НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА КОШЕЛЕВА, ассистент кафедры госпитальной терапии

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава»

НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА МОРОЗОВА, зав. отделением лабораторной диагностики

Саратовской областной клинической больницы с патолого-анатомическим центром

СВЕТЛАНА СТАНИСЛАВОВНА ШИРОКОВА, врач отделения лабораторной диагностики

Саратовской областной клинической больницы с патолого-анатомическим центром

ИРИНА НИКОЛАЕВНА АГАЕВА, врач отделения лабораторной диагностики

Саратовской областной клинической больницы с патолого-анатомическим центром

Реферат. Целью исследования стало определение диагностического значения NT-проМНП у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза. В исследование включены 69 больных, имеющих симптомы ХСН, развившиеся после перенесенного Q-инфаркта миокарда и подписавшие информированное согласие. Уровень NT-проМНП определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Biomedica (Словакия). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 7.0. Уровень NT-проМНП в группе обследуемых пациентов составил 120,0 [60; 470] пмоль/мл. Получена положительная достоверная связь ($p < 0,05$) между NT-проМНП и возрастом больных ($r = 0,35$), ИМТ ($r = 0,38$), ЧСС ($r = 0,50$), ФК ХСН ($r = 0,46$), СРБ ($r = 0,55$), КСР ЛП ($r = 0,53$), КСР ЛЖ ($r = 0,41$), КДР ЛЖ ($r = 0,40$), КСО ЛЖ ($r = 0,39$), КДО ЛЖ ($r = 0,38$), СДЛА ($r = 0,62$), ИММ ЛЖ ($r = 0,58$) и отрицательная достоверная связь ($p < 0,05$) с ФВ ($r = -0,54$). По уровню медианы признака NT-проМНП все обследуемые больные разделены на две группы: I группу составили пациенты с NT-проМНП меньше и равным 120,0 пмоль/мл (35 человек), II группу — больные с NT-проМНП больше 120,0 пмоль/мл (34 обследуемых). Пациенты II группы по сравнению с больными I группы были достоверно старше ($p = 0,04$), имели большее количество перенесенных инфарктов миокарда ($p = 0,01$), большую длительность проявлений сердечной недостаточности ($p = 0,04$), выше уровень ЧСС ($p = 0,003$), более высокий уровень СРБ ($p = 0,005$). Во II группе пациентов по сравнению с I группой достоверно больше общее число неблагоприятных событий ($p = 0,03$), ухудшений ХСН ($p = 0,03$), повторных инфарктов миокарда ($p = 0,02$), летальных исходов ($p = 0,01$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, NT-проМНП, неблагоприятные события.

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF N-TERMINAL FRAGMENT OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS

A.P. REBROV, N.A. KOSHELEVA, N.A. MOROSOVA, S.S. SHIROKOVA, I.N. AGAYEVA

Abstract. Purpose: assessment of NT-proBNP diagnostic importance in CHF patients of ischemic genesis. Methods: 69 CHF patients were included in the study. Inclusion criteria were CHF symptoms developed after Q-wave myocardial infarction and shown in ECG findings, and informed consent of the patients. NT-proBNP level was defined by enzyme immunoassay. Statistical processing of the data obtained was performed using software package STATISTICA 7.0. Results were considered statistically significant at $p < 0,05$. Numerical data is presented in the form of Me [10-90%] (mediana, 10-90 per cent). Results: NT-proBNP level in the study group was 120,0 [60; 470] pg/ml. Correlation analysis of NT-proBNP level and the studied clinical indices was carried out. Positive significant relation ($p < 0,05$) was noted between NT-proBNP and the patients' age ($r = 0,35$), body mass index (BMI) ($r = 0,38$), heart rate (HR) ($r = 0,50$), CHF functional class ($r = 0,46$), C-reactive protein (CRP) ($r = 0,55$), left atrial end-systolic dimension (LAESD) ($r = 0,53$), left ventricular end-systolic dimension (LVESD) ($r = 0,41$), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) ($r = 0,40$), left ventricular end-systolic volume (LVESV) ($r = 0,39$), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) ($r = 0,38$), systolic pulmonary artery pressure (sPAP) ($r = 0,62$), left ventricular myocardial mass index (LVMMI) ($r = 0,58$). Negative significant relation ($p < 0,05$) was noted between NT-proBNP and left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r = -0,54$). According to mediana level the patients were divided into two groups: group I enrolled patients with NT-proBNP ≤ 120 , pg/ml (35 patients), group II enrolled patients with NT-proBNP $> 120,0$ pg/ml (34 patients). Patients in group II were significantly older ($p = 0,04$), had a history of old myocardial infarctions ($p = 0,01$), longer period of CF manifestations ($p = 0,04$), more increased HR ($p = 0,003$), higher CRP level ($p = 0,005$). In group II in comparison with the group I the patients had more unfavorable events ($p = 0,03$), CHF progression ($p = 0,03$), recurrent myocardial infarctions ($p = 0,02$), lethal outcomes ($p = 0,01$).

Key words: chronic heart failure, NT-proBNP, unfavorable events.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения большинства стран мира. Распространенность ХСН в развитых странах мира составляет не менее 1—2% населения и непрерывно возрастает. По данным эпидемиологических исследований последних лет, выявлено, что в Российской Федерации 8,1 млн человек имеют четкие признаки ХСН [1]. Распространенность тяжелой ХСН III—IV функционального класса (ФК) в европейской части России составляет 3,4 млн случаев. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26—29%, т.е. за один год в РФ умирают от 880 до 986 тыс. больных ХСН [2]. Определение течения и прогноза ХСН представляется исключительно важным для принятия решения о применении тех или иных фармакологических и инструментальных вмешательств [3]. В развитии и прогрессировании ХСН принимает участие симпатoadреналовая, ренин-ангиотензиновая, альдостероновая системы, а также комплекс натрийуретических пептидов. В 1981 г. A.J. de Bold и соавт. обнаружили, что введение экстракта миокарда предсердий экспериментальным животным вызывает натрийурез и диурез [4]. Данное активное вещество было названо предсердным натрийуретическим пептидом. В 1988 г. похожий натрийуретический пептид был выделен из мозгового вещества свиней и назван мозговым натрийуретическим пептидом (МНП) [5]. Последующие эксперименты показали, что МНП продуцируется кардиомиоцитами желудочков [6]. Роль данных натрийуретических пептидов в регуляции гомеостаза и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний велика. Так, уровень мозговых натрийуретических пептидов тесно коррелирует с размерами, функцией и массой левого желудочка [7], они имеют важное значение в диагностике ХСН и прогнозе этих больных [8,9]. Работ о роли N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-проМНП) у больных ХСН ишемического генеза в отечественных публикациях недостаточно.

Целью нашего исследования стала определение диагностического значения NT-проМНП у больных ХСН ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование были включены 69 человек (60 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 40 до 72 лет [средний возраст ($56,0 \pm 6,7$) года], перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q на ЭКГ, имеющие проявления ХСН различной степени выраженности. Из исследования исключались пациенты с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда в течение последних 3 мес, выраженной печеночной и почечной недостаточностью.

Всем больным проводились общеклиническое обследование, включающее измерение артериального давления (АД) по методу Н.С. Короткова, подсчет числа сердечных сокращений (ЧСС), определение индекса массы тела (ИМТ), проба с дистанционной ходьбой в течение 6 мин по стандартной методике [10]. Эхокардиография выполнялась на комплексе Acuson 128 XP/10. Использовались М-модальный режим, двухмерный (В) режим, режимы импульсной и постоянно-волновой доплерографии в стандартных эхокардиографических позициях. Высококочувствительный С-реактивный белок (СРБ) определяли с помощью реактивов фирмы Diasys (Германия). Уровень NT-проМНП определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы

Biomedica (Словакия). Согласно методу значения NT-проМНП представлены в виде фмоль/мл или пмоль/л. Полученные значения NT-проМНП в пмоль/л умножали на коэффициент 8,457 для перевода в общепринятые единицы пг/мл.

Все больные наблюдались в течение 12 мес. За это время фиксировались следующие конечные точки: ухудшение ХСН, потребовавшее госпитализации, развитие нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, летальный исход, общее количество сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 7.0. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Учитывая непараметрический характер распределения данных в исследуемых группах, переменные представлены в виде Ме [10—90%] (медиана, 10—90 перцентиль). Для выявления взаимосвязи между определяемыми показателями применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену. Для сравнения двух несвязанных групп использовали критерий Манна—Уитни. Для анализа таблиц сопряженности применяли точный критерий Фишера. Для определения влияния признака на развитие неблагоприятного события использовалась логистическая регрессия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уровень NT-проМНП в группе обследуемых пациентов составил 120,0 [60; 470] пмоль/мл. Был проведен корреляционный анализ уровня NT-проМНП и исследуемыми клиническими показателями. Получена положительная достоверная связь ($p < 0,05$) между NT-проМНП и возрастом больных ($r = 0,35$), ИМТ ($r = 0,38$), ЧСС ($r = 0,50$), ФК ХСН ($r = 0,46$), СРБ ($r = 0,55$), КСР ЛП ($r = 0,53$), КСР ЛЖ ($r = 0,41$), КДР ЛЖ ($r = 0,40$), КСО ЛЖ ($r = 0,39$), КДО ЛЖ ($r = 0,38$), СДЛА ($r = 0,62$), ИММ ЛЖ ($r = 0,58$) и отрицательная достоверная связь ($p < 0,05$) с ФВ ($r = -0,54$). Между NT-проМНП и остальными изучаемыми показателями достоверной связи не было ($p > 0,05$).

По уровню медианы признака NT-проМНП все обследуемые больные разделены на две группы: I группу составили пациенты с NT-проМНП меньше и равным 120,0 пмоль/мл (35 человек), II группу — больные с NT-проМНП больше 120,0 пмоль/мл (34 обследуемых). Клиническая характеристика больных ХСН в зависимости от уровня NT-проМНП представлена в *табл. 1*.

Обследуемые I и II групп были сопоставимы по полу, по числу курильщиков, по функциональному классу стабильной стенокардии (IV функциональный класс), по числу больных, имеющих артериальную гипертензию, по длительности артериальной гипертензии, по количеству пациентов, страдающих сахарным диабетом, по индексу массы тела (27,6 и 29,5 кг/м соответственно), по уровню систолического и диастолического артериального давления (медиана составила 120 и 80 мм рт. ст. в каждой группе), по дистанции 6-минутного теста. Наблюдаемые нами больные сопоставимы по I и II функциональным классам (ФК) ХСН, однако среди пациентов II группы больше больных с IV ФК ХСН.

Пациенты II группы по сравнению с больными I группы были достоверно старше ($p = 0,04$), имели большее количество перенесенных инфарктов миокарда ($p = 0,01$), большую длительность проявлений сердечной недостаточности ($p = 0,04$), выше уровень ЧСС ($p = 0,003$), более высокий уровень СРБ ($p = 0,005$).

Клиническая характеристика больных ХСН в зависимости от уровня NT-проМНП

Характеристика	Группа I (NT-проМНП<и=120 пг/мл), n=35	Группа II (NT-проМНП>120 пг/мл), n=34	p
Пол (мужчины/ женщины), абс. число	30/5	30/4	
Возраст, годы	54,1 [46; 59]	58,0 [51; 67]	0,04
Курение, абс. число	19	19	
Количество перенесенных инфарктов миокарда, абс. число	1,3 [1,0; 2,0]	1,9 [1,0; 3,0]	0,01
Длительность проявлений сердечной недостаточности, годы	3,0 [0,5; 7,0]	3,0 [1,0; 10,0]	0,04
Стабильная стенокардия, ФК	4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,24
Артериальная гипертензия, абс. число	31	30	
Длительность артериальной гипертензии, годы	7,0 [0,5; 27]	10,0 [1,0; 28]	0,53
Сахарный диабет, абс. число	7	7	
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 [23; 34,7]	29,5 [23,5; 34]	0,53
САД, мм рт. ст.	120 [110; 140]	120 [105; 140]	0,73
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 90]	80 [70; 90]	0,57
ЧСС, уд/мин	68 [60; 80]	76 [60; 88]	0,003
6-минутный тест, м	300 [150; 500]	300 [100; 500]	0,28
ФК NYHA			
I	7	8	
II	8	7	
III	15	8	
IV	4	12	
УО, мл	76,0 [56; 97]	76,0 [60; 93]	0,99
КСР ЛП, см	4,4 [4; 4,9]	4,5 [3,9; 5,3]	0,054
КСР ЛЖ, см	5,03 [4,2; 6,2]	5,5 [4,3; 6,9]	0,02
КДР ЛЖ, см	6,3 [5,3; 7,2]	6,9 [5,8; 8,0]	0,03
КСО ЛЖ, мл	120,6 [79,3; 190,4]	148,5 [74; 250]	0,05
КДО ЛЖ, мл	203,8 [138; 274]	216 [167,5; 334]	0,05
ФВ, %	41,1 [29,2; 47]	36,1 [23; 45]	0,002
СДЛА, мм рт. ст.	42,9 [37,3; 52]	47,9 [41; 74,2]	0,007
Тзс	1,1 [0,8; 1,57]	1,0 [0,7; 1,4]	0,24
Тмжп	1,2 [0,8; 1,5]	1,1 [0,8; 1,5]	0,65
ИММ ЛЖ, г/м ²	141,8 [118,1; 185,7]	163,0 [124; 288,6]	0,002
СРБ, г/л	1,9 [0,6; 15,6]	11,6 [1,8; 53,7]	0,005

Примечание: * данные представлены в виде медианы (10 перцентиль; 90 перцентиль).

УО — ударный объем;

КСР ЛП — конечно-систолический размер левого предсердия;

КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка;

КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка;

КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка;

КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка;

ФВ — фракция выброса;

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии;

Тзс — толщина задней стенки;

Тмжп — толщина межжелудочковой перегородки;

ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

По данным эхокардиографии у больных II группы по сравнению с пациентами I группы были достоверно больше конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) ($p=0,02$), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) ($p=0,03$), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) ($p=0,05$), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) ($p=0,05$), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ($p=0,007$), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) ($p=0,002$) и имелась достоверно более низкая фракция выброса (ФВ) ($p=0,002$).

В течение года у 31 пациента из 69 развились сердечно-сосудистые осложнения (ССО): у 15

больных произошло ухудшение ХСН, потребовавшее госпитализации, у 16 — дестабилизация ИБС (5 случаев повторного инфаркта миокарда и 11 случаев нестабильной стенокардии), 9 летальных исходов. У 10 больных в течение года наблюдалась как дестабилизация ИБС, так и ухудшение ХСН, потребовавшие госпитализации.

Развившиеся неблагоприятные события у больных ХСН в зависимости от уровня NT-проМНП представлены в табл. 2.

Во II группе пациентов по сравнению с I группой достоверно больше общее число неблагоприятных событий ($p=0,03$), ухудшений ХСН ($p=0,03$), повторных

Развившиеся неблагоприятные события у больных ХСН в зависимости от уровня NT-проМНП

Параметры	Группа I (NT-проМНП < 120 пг/мл), n=35 чел.	Группа II (NT-проМНП > 120 пг/мл), n=34 чел.	p
Общее число неблагоприятных событий	11	19	0,03
Ухудшение ХСН	4	11	0,03
Нестабильная стенокардия	6	5	0,5
Повторный инфаркт миокарда	0	5	0,02
Летальный исход	1	8	0,01

инфарктов миокарда ($p=0,02$), летальных исходов ($p=0,01$). Недостоверны различия между группами по количеству случаев развития нестабильной стенокардии ($p=0,52$).

Для определения влияния изучаемых признаков на исход заболевания использована логистическая регрессия. Так, вероятность развития неблагоприятного события (y) в течение года может быть определена:

$$y = -52,6 - 1,9 \times \text{возраст} + 0,7 \times \text{вес} + 0,4 \times \text{ЧСС} + 0,3 \times \text{систолическое АД} + 8,3 \times \text{функциональный класс ХСН} + 0,9 \times \text{СРБ}.$$

Для определения вероятности ухудшения ХСН (y_1) в течение года наибольшее значение имеет уровень NT-проМНП.

$$(y_1) = -1,6 + 0,004 \times \text{NT - проМНП}.$$

В настоящее время NT-проМНП признан наиболее точным фактором, определяющим прогноз при ХСН [11, 12]. Нами выявлена положительная достоверная связь между NT-проМНП и увеличением возраста больных ($r=0,35$). По данным авторов, исследовавших натрийуретические пептиды у здоровых лиц, было показано, что NT-проМНП у мужчин 45—59 лет и старше 60 лет равен в среднем 100 пг/мл и 172 пг/мл, у женщин — 164 пг/мл и 225 пг/мл соответственно [13]. Такие различия уровней NT-проМНП в зависимости от возраста предположительно объясняются двумя факторами: 1) развитием фиброза сердца и появлением диастолической ХСН; 2) возрастным снижением почечного клиренса, в том числе клиренса NT-проМНП [13].

Имеются данные о том, что уровень NT-проМНП зависит от массы тела. В одних работах продемонстрирована отрицательная взаимосвязь между уровнем МНП и ИМТ. Авторы показали, что у лиц с наибольшими и наименьшими показателями ИМТ уровни МНП могут различаться более чем в 3 раза. Так, из 1586 обследованных лиц с ИМТ более 40 кг/м² уровень МНП был в среднем менее 176 пг/мл, а у обследованных с ИМТ менее 20 кг/м² в среднем составил 516 пг/мл [14]. В нашем исследовании между уровнем NT-проМНП и ИМТ была выявлена положительная достоверная корреляция ($r=0,38$), что согласуется с данными литературы [15]. Следует однако отметить, что в нашем исследовании лиц с ИМТ менее 20 кг/м² и более 35 кг/м² не было, медиана ИМТ составила 28,5 (23; 34,7).

Известно, что увеличение ЧСС является прогностически неблагоприятным фактором [16]. Исследователи связывают этот факт с выраженной активацией симпатической нервной системы, внешним проявлением которой и является тахикардия. В нашем исследовании

между уровнем NT-проМНП и ЧСС также выявлена положительная достоверная связь ($r=0,50$).

Положительная достоверная связь ($r=0,46$) была выявлена и между ФК ХСН и уровнем NT-проМНП. Высокий уровень NT-проМНП свидетельствует о низкой толерантности к физическим нагрузкам у больных ХСН ишемического генеза [15, 17].

Известно, что уровень С-реактивного белка (СРБ) — один из основных маркеров воспаления, характеризующий тяжесть заболевания, а NT-проМНП — степень декомпенсации кровообращения [17]. В нашем исследовании получена положительная достоверная связь между NT-проМНП и СРБ ($r=0,55$, $p<0,05$). Установлено, что высокие уровни NT-проМНП и СРБ являются предикторами летальности [18].

В нашем исследовании проведен анализ взаимосвязи уровня NT-проМНП с показателями ЭхоКГ. Получена положительная достоверная связь между NT-проМНП и КСР ЛП ($r=0,53$), КСР ЛЖ ($r=0,41$), КДР ЛЖ ($r=0,40$), КСО ЛЖ ($r=0,39$), КДО ЛЖ ($r=0,38$), СДЛА ($r=0,62$), ИММ ЛЖ ($r=0,58$) и отрицательная достоверная связь с ФВ ($r=-0,54$). Обнаруженные взаимосвязи подтверждают, что с растяжением стенок сердца, увеличением ИММ ЛЖ и снижением сократимости миокарда увеличивается продукция NT-проМНП [19].

У обследованных нами пациентов, перенесших трансмуральный инфаркт миокарда, имеющих систолическую дисфункцию левого желудочка и клинические проявления ХСН, в половине наблюдений уровень NT-проМНП составил 120 пг/мл и меньше, что свидетельствует о компенсации сердечной недостаточности [12]. Больные с уровнем NT-проМНП более 120 пг/мл имеют неблагоприятный прогноз, так как в этой группе пациентов в течение года достоверно чаще развивались декомпенсация ХСН, дестабилизация ИБС, наблюдались летальные исходы [20].

Наибольшее значение в развитии неблагоприятных событий у больных ХСН ишемического генеза в течение года имеют возраст, вес, ЧСС, систолическое АД, функциональный класс ХСН, уровень СРБ.

Для определения ухудшения ХСН в течение года наибольшее значение имеет уровень NT-проМНП.

Выводы:

1. Уровень NT-проМНП 120 пг/мл и меньше свидетельствует о компенсации сердечной недостаточности

2. У пациентов с ХСН ишемического генеза и уровнем NT-проМНП более 120 пг/мл риск развития неблагоприятного события в течение года выше, чем у больных с уровнем NT-проМНП менее 120 пг/мл.

3. Для прогнозирования декомпенсации ХСН в течение года наибольшее значение имеет уровень NT-проМНП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомин, И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. — 2006. — № 3. — С. 112—115.
2. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 2. — С. 64—106.
3. Даниелян, М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.О. Даниелян. — М., 2001.
4. Bold de, A.J. Rapid and potent natriuretic response intra venous injection of atrial extracts in rats / A.J. de Bold, H.B. Boerenstein, A.T. Veress, H.A. Sonneberg // Life Sci. — 1981. — Vol. 28 (1). — P. 89—94.
5. Sudoh, T. A new natriuretic peptide in porcine brain / T. Sudoh, K. Kangawa, N. Minamino, H. Matsuo // Nature. — 1988. — Vol. 332 (6159). — P. 78—81.
6. Suga, S. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide / S. Suga, K. Nakao, K. Nosoda [et al.] // Endocrinology. — 1992. — Vol. 130 (1). — P. 229—239.
7. Jaffe, A.S. Biomarkers in acute cardiac disease / A.S. Jaffe, L. Babuin, F.S. Apple // J. Am. Coll Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1—11.
8. Clerico, A. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review / A. Clerico, M. Emdin // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 33—50.
9. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P. 843—849.
10. Guyatt, G.H. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure / G.H. Guyatt, M.J. Sullivan, P.J. Thompson [et al.] // Can. Med. Assoc. J. — 1985. — Vol. 132 (8). — P. 919—923.
11. Hobbs, F.D.R. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in diagnosis of heart failure / F.D.R. Hobbs, R.C. Davis [et al.] // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 1498—1500.
12. O'Hanton, R. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients / R. O'Hanton, P. O'Shea, M. Ledwidge [et al.] // J. Card. Fail. — 2007. — Vol. 13(1). — P. 50—55.
13. Galasko, G. What is the normal range for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? / G. Galasko, A. Lahiri, S. Barnes [et al.] // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26(2). — P. 2269—2276.
14. McCord, J. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels / J. McCord, B.J. Mundy, M.P. Hudson [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164 (20). — P. 2247—2252.
15. Галявич, А.С. N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид и выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.С. Галявич, С.Н. Мерясов, Р.А. Галявич [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 4. — С. 188—191.
16. Bramah, N. Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate / N. Bramah // J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut. — 2001. — Vol. 6(4). — P. 313—331.
17. Беленков, Ю.Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю.Н. Беленков, С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 3. — С. 137—139.
18. Ndrepepa, G. N-terminal probrain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease / G. Ndrepepa, A. Kastrati, S. Braun [et al.] // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119(4). — P. 355.
19. Passotti, M. Echocardiographic correlates of plasma BNP in patients with chronic heart failure / M. Passotti, S. Ghio, R. Latini [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2006. — Vol. 7. — P. 535.
20. Wang, T.J. Plasma natriuretic peptide levels and risk of C.V. events and death / T.J. Wang, M.G. Larson [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 655—663.

© Н.Б. Амиров, А.А. Визель, З.М. Галеева, М.В. Потапова, Л.Ф. Сабиров, 2010

УДК 616-07-08(063)(470.41)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ.

III Всероссийская конференция врачей медико-санитарных частей МВД, врачей Республики Татарстан с международным участием 15—16 октября 2010 г., Казань

НАИЛЬ БАГАУВИЧ АМИРОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры ОВП

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (e-mail: namirov@mail.ru)

АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (+7-843-272-16-61; e-mail: lordara@mail.ru)

ЗАРИНА МУНИРОВНА ГАЛЕЕВА, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»

МАРИНА ВАДИМОВНА ПОТАПОВА, канд. мед. наук, начальник МСЧ МВД по РТ, Казань

ЛЕНАР ФАРАХОВИЧ САБИРОВ, начальник Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Казань

ACTUAL QUESTIONS OF DIAGNOSTICS, CLINIC AND TREATMENT IN GENERAL MEDICAL PRACTICE.

III All-Russian conference of medico-sanitary units' doctors of MIA, TR doctors with the international participation in 15—16 october, 2010, Kazan

N.B. AMIROV, A.A. VIZEL, Z.M. GALEYEVA, M.V. POTAPOVA, L.F. SABIROV

15—16 октября 2010 г. в Культурном центре МВД по РТ состоялась III ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция врачей медико-санитарных частей МВД РФ и врачей Республики Татарстан с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, клиники и лечения в общемедицинской практике», посвященная 80-летию со дня образования Медико-санитарной части МВД по РТ.

Конференция была организована руководством МВД по РТ, руководством МСЧ МВД по РТ, кафедрами КГМУ и КГМА. Спонсорскую помощь в проведении конференции оказали фармацевтические компании:

Актавис, Астра Зенека, Берлин Хеми, Валента, Валмед, МСД фармасьютикал, Пфайзер, Сан фармасьютикал, Фармстандарт, Цептор, Эббот и др.

В работе конференции приняли участие более 350 врачей различных специальностей из г. Казани, лечебно-профилактических учреждений Республики Татарстан, Медико-санитарной части МВД по РТ и из 25 различных регионов РФ. Так, среди делегатов конференции из различных регионов Российской Федерации присутствовали врачи, профессора, доктора и кандидаты медицинских наук, начальники и заместители начальников медико-санитарных частей МВД из





Президиум конференции

многих регионов России: Москвы, Санкт-Петербурга и Ленинградской области из Калмыкии, Удмуртии, Адыгеи, Башкортостана, Чувашии, Марий Эл, Чеченской Республики, Якутии, Карачаево-Черкесии, Мордовии, из Алтайского края, Иркутска, Ульяновской области, Великого Новгорода и Нижнего Новгорода, Пензенской области, Твери, Екатеринбурга, Мурманска, Кирова, Кемерово, Самары и др. В конференции также участвовали врачи из всех районов и крупных городов Республики Татарстан.

В работе президиума конференции участвовали: председатель общественного совета Министерства здравоохранения Республики Татарстан Махмутов Чингиз Усманович; первый заместитель министра здравоохранения РТ Вафин Адель Юнусович; заместитель министра МВД по РТ по работе с личным составом полковник милиции Демидов Андрей Юрьевич; начальник Медико-санитарной части МВД по РТ, полковник внутренней службы, канд. мед. наук Потапова Марина Вадимовна; проректор КГМУ, докт. мед. наук, профессор Ибрагимов Анис Исмагилович; докт. мед. наук, профессор Амиров Наиль Багауевич (председатель конференции); докт. мед. наук, профессор Визель Александр Андреевич (сопредседатель конференции).

Конференцию открыла начальник Медико-санитарной части МВД по РТ, полковник внутренней службы, канд. мед. наук Потапова Марина Вадимовна.

С приветственным словом к участникам конференции обратился председатель общественного совета МЗ РТ Махмутов Чингиз Усманович.

От имени Министерства здравоохранения РТ с приветственным словом выступил первый заместитель министра Вафин Адель Юнусович. Он отметил, что в МСЧ МВД по РТ пациентам оказывается высокотехнологичная медицинская помощь на современном уровне.

От имени Министерства внутренних дел выступил заместитель министра Демидов Андрей Юрьевич. Он отметил, что Медико-санитарная часть МВД по РТ считается одной из лучших по России. Проводимая конференция будет способствовать улучшению медицинского обеспечения как сотрудников органов внутренних дел, так и граждан России.



Выступает Махмутов Чингиз Усманович



Выступает Вафин Адель Юнусович



Выступает Демидов Андрей Юрьевич



Выступает Ибрагимов Анис Исмагилович



Торжественное вручение золотого сертификата качества



Потапова Марина Вадимовна



Выступает профессор А.Ю. Анисимов, г. Казань

От имени КГМУ к участникам конференции обратился проректор университета Ибрагимов Анис Исмагилович. Он отметил, что на базе МСЧ МВД по РТ работают три клинические кафедры КГМУ. Постоянную консультативную помощь оказывают профессора Н.Б. Амиров, А.А. Визель, О.Н. Сигитова, на базе госпиталя оперирует профессор И.Ф.Ахтямов.

Сопредседателями конференции были доктора медицинских наук, профессора КГМУ Амиров Наиль Багауевич и Визель Александр Андреевич, которые также выступили с докладами на актуальные темы современной медицины по кардиологии и пульмонологии.

В начале конференции был показан красочный документальный фильм о Медико-санитарной части МВД по РТ, подготовленный к юбилею службы, который явился своеобразным докладом о достижениях и дальнейших перспективах МСЧ МВД по РТ.

Следующее слово взял руководитель ЗАО «Тест Татарстан». Он торжественно вручил начальнику медицинской службы Потаповой Марине Вадимовне золотой сертификат качества по стандарту ISO 9000. Медико-санитарная часть МВД по РТ является одним из первых лечебных учреждений республики, получивших этот международный сертификат.

Ведущие специалисты Татарстана и России выступили с проблемными докладами по различным направлениям современной медицинской науки.

С докладом «Современные аспекты диагностики и лечения перитонита» выступил заведующий курсом скорой медицинской помощи кафедры медицины катастроф, заместитель главного врача больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Казани, докт. мед. наук, профессор Анисимов Андрей Юрьевич (Казань). Он отметил, что оперативное вмешательство, начатое в первые часы после установления этого грозного диагноза, позволяет гарантировать полное выздоровление. Доклад отличала большая наглядность, участники конференции просмотрели видеоролики операций, проведенных докладчиком.

Кардиологическая тематика была одной из доминирующих на конференции. С докладом «Современное воздействие на атеросклеротический процесс» выступил главный внештатный кардиолог МЗ РТ Управления здравоохранения г. Казани, заведующий кафедрой факультетской терапии КГМУ, член-корреспондент АН РТ, докт. мед. наук, профессор Галявич Альберт Сарварович. В своем сообщении он изложил последние рекомендации по



Выступает профессор А.С. Галявич, г. Казань

тактике лечения этой группы больных с применением современных статинов.

С докладом «Особенности лечения АГ у отдельных групп больных: рекомендации 2010 года» выступил докт. мед. наук, профессор кафедры ОВП ГОУ ВПО КГМУ, академик РАЕ, заслуженный врач РТ Амиров Наиль Багаувич. Высокая распространенность сердечной патологии в общей популяции населения, современные возможности повышения качества жизни и контроля над артериальным давлением у различных групп больных были главной темой сообщения. В своем докладе Н.Б. Амиров опирался на последние редакции рекомендаций ВНОК и новые данные, полученные на Всероссийском конгрессе кардиологов в октябре 2010 г. К основным группам препаратов, рекомендованных для лечения артериальной гипертензии, относятся ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальция, диуретики и бета-адреноблокаторы, к вспомогательным — агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы и прямой ингибитор ренина.

С докладом «Ортостатическая гипотония как распространенная общетерапевтическая проблема» выступил консультант главного клинического госпиталя МВД РФ (Москва), докт. мед. наук, профессор Жилиев Евгений Валерьевич. Представленная тема редко звучит на клинических конференциях, поэтому вызвала большой интерес собравшихся.

Главный внештатный пульмонолог Минздрава РТ, зав. кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ, докт. мед. наук, профессор Визель Александр Андреевич свое выступление посвятил актуальным вопросам ХОБЛ и их этиотропной терапии. В своем докладе «Диагностика и лечение ХОБЛ» он рассказал о новых подходах к лечению этой патологии.

С докладом «Современные подходы к этапному лечению заболеваний коленного сустава» выступил аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний Колесников Максим Аркадьевич. В своем сообщении он отразил последовательность изменения тактики лечения поражений коленного сустава от консервативной до эндопротезирования.

С докладом «Предупреждение рецидивов фибрилляции предсердий в кардиологической практике» выступила докт. мед. наук, профессор кафедры терапии Новосибирского медицинского института Миллер Ольга Николаевна. Ее сообщение вызвало неподдельный интерес аудитории, так как проблема фибрилляции предсердий не только часто встречающаяся патология, но и достаточно сложная в подборе адекватной терапии. Второе сообщение О.Н. Миллер было посвящено теме «Актуальные вопросы метаболической терапии в кардиологической практике» с акцентом на применение отечественного препарата милдронат.

С докладом «Двойная антитромбоцитарная терапия как основа профилактики атеротромбоза в кардиологии» выступила заведующая кафедрой кардиологии и ангиологии КГМА, докт. мед. наук, профессор Маянская Светлана Дмитриевна. В своем сообщении она отразила современные подходы к тактике лечения этой патологии с применением ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела для профилактики атеротромбоза.



Выступает профессор Н.Б. Амиров, г. Казань



Выступает профессор Е.В. Жилиев, г. Москва



Выступает профессор А.А. Визель, г. Казань



Выступает профессор О.Н. Миллер, г. Новосибирск



Выступает профессор С.Д. Маянская, г. Казань



Выступает канд. мед. наук Ш.Р. Галеев, г. Казань



Выступает профессор Г.С. Галаяутдинов, г. Казань



Выступает профессор Р.К. Джорджикия, г. Казань

С красочно оформленным и содержательным докладом «Трансплантология в Татарстане: результаты и перспективы» выступил главный внештатный трансплантолог МЗ РТ, канд. мед. наук Галеев Шамиль Ринатович. Тема доклада вызвала неподдельный интерес у аудитории, который выразился в вопросах к докладчику.

После перерыва прозвучал доклад профессора Галаяутдинова Геншата Салахутдиновича «Анемия в амбулаторной практике».

Далее с очень интересным и содержательным докладом «Актуальные вопросы диагностики и лечения тромбозмболических осложнений» выступил профессор Джорджикия Роин Кондратьевич.

Со следующим докладом «Лекарственные нефриты — современные подходы к диагностике и лечению» выступила главный внештатный нефролог МЗ РТ, профессор Сигитова Ольга Николаевна.

«От своевременной диагностики к адекватному лечению остеопороза» — с таким сообщением выступила канд. мед. наук, ассистент кафедры ОВП КГМУ Надеева Розалия Акимовна. Она обратила внимание аудитории на актуальность проблемы, своевременное выявление факторов риска остеопороза, новые возможности рентгенологической и лабораторной диагностики и современные методы лечения заболевания.

Доклад канд. мед. наук, ассистента кафедры ОВП КГМУ Щербаковой Арины Геннадьевны «Ишемическая болезнь почки» был посвящен проблеме диагностики и выбору методов лечения — консервативного или хирургического при этой сложной для врачей проблеме.

С докладом «Локальная инъекционная терапия в неврологической практике» выступил канд. мед. наук Канаев Сергей Петрович, руководитель Центра мануальной терапии (г. Москва), который изложил современные представления о лечении заболеваний суставов, сопровождающихся неврологической симптоматикой.

С докладом «Современные подходы к ведению больных с рецидивирующей инфекцией мочевых путей» выступил канд. мед. наук, ассистент кафедры ОВП КГМУ Архипов Евгений Викторович.

«Особенности вакцинопрофилактики у лиц с хронической патологией» — такова была тема выступления канд. мед. наук, ассистента кафедры ОВП КГМУ Камашевой Гульнары Рашидовны. В сообщении были изложены основные положения по тактике вакцинации лиц с различной хронической патологией с учетом особенностей течения основного заболевания, наличия лабораторного подтверждения ремиссии, вида вакцин, использование которых возможно и необходимо в данный момент пациенту с отягощенным анамнезом. Снизить инфекционную заболеваемость, а тем более ликвидировать инфекционную болезнь можно только путем создания иммунитета во всех возрастных группах, включая и взрослых. В связи с этим особую проблему на сегодняшний день представляет вакцинация лиц с хронической патологией, большинство из которых являются социально активными. Совершенствование вакцин, а также расширение знаний о причинах осложнений привело к сокращению числа противопоказаний.

С заключительным докладом первого дня конференции «Лапароскопическая операция как метод



Выступает профессор О.Н. Сигитова, г. Казань

выбора лечения варикоцеле» выступил врач-уролог Клинического госпиталя МВД по РТ Хасанов Владимир Владимирович. В его сообщении был проанализирован собственный опыт лечения этой группы больных.

Параллельно основной конференции в малом зале были проведены 2 сателлитных симпозиума: с 10.00 до 11.30 часов — сателлитный симпозиум компании «Валента», на который приглашала кукла «Гриппоша». Симпозиум был посвящен вирусным инфекциям, в частности, гриппу и современным методам его лечения.

На симпозиуме с докладами выступили профессор Н.Б. Амиров, профессор А.А. Визель, начальник пульмонологического отделения ГВКГ ВВ МВД России, канд. мед. наук Шубин Игорь Владимирович.

Следующий сателлитный симпозиум компании «Актавис» был посвящен современным методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Он проходил с 14.30 до 16.00 часов. С докладами выступили профессор Н.Б. Амиров и С.Д. Маянская.

Сообщение профессора Н.Б. Амирова было посвящено современным подходам в лечении ишемической болезни сердца, которой страдают в России более 10 млн человек. Распространенность этого заболевания увеличивается с возрастом и приводит к увеличению смертности населения. Основными лекарственными средствами для лечения этого тяжелого недуга остаются дезагреганты (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), бета-адреноблокаторы (кардиоселективные: метопролол замедленного высвобождения, бисопролол, карведилол, бетаксалол), ингибиторы АПФ (рамприл и периндоприл) и статины. При применении этих групп препаратов удастся снизить смертность на 24—37%.

В течение первого дня конференции в фойе работали лаборанты, которые тестировали всех желающих на содержание сахара в крови, измеряли вес, объем талии, артериальное давление и пульс. По полученным результатам планируется проведение статистического анализа с дальнейшей публикацией.

На следующий день 16 октября конференция продолжила свою работу. Второй день конференции был посвящен актуальным проблемам гастроэнтерологии. Данное заседание проходило под председательством главного внештатного гастроэнтеролога МЗ РТ, докт. мед. наук, профессора Сайфутдинова Рафика Галимзянович и докт. мед. наук, профессора кафедры



Выступает профессор Н.Б. Амиров, г. Казань



Выступает канд. мед. наук И.В. Шубин, г. Москва



Профессора Н.Б. Амиров и С.Д. Маянская

госпитальной терапии КГМУ Абдулхакова Рустема Аббасовича.

С первым докладом «Алгоритм диагностики хронических гепатитов» выступила заведующая гастроэнтерологическим отделением РКБ-1, канд. мед. наук Одинцова Альфия Харисовна. Она в доступной для врачей форме осветила собственный опыт ведения данной категории пациентов, проиллюстрировала клинические случаи из практики, а также сделала акцент на возможностях диагностики и особенностях дифференциального диагноза.

Следующий доклад «ВЗК: тактика ведения больного» был сделан экспертом Российской группы по изучению ВЗК, доцентом Абдулганеевой Дианой Ильдаровной, где основной акцент был сделан на региональных особенностях этой группы пациентов, а также на тактике ведения данной категории пациентов с освещением собственного и мирового опыта.

С очень интересным и практическим докладом «Эрадикация *H. pylori* в XXI веке — настоящее и будущее» выступил докт. мед. наук, доцент Абдулхаков Рустем Аббасович, где очень подробно были освещены трудности, возникающие при проведении эрадикации, а также последние данные о перспективных направлениях по данной проблеме.

С новыми данными и относительно недавно появившейся проблемой эозинофильного эзофагита выступил председатель секции, профессор Сайфутдинов Рафик Галимзянович. В его докладе была подробно освещена эта относительно недавно появившаяся нозология, с акцентом на факторах риска развития и новых тенденциях в выявлении и ведении этих пациентов.

В завершении конференции прозвучали доклады молодых ученых, канд. мед. наук, ассистента кафедры ОВП КГМУ Абдулхакова Сайяра Рустемовича, который осветил проблему абдоминальной боли в докладе «Абдоминальный болевой синдром: от патогенеза к лечению»; доцента кафедры терапии КГМА Галеевой Зарины Мунировны с докладами по проблемам антибиотико-ассоциированной диареи и ГЭРБ с позиций клинических и фармакологических аспектов. Кроме того, прозвучал доклад «Гомеотоксикология — синтез современных достижений медицины и гомеопатического подхода к лечению больных» Сафиуллина Айдара Раифовича, врача-терапевта поликлиники № 2 г. Казани, отразивший принципиально новый и нетрадиционный подход к ведению различных категорий пациентов, в том числе гастроэнтерологического профиля. Доклад вызвал интерес и множество вопросов со стороны присутствующей аудитории.

Конференция прошла на высоком научно-практическом уровне. Были затронуты актуальные темы почти по всем направлениям современной медицины, начиная с профилактики заболеваний, диагностики, лечения с применением высоких технологий, реабилитации. После докладов раздавались аплодисменты в адрес докладчиков. Докладчикам были заданы интересные вопросы не только по теме докладов, на которые аудитория получила исчерпывающие ответы. Из зала поступили просьбы к докладчикам опубликовать ряд своих лекций в рецензируемом научно-практическом журнале «Вестник современной клинической медицины», который выходит 4 раза в год

и доступен не только для врачей Республики Татарстан, но и по всей России.

После завершения конференции состоялась дискуссия. Были разыграны призы лотереи для участников конференции, которые многих приятно удивили. И в заключение участники конференции приняли участие в дружеском фуршете, где в неформальной обстановке смогли пообщаться как врачи, так и докладчики.

16 октября во второй день проведения II Всероссийской конференции врачей медико-санитарных частей МВД и врачей Республики Татарстан был организован «круглый стол» для делегатов конференции из различных регионов Российской Федерации, на котором обсуждались следующие вопросы: совершенствование оказания медицинской помощи; внебюджетная деятельность; платные медицинские услуги; клинические исследования и ряд других актуальных вопросов организации здравоохранения и клинической медицины.

В этот же день с целью ознакомления с организацией работы стационарной службы ФГУЗ «Медико-санитарная часть МВД по РТ» участники конференции были приглашены в ее структурное подразделение — Клинический госпиталь МВД по РТ. Ознакомившись с расположением госпиталя, представители МСЧ регионов РФ направились к центральному входу учреждения, где их встретили полковник внутренней службы М.В. Потапова, начальник госпиталя Л.Ф. Сабиров и сотрудники госпиталя.

Гостям было предложено ознакомиться с расположением главного, гастроэнтерологического и реабилитационного корпусов, пройти в отделения госпиталя. У центрального входа в корпус М.В. Потапова рассказала об истории создания МСЧ, проблемах и достигнутых успехах. В последующем слово было предоставлено начальнику госпиталя, который рассказал о всех подразделениях госпиталя. Положительные отзывы и мнения о необходимости такого рода отделения высказали ряд делегатов.

В ходе посещения отделений гастроэнтерологии и реабилитации гости задавали интересующие их вопросы начальникам отделений, врачам отделений и медицинским сестрам. В качестве обмена опытом предлагались свои подходы к организации отделений, оснащению и их оформлению.

После осмотра трех этажей корпуса гости направились в центральное здание госпиталя и ознакомились с организацией работы учреждения, его вспомогательных зданий и корпусов. Осмотр центрального здания госпиталя начался с диагностических служб, расположенных на первом этаже. Начальники диагностических отделений рассказали гостям об исследованиях, которые проводятся в госпитале, ответили на все интересующие вопросы. В продолжение ознакомления делегация направилась в хирургическое отделение, где их встретил начальник отделения Агеев Александр Геннадьевич. Он рассказал о работе отделения, количестве больных и основных оперативных вмешательствах, которые здесь проводятся. В дополнение к сказанному М.В. Потапова рассказала о планах госпиталя совместно с кафедрой травматологии и ортопедии развивать работу по эндопротезированию суставов. Такое направление вызвало живой интерес гостей, было задано немало вопросов, на которые были получены исчерпывающие ответы.



Делегаты конференции из регионов Российской Федерации

Следующим отделением, куда направилась делегация, стало кардиологическое отделение. Начальник отделения Горнаева Лия Ильгизовна рассказала о работе отделения, количестве коечного фонда, основных нозологических формах госпитализируемых. Гостям также были продемонстрированы палаты повышенной комфортности, расположенные в данном отделении.

Затем гости направились в терапевтическое отделение, где его начальник Сафаргалеева Лилия Хатимовна рассказала об оснащении, количестве больных, ежегодно проходящих лечение в отделении. Делегация осмотрела палаты, пост медицинской сестры, процедурные кабинеты.

В ходе ознакомления с госпиталем заключительным отделением стало неврологическое. Начальник отделения Закирова Диляра Ринатовна рассказала гостям о наиболее часто встречающихся диагнозах, гости обменялись опытом лечения ряда заболеваний, осмотрели отделение, палаты, побеседовали с пациентами и обслуживающим персоналом.

После ознакомления с организационной структурой госпиталя, его отделениями и службами состоялся «круглый стол» для обсуждения основных проблем, которые имеют место в работе ведомственных медико-санитарных частей. В ходе обсуждения были затронуты вопросы, касающиеся организации оказания платных услуг населению. Делегаты конференции выслушали сообщение Л.Ф. Сабирова о наиболее актуальных вопросах, возникающих в процессе организации платных услуг населению в госпитале МВД по РТ. Обсуждение началось с проблемы нормативно-правового обеспечения организации платных услуг в системе МВД. Руководители МСЧ регионов России рассказали об общих приказах по Российской Федерации и региональных особенностях данного вида услуг. Обсуждение продолжилось бурными дебатами по организационным проблемам и эффективным подходам к внедрению

платных услуг населению в системе МСЧ. Представители регионов в качестве обмена опытом рассказали об организации платных услуг в подведомственных им учреждениях. Было принято решение об организации взаимных поездок для ознакомления с работой на местах. Затем участники конференции были приглашены на дружеский фуршет, на котором гостям были вручены памятные подарки.

В заключение Потапова Марина Вадимовна поблагодарила участников за то, что они смогли найти время и приняли участие в работе конференции, за очень интересные доклады, вопросы и их обсуждение. В свою очередь, гости поблагодарили МВД по РТ, МСЧ по РТ, Марину Вадимовну за организацию конференции, которая прошла на очень высоком научно-практическом уровне, за приглашение принять в ней участие, за гостеприимность и созданную дружескую атмосферу.

После обеденного перерыва делегаты конференции получили возможность поехать на экскурсию в Казанский Кремль с посещением мечети Кул Шариф. По отзывам участников конференции, большое впечатление осталось от посещения Казанского Кремля, который является мировым культурным наследием и находится под охраной ЮНЕСКО.

Следующая ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция врачей медико-санитарных частей МВД РФ и врачей Республики Татарстан «Актуальные вопросы диагностики, клиники и лечения в общемедицинской практике» намечена на октябрь 2011 г.

Подготовка к проведению следующей конференции уже начата. Оргкомитет конференции приглашает всех заинтересованных врачей, организации, фармфирмы к участию как в подготовке конференции, так и участию в ней. Все замечания и пожелания будут учтены при составлении программы и мероприятий последующих конференций.

Краткий обзор деятельности журнала **«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»** **[ISSN 2071-0240 (Print), ISSN 2079-55X (On line)]** **с момента основания в 2008 г. и до декабря 2010 г.**

Всего за 3 года существования журнала «Вестник современной клинической медицины» вышли в свет 9 номеров журнала, в которых опубликовано более 170 статей различной тематики в 18 рубриках. Свои научные труды опубликовали более 240 авторов из различных регионов и городов Российской Федерации и ряда зарубежных стран: 1 автор — из Германии (Берлин), 4 автора — из Нидерландов (Маастрихт).

Среди авторов журнала — практические врачи различных специальностей, организаторы здравоохранения, главные специалисты, ученые сотрудники НИИ, преподаватели вузов, молодые ученые, аспиранты и докторанты, профессора, академики — ученые с мировым именем. Журнал в настоящее время выходит с периодичностью 4 номера в год, но с увеличением портфеля журнала имеется возможность издавать до 12 номеров в год. Начат выпуск тематических номеров журнала, планируется дальнейшее увеличение числа рубрик журнала.

Сводная таблица публикаций в журнале «Вестник современной клинической медицины» с 2008 по 2010 гг.

Рубрика	2008 г.	2009 г.				2010 г.				Итого
	Выпуск журнала									
	1-й	1-й	2-й	3-й	4-й	1-й	2-й	3-й	4-й	
В помощь практическому врачу	1	1	2	3	1	1			2	11
Дискуссии	2							1		3
История медицины	1				1			1		3
Клинические наблюдения	3	1	1	1	1		2	5		14
Краткие сообщения	7	1						1	3	12
Лекции	2	2	1	2				1		8
Новые методы и инструменты	1									1
Обзоры	3	1	1	3		1	3	1		13
Обмен опытом, инновации	2									2
Оригинальные статьи	14	3	10	7	12	6	9	7	4	70
Организация здравоохранения	2					1	1			4
Передовая	1	1	1		1		1	2		7
Письмо в редакцию			1				1			2
Съезды и конференции		2			1				1	4
Тематические (Тема номера – Саркоидоз)									9	9
Учебно-методические						1				1
Экспериментальная медицина — практическому здравоохранению						1	1			2
Юбилей				1	1	1	1			4
Итого	39	12	17	17	18	12	19	19	19	172

Российские авторы (города): Астрахань, Владивосток, Екатеринбург, Иркутск, Казань, Москва, Набережные Челны, Новокузнецк, Новосибирск, Омск, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Чебоксары, Челябинск.

Зарубежные авторы (страны и города): Германия (Берлин), Голландия (Маастрихт).

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии, правила для авторов и рецензентов размещены на сайтах: www.kgmu.kcn.ru и www.hospitalmvdrt.ru

Редакционная коллегия журнала



Информация о IV Всероссийской ежегодной научно-практической конференции с международным участием врачей медико-санитарных частей МВД РФ и врачей Республики Татарстан «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»

Конференция состоится 14—15 октября 2011 г. с 8 до 18 часов в Культурном центре МВД по РТ им. Менжинского по адресу: г. Казань, ул. Карла Маркса, 26.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

МВД РФ, МВД по РТ, Медико-санитарная часть МВД по РТ, Министерство здравоохранения РТ, Управление здравоохранения г. Казани, Казанский государственный медицинский университет, кафедра общей врачебной практики КГМУ, Казанская государственная медицинская академия, ММЦ «Отель-клиника».

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ:

Председатель конференции — Амиров Наиль Багауевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики КГМУ, академик РАЕ, заслуженный врач РТ.

Сопредседатель конференции — Визель Александр Андреевич, зав. кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ, д.м.н., профессор, академик АН РН, заслуженный врач РТ.

Потапова Марина Вадимовна, начальник МСЧ МВД по РТ, полковник внутренней службы, к.м.н.

Сигитова Ольга Николаевна, зав. кафедрой общей врачебной практики КГМУ, профессор, заслуженный врач РТ.

Маянская Светлана Дмитриевна, зав. кафедрой кардиологии и ангиологии КГМА, профессор.

Сайфутдинов Рафик Галимзянович, зав. кафедрой терапии КГМА, профессор.

Сабиров Ленар Фарахович, начальник Клинического госпиталя МВД по РТ.

Хисамеев Рустем Шагитович, начальник поликлиники МСЧ МВД по РТ, старший лейтенант внутренней службы.

Нижельская Ирина Алексеевна, начальник информационного центра МВД по РТ, подполковник внутренней службы.

Абдулхаков Сайяр Рустемович, ассистент кафедры ОВП КГМУ, к.м.н.

Галеева Зарина Мунировна, доцент кафедры терапии КГМА, к.м.н.

Хабирова Лилия Мирсаитовна, начальник организационно-методического и лечебно-профилактического отдела МСЧ МВД по РТ, капитан внутренней службы.

Павлова Гульнара Шамильевна, старший инспектор организационно-методического и лечебно-профилактического отдела МСЧ МВД по РТ, майор внутренней службы.

Заявки на участие в конференции, тезисы и статьи принимаются до **01.09.2011 г.** в приемной начальника МСЧ МВД по РТ по адресу г. Казань, ул. Лобачевского, 13, тел. (843) 291-36-87 или в приемной начальника Клинического госпиталя МВД по РТ по адресу г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел/факс (843) 277-88-84.

Адрес проведения конференции: Казань, ул. Карла Маркса, 26. Культурный центр МВД по РТ им. Менжинского.

Контактные телефоны: (843) 277-88-84, **291-26-76**, 291-26-84, факс: 277-88-84,

e-mail: zarina26@bk.ru, sayarabdul@yandex, namirov@mail.ru

Будет выпущен очередной номер рецензируемого научно-практического журнала «**Вестник современной клинической медицины**» и приложение к журналу «**Материалы конференции**» (см. правила оформления статей и кратких сообщений для авторов на сайтах www.kgmu.kcn.ru и www.hospitalmvdrt.ru).

Программа конференции формируется и будет выслана дополнительно.

По всем вопросам согласования программы конференции обращаться к председателю конференции **Амирову Наилю Багауевичу**, контактные телефоны: +7 843 291 26 76 (служ.); +7 9053 130 111 (сот.); e-mail: namirov@mail.ru

Информация для фирм — спонсоров конференции:

Спонсорский взнос составляет от 15 000 до 60 000 руб. В рамках взноса возможны следующие мероприятия: размещение баннеров на сцене, 1—2 выставочных стола, размещение рекламы в журнале, организация викторин и лотереи. Проведение сателлитных симпозиумов.

Ниже приведены расценки с учетом налога (руб.):

17 250 — один выставочный стол;

34 500 — 2 выставочных стола;

52 000 — 2 выставочных стола + организация викторин и лотереи;

69 000 — Генеральный спонсор — размещение баннеров на сцене, 2 выставочных стола, размещение рекламы в журнале, организация викторин и лотереи;

46 000 — сателлитный симпозиум.

Победители викторин и лотереи будут награждаться в конце 1-го дня работы конференции.

Компании могут приготовить для участников конференции конкурсы вопросов и ответов, сюрпризы, сертификаты участника, награды за статьи в журнале и тезисы в сборнике конференции и т.д.

Расчетный счет для финансирования конференции

Полное наименование: Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел по Республике Татарстан».

Краткое наименование: «МСЧ МВД по Республике Татарстан».

Источник финансирования: ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ВНЕ-
БЮДЖЕТ

ИНН 1655104997, КПП 165501001

УФК по РТ р/счет 40503810200001000001 в ГРКЦ
НБ Респ. Татарстан банка России г. Казань

л/счет 03111822490

БИК 049205001

ОКПО 08811212

ОКОГУ 13110

ОКАТО 92401367000

ОКОПФ81

ОКФС-12

ОГРН 1061655009217

Код дохода: 18830399010010000180

Пожертвование

Учредительный документ: Устав.

Электронная почта: Lechexp@mvdrt.ru

Начальник: Потапова Марина Вадимовна.

Главный бухгалтер: Закирова Эльмира Равилен-
на.

Альтернативный расчетный счет для спонсорского
финансирования конференции и размещения рекла-
мы в журнале «Вестник современной клинической
медицины» представляет ООО «Многопрофильный
медицинский центр «Отель-Клиника».

Контактное лицо: Генеральный директор Наиль
Багауевич Амиров.

Контактный телефон: +7 9053 130 111 (моб.).

РЕКВИЗИТЫ:

**Общество с ограниченной ответственностью
«ММЦ «Отель-Клиника»**

Фактический адрес:

420015 РТ г. Казань, ул. Горького, д.3А.

Директор — **Амиров Наиль Багауевич**, моб. тел.
+7 9053 130 111.

ИНН 1657063658, КПП 165701001

Р/счет 40702810200000009476

в АКБ «ЭНЕРГОБАНК» БИК 049205770

К/счет 30101810300000000770

Главный бухгалтер **Зимурова Ирина Алексеевна**,
тел. (843) 238-71-26 (раб.);
моб. тел. +7 905 317 45 16.

**Отдел рекламы и организации финансирования
конференции — ММЦ «Отель-Клиника».**

Амирова Рената Наилевна,
г. Казань, ул. Горького, д.3А,
тел.: (843)236-19-59, (843)238-82-84;
e-mail: renata1980@mail.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ И ТЕЗИСОВ ДЛЯ АВТОРОВ В ЖУРНАЛ И ПРИЛОЖЕНИЯ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word 2003, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5, форматирование по ширине, без переносов, в таблицах междустрочный интервал 1,0 должна быть напечатана на одной стороне листа форматом А4. Поля: сверху 25 мм, снизу 20 мм, слева 30 мм, справа 15 мм. Стиль статей должен быть ясным и лаконичным.

2. В начале первой страницы статьи указывают (через пробел между ними):

1) ©, инициалы и фамилии всех авторов через запятую, год (например: © Н.Б. Амиров, А.А. Визель, С.Р. Абдулхаков, З.М. Галеева, 2010)

2) код по УДК;

3) название статьи (ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ) на русском и английском языках;

4) ИМЯ, ОТЧЕСТВО И ФАМИЛИЮ(И) автора(ов) полностью, после каждой фамилии указать ученую степень, ученое звание, занимаемую должность, полное название кафедры (подразделения), учреждения города, где работает(ют) автор(ы), контактный телефон или e-mail на русском языке и их перевод на английский язык;

5) реферат на русском языке (не более 850 знаков) и перевод реферата на английский язык;

6) ключевые слова, отражающие смысловую часть статьи (не более 6), на русском языке и их перевод на английский язык;

7) принимаются к опубликованию статьи на английском языке, при этом должны быть выполнены все требования для русскоязычных статей, но с обратным переводом соответственно.

3. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, направление должно быть скреплено печатью учреждения, направляющего работу в редакцию журнала. Если работа представляется от нескольких учреждений, необходимо сопроводительное письмо, подтверждающее направление статьи для публикации в журнале, от каждого из них (необязательно, если нет конфликта интересов между учреждениями). В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

4. В конце статьи должны быть подписи всех авторов с указанием ученой степени и звания, полностью указаны фамилия, имя, отчество, место работы и должности всех авторов, контактный адрес, номер телефона и адрес электронной почты одного из авторов.

5. Высылать статью в печатном виде в 2 экземплярах (статьи направляются на рецензирование) и одновременно представлять статью в электронном виде на магнитном носителе (CD-R, CD-RW, флэш, e-mail). Файл называется по фамилии первого автора. Если у первого автора несколько статей, то им присваиваются номера после фамилии, например: Амиров Н.Б.-1, Амиров Н.Б.-2 и т.д. Приветствуется направление фото первого автора в формате jpg.

6. Рубрификация журнала: Передовая статья. Оригинальные статьи (клинико-теоретические публикации). Обзоры. Лекции. Краткие сообщения. Рецензии. Дискуссии. Съезды, конференции, симпозиумы, общества. Из практического опыта. Юбилейные и исторические даты, история медицины. Экспериментальные исследования — клинической медицине. Клинические наблюдения и др.

Объем статей в рубрику «Оригинальные исследования» не должен превышать 15 страниц, число рисунков — не более 5—6; таблицы должны быть построены наглядно, иметь название над таблицей, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф (междустрочный интервал в таблицах — 1); рисунки должны иметь номер и название под рисунком. Текст: все части статьи (таблицы, рисунки и т.п.) должны быть приведены полностью в соответствующем месте статьи. Все цифры, итоги, проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать ссылки на таблицы и рисунки и их порядковые номера. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Содержание статьи:

- введение, обосновывающее постановку задач исследования;

- материалы и методы исследования;

- результаты исследования;

- обсуждение;

- заключение (выводы);

- перечень цитируемой литературы.

Рисунки и таблицы входят в общий объем статьи.

7. Название статьи должно отражать основное содержание работы и обязательно должно быть представлено на русском и английском языках. Реферат (должен содержать не более 850 знаков) и ключевые слова (не более 6 слов) должны быть представлены на русском и английском языках (ключевые слова должны стоять после реферата).

8. В рубрику «Из практического опыта» принимаются статьи, освещающие оригинальный опыт авторов в медицинской практике. Объем статьи — не более 6 страниц машинописного текста.

9. Объем обзорно-теоретических статей и статей в рубрику «Клинические лекции» заранее согласовываются с редакцией журнала.

10. Библиографические ссылки в тексте статьи надо давать в квадратных скобках с указанием номера согласно списку литературы: Например: ...согласно данным [11]...

В конце статьи приводится список литературы в соответствии с ГОСТ 7.1—2003 «Библиографическое описание документа» (для обзоров — не более 50, для оригинальных статей — не более 20 источников), в котором цитируемые авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностран-

ных языках). После фамилии автора(ов) указываются названия работ, место издания, издательство, год издания, номер тома и выпуск, страницы (от — до).

Примечание. Допускается порядок списка литературы по мере цитирования.

11. **Краткие сообщения** предоставляются объемом не более 1—2 страниц машинописного текста без иллюстраций, таблиц и списка литературы, структурированные как тезисы: **название — ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ.** С новой строки — **Ф.И.О. автора(ов) полностью.** С новой строки — **учреждение, город, страна.** С новой строки через интервал — **цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы (заключение).**

12. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений физических мер, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Единицы измерений должны быть приведены в системе СИ.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи (по согласованию с авторами). Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных для печати в другие издания.

14. **При формировании материалов конференций и съездов в приложение к Журналу принимаются тезисы.** Правила оформления тезисов такие же, как для коротких сообщений.

15. **Уважаемые коллеги!** В связи с тем, что **статьи и сведения в статьях**, публикуемых в научно-практическом журнале «Вестник современной клинической медицины», **будут помещаться** в ведущих российских и мировых библиографических и реферативных изданиях, **в электронных информационных системах**, распространяться посредством размещения их электронных копий в базе данных Научной электронной библиотеки (**НЭБ**), представленной в виде научного информационного ресурса сети Интернет www.elibrary.ru, а также включаться в одну из трех систем цитирования Web of Science: Science

Citation Index Expanded (база по естественным наукам), Social Sciences Citation Index (база по социальным наукам), Arts and Humanities Citation Index (база по искусству и гуманитарным наукам), авторы оригинальных статей должны предоставлять на безвозмездной основе редакции журнала права на использование электронных версий статей, соблюдать международные правила построения публикаций и резюме к ним. В структуру статей входят разделы: **Введение** (с указанием в конце его целей исследования). **Материалы и методы. Результаты. Обсуждение. Выводы.**

16. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

17. **С аспирантов за публикацию рукописей плата не взимается.**

18. **Правила** оформления статей могут совершенствоваться в соответствии с требованиями ВАК. Следите за изменениями на сайтах: www.kgmu.kcn.ru и www.hospitalmvdrt.ru, а также в последнем вышедшем номере журнала.

Статьи в печатном виде в 2 экземплярах и на электронных носителях направлять по адресу: 420059, Казань ул. Оренбургский тракт, 132, в редколлегию журнала и по e-mail: namirov@mail.ru, sayarabdul@yandex.ru, zarina26@bk.ru

По возникающим вопросам обращаться в редколлегию журнала: Амиров Наиль Багауевич (главный редактор), Визель Александр Андреевич (заместитель главного редактора), Абдулхаков Сайяр Рустемович (ответственный секретарь редколлегии), Галеева Зарина Мунировна (ученый секретарь редколлегии).

Телефон редакции: +7 (843) 291-26-76, факс +7 (843) 277-88-84.

Отдел маркетинга: ММЦ «Отель-Клиника» — Амирова Рената Наилевна, Казань, ул. Горького, д. 3А, тел.: (843)236-19-59, (843)238-82-84; e-mail: renata1980@mail.ru

THE RULES OF DESIGNING ARTICLES AND THESISES FOR AUTHORS OF JOURNAL AND SUPPLEMENT «BULLETIN OF MODERN CLINICAL MEDICINE»

1. The article should be edited in Word, Times New Roman, letter size of 12, interval of 1,5, in width formatting, non carrying, interval in tables of 1 only on one side of the sheet of A4 format. Printing fields should be 25 mm from the top, 20 mm from the bottom, 30 mm from the left, 15 mm from the right. Article style should be laconic and clear.

2. At the beginnig of the first page of the article it should be indicated the followings (through blank):

1) **© initials and surnames of all the authors through comma year** (for example: ©N.B. Amirov, A.A. Vizel, S.R. Abdulkhakov, Z.M. Galeeva, 2009);

2) **code of the UDC;**

3) **title of article (IN CAPITAL LETTERS)** in Russian and English;

4) **names of authors (full);** scientific degrees, position, full name of the department, institution, contact phone number and e-mail address (in Russian and English);

5) **abstracts** of the article in Russian (no more than 850 symbols) and English;

6) **key words** in Russian (no more than 6) and their translation into English;

7) **articles written in English** are accepted for publishing according to all the rules for articles in Russian, but with back translation correspondingly.

3. The article should be sent with the official letter from the institution in which the work was performed, signed by the supervisor of studies, with the stamp of the institution sending the article to the Editorial Board of the journal. If the work is submitted by several institutions a covering letter is required, from each of them confirming the submit of the article for publication in the journal (unnecessary if there are no conflicts of interests between the institutions). You may note in the letter if the article is a thesis.

4. Each author of the article should sign at the end of the article and mention his full name, position and scientific degree in institution, corresponding address with telephone number and e-mail address of one of the authors.

5. 2 copies of the typewritten article should be mailed for reviewing to the Editorial Board with electronic copy

(CD-R, CD-RW, flash). **This file should be named by the first author.** If the first author sends several articles they will be consecutively numbered, *for example*: Amirov N.B.-1, Amirov N.B.-2, and so on. Sending of a photo of the first author in jpg- format is welcomed.

6. Rubrication of articles collections: Leading article. Original articles (clinical and theoretical papers). Surveys. Lectures. Brief information. Reviews. Discussions. Congresses, symposiums, conferences, meetings, societies. Anniversary and historical dates, history of medicine. Clinical trials — for clinical medicine, clinical observations and etc.

Volume of articles referring to «Original investigations» rubric should not exceed 15 pages and number of pictures 5—6, **tables** must be set presentable, titled (interline interval in the tables — 1, all **illustrations** should be numbered and titled under. Text: all parts of article (tables, illustrations and etc.) should be presented in corresponding place of article. All figures, results, percentage in tables should be thoroughly checked by author and meet figures in text. It is necessary to show references to tables and illustrations and their ordinal numbers. Article should be thoroughly edited and checked by author.

Article content:

- **introduction** grounding the formulation of tasks of investigation;
- **materials and methods** of investigation;
- **results** of investigation;
- **discussion**;
- **conclusion(s)**;
- **list** of cited literature.

Illustrations and tables are included in the general volume of article.

7. **The title** of the article must reflect the main content of paper and **necessarily** should be presented **in the Russian and English languages**. **Abstract** (should content no more than 850 symbols) and **key words** (no more than 6 words) **should be presented in the Russian and English languages** (key words should be put after abstract).

8. In rubrication «From practical experience» papers reflecting authors' original experience in medical practice are accepted. The volume of article is no more than 6 pages of typewritten text.

9. The volume of **review-theoretical articles** and articles to the rubric «**Clinical lectures**» should be agreed with journal Editorial Board beforehand.

10. Bibliographic references in the text of the article should be given in square brackets with numbers according to the list of literature. *Example*: ... according to the data [11]

At the end of the article the list of literature should be given in accordance with State Standard (ГОСТ 7.1—2003) «Bibliographic description of document» (for reviews — no more than 50, for original articles — no more than 20 resources), in which the cited authors are followed in alphabetical order (at first in Russian, then in foreign languages). After surname of author(s) the titles of the papers, place of edition, publishing house, editorial year, number of volume and issue, pages (from — to).

Note: Order of literature list according to citation could be allowed.

11. **Brief reports** should be given in volume no more than 1—2 pages of typewritten text without illustrations, tables and list of literature, structured as theses: **title**

— **in CAPITAL LETTERS**. From new line — **surname, name of author(s)**. From new line — institution, city, country. From new line through interval — **aim of study, materials and methods, results and their discussion conclusion(s)**.

12. Abbreviations of words, names and titles (except generally accepted abbreviations of physical, chemical and mathematic values and terms) are not allowed. Measuring units should be given in the SI-system.

13. Editorial Board keeps rights to shorten and edit received articles (in agreement with authors). Papers already published and sent for publishing to other publications are not accepted.

14. **In forming the materials of conferences and congresses as supplement to the Journal the theses are accepted.** Rules for the theses are the same as for brief reports.

15. **Dear colleagues!** As the articles and information in the articles, published in the scientific-practical journal «Bulletin of Modern Clinical Medicine», **will be included** in the leading Russian and world bibliographic and abstract publications, **in electronic information systems**, disseminated by means of putting their electronic copies in the data base of Scientific Digital Library (**SDL**), presented as scientific information resource of Internet: www.elibrary.ru, and also be included into one of the three systems of citation Web of Science: Science Citation Index Expanded (base on natural sciences), Social Sciences Citation Index (base on social sciences), Arts and Humanities Citation Index (base on Art and Humanities), the authors of original versions of articles free of charge, to keep international rules of constructing publications and summary to them. The structure of articles includes the following sections:

Introduction (showing at the end of it the aims of investigation). **Materials and methods. Results. Discussions. Conclusions.**

16. The articles made out of required rules will be returned back to authors without consideration.

17. Publication for **post-graduate students is free.**

18. **Rules** of articles design can be improved in accordance with requirements AAC. Follow the changes at: www.kgmu.kcn.ru and www.hospitalmvdrt.ru, and also in the last edition of the journal.

Articles in typewritten form in 2 copies and in digital carries should be sent to the following address: 420059, Kazan, Orenburgskiy tract, 132, to Editorial Board of journal and e-mail: edition_bccm@mail.ru, namirov@mail.ru, sayarabdul@yandex.ru, zarina26@bk.ru.

For more information you may apply to Editorial Board of journal: Amirov Nail Bagaouich (editor-in-chief), Vizel Alexander Andreyevich (deputy editor-in-chief), Abdoulkhakov Sayar Roustemovich (responsible secretary of Editorial Board), Galeyeva Zarina Mounirovna (academic secretary of Editorial Board).

Telephone of editorial office: +7(843)291-26-76, Fax: +7(843)277-88-84; www.kgmu.kcn.ru; www.hospitalmvdrt.ru

Marketing department: «Hotel-Clinic», 3A, Gorkiy str., Kazan-city, Republic of Tatarstan, Russia 420015. Renata N. Amirova, tel.: (843)236-19-59, (843)238-82-84; e-mail: renata1980@mail.ru

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ НА ПУБЛИКАЦИЮ В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

1. Принимаются только рецензии от доктора наук — специалиста той области науки, которой посвящена статья и не являющегося руководителем или консультантом диссертационного исследования автора статьи. Подпись доктора наук должна быть заверена гербовой печатью организации, в которой работает рецензент. К статье могут прилагаться рецензии нескольких докторов наук.

2. Все статьи оцениваются рецензентами по следующим параметрам:

- оригинальность статьи;
- значимость статьи;
- качество статьи;
- способ представления материала;
- адекватность цитируемых источников;
- степень соответствия рубрикам журнала.

ПРИМЕРНАЯ СТРУКТУРА РЕЦЕНЗИИ НА СТАТЬЮ

В редакцию журнала «Вестник современной клинической медицины»
«__» _____ 20__ г.

РЕЦЕНЗИЯ

на статью: <авторы, название>

Статья посвящена решению актуальной задачи <...>

В ней рассматривается <...>; предлагается <...>

По статье можно сделать следующие замечания <...>

Статья содержит новые результаты, представляет интерес для специалистов в области <...> и может быть рекомендована к публикации в научном журнале «Вестник современной клинической медицины».

В случае отрицательного мнения рецензента о возможности публикации необходимо обоснование или рекомендации по доработке рукописи.

Должность, ученая степень, ученое звание

Подпись

Расшифровка подписи

Дата

О себе (рецензент) сообщаю:

Фамилия _____

Имя, отчество _____

Организация _____

Ученая степень _____

Звание, должность _____

Е-mail _____

@

Служ.тел. (с кодом города) _____

Факс (с кодом города) _____

моб. тел. или дом. тел. _____

Почтовый адрес (с индексом) _____

Личная подпись рецензента: _____

Уважаемые коллеги!

Направляя рецензию на статью для научного журнала «Вестник современной клинической медицины», вы тем самым удостоверяете, что данная статья содержит новые интересные результаты и заслуживает публикации.

Редакция журнала благодарит вас за сотрудничество.