

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной
ответственностью

«Многопрофильный медицинский центр
«Современная клиническая медицина»
при участии ГБОУ ВПО «Казанский
государственный медицинский
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор).

Свидетельство ПИ № ФС 77-41624 от 11.08.2010.
Перерегистрирован 26.04.2013 г.
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842

Языки русский и английский

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

Адрес редакции:

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

Ученый секретарь журнала

Даминова Мария Анатольевна,
к.м.н., ассистент кафедры педиатрии
и неонатологии ГБОУ ДПО КГМА
Минздрава России (Казань),
тел. +7-917-262-47-79,
e-mail: daminova-maria@yandex.ru

Отдел договоров и рекламы Руководитель

Амирова Рената Наилевна,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

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

Международный отдел Руководитель

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

Доступен на сайтах:

www.vskmjournal.org,
www.kgmu.kcn.ru, www.elibrary.ru,
www.cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjournal

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2016
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2016

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 9, выпуск 4 2016

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф. кафедры общей врачебной
практики ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, заслуженный деятель
науки и образования, акад. РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии
РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: namirov@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664;
индекс Хирша (**h-index**) = 8

Заместитель главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России,
заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки
и техники (Казань, **Россия**), e-mail: lordara@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5028-5276; индекс Хирша (**h-index**) = 10

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель
науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники,
руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, **Россия**),
e-mail: albicky@nczd.ru;
индекс Хирша (**h-index**) = 26

Амиров Наиль Хабибуллоевич, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены,
медицины труда ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН
(Казань, **Россия**), e-mail: amirovn@yandex.ru;
индекс Хирша (**h-index**) = 7

Галявич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России,
чл.-корр. АН РТ, вице-президент ВНОК, заслуженный врач РТ
(Казань, **Россия**), e-mail: agalyavich@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; индекс Хирша (**h-index**) = 14

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии
и ботаники ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос.
премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ
(Казань, **Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com;
индекс Хирша (**h-index**) = 16

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института
фундаментальной медицины и биологии КФУ, чл.-корр. АН РТ
(Казань, **Россия**), e-mail: APKiyasov@ksu.ru;
индекс Хирша (**h-index**) = 9

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
медицинской и общей психологии ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ»
(Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.ru;

SCOPUS Author ID : 6602765981; индекс Хирша (**h-index**) = 26

Никольский Евгений Евгеньевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской
аппаратурой ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН
по отделению физиологии и фундаментальной медицины, зам. председателя
КазНЦ РАН по научной работе (Казань, **Россия**), e-mail: eenik1947@mail.ru;
индекс Хирша (**h-index**) = 19

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав.
кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
(Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@list.ru, aisyn@ya.ru;
индекс Хирша (**h-index**) = 18

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: sozinov@kgmu.kcn.ru;
индекс Хирша (**h-index**) = 8

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф., директор ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, главный специалист-аллерголог-иммунолог МЗ РТ и Приволжского федерального округа (Казань, **Россия**), e-mail: farrus@mail.ru;
SCOPUS Author ID : 6507842427; индекс Хирша (**h-index**) = 12

Хабриев Рамил Усманович, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**),
e-mail: institute@nrph.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID : 6507175067; индекс Хирша (**h-index**) = 16

Иностранные члены редколлегии

Адо́льфо Бало́йра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго, **Испания**, e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es
Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., проректор по клиническому обучению и научной работе Кыргызской государственной медицинской академии, зав. кафедрой госпитальной терапии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, Бишкек, **Кыргызстан**, e-mail: brimkulov@list.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID : 6601954452; индекс Хирша (**h-index**) = 6

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет, **Франция**,
e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr

Карл-Дитер Хеллер, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением, Брауншвейг, **Германия**, e-mail: KD.Heller@hen-bs.de

Мажд Садих, проф. внутренних болезней Госпиталя Св. Марии Уотербери, штат Коннектикут (клиника Йельского университета), Йель, **США**, e-mail: majid.sadigh@yale.edu

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики, **Турция**,
e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID : 1279205520

Назыров Феруз Гафурович, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова, Ташкент, **Узбекистан**, e-mail: cs75@mail.ru;

индекс Хирша (**h-index**) = 9

Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии, **Великобритания**,
e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID : 7004527023;

индекс Хирша (**h-index**) = 10

Франтишек Высокочил, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж, Лондон, **Великобритания**, Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета, Прага, **Чехия**, e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz

Редакционный совет

Анисимов Андрей Юрьевич, докт. мед. наук, проф. кафедры скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России (Казань, **Россия**),
e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4156-434X; индекс Хирша (**h-index**) = 6

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1050-9081; индекс Хирша (**h-index**) = 8

Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (Самара, **Россия**), e-mail: zhestkovav@yandex.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X; индекс Хирша (**h-index**) = 10

Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: zhilyayev@mtu-net.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID : 7801409756; индекс Хирша (**h-index**) = 5

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (Уфа, **Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru;

индекс Хирша (**h-index**) = 11

Клюшкин Иван Владимирович, докт. мед. наук, проф. кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: hirurgivan@rambler.ru;

индекс Хирша (**h-index**) = 5

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID : 6507459643; индекс Хирша (**h-index**) = 10

Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, **Россия**), e-mail: miller@online.nsk.su;

индекс Хирша (**h-index**) = 6

Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: safina_asia@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3261-1143; индекс Хирша (**h-index**) = 6

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ОВП ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru;

индекс Хирша (**h-index**) = 5

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

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

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

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

CONSTITUTORS

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

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

Reregistered 26.04.2013
Certificate ПИ № ФС 77-53842

The languages: russian and english

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

Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,
Vishnevsky str., 57—83.

Contacts:

+7(843)291-26-76 (tel.),

+7(843)277-88-84 (fax),

+7(843)238-07-35 (tel/fax),

e-mail: vskmjournal@gmail.com

Responsible Secretary of journal

Maria A. Daminova, C.Med.Sci., assistant
of professor of the Department
of pediatrics and neonatology of KSMA,
tel. +7-917-262-47-79,
e-mail: daminova-maria@yandex.ru

Marketing department

Contact person —

Chief Renata N. Amirova,

tel. +7-903-307-99-47,

e-mail: renata1980@mail.ru

Computer support

and web version:

Chief Rustem I. Shaymurov,

tel. +7-917-900-55-10,

e-mail: russtem@gmail.com

International department

Chief

Arina A. Ziganshina

tel. +7-927-435-34-06,

e-mail: arina.ksmu@gmail.com

Accessible on sites:

www.vskmjournal.org,

www.kgmu.kcn.ru, www.elibrary.ru,

www.cyberleninka.ru,

twitter.com/vskmjournal

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

© Multiprofile Medical Centre

«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2016

© Kazan SMU, 2016

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 9, issue 4 2016

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Mem. of RANH, TR Honored Doctor, State Honoree of TR in Science and Technics, Kazan, **Russia**, e-mail: namirov@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664;
h-index = 8

Deputy Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics, Kazan, **Russia**, e-mail: lordara@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5028-5276; **h-index = 10**

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS, Moscow, **Russia**, e-mail: albicky@nczd.ru;
h-index = 26

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Mem. of RAS, Kazan, **Russia**, e-mail: amirovn@yandex.ru;
h-index = 7

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology 4 of Kazan State Medical University, Corresponding Member of TR AS, Vice-president of RSCC, Honored Doctor of TR and RF, Kazan, **Russia**, e-mail: agalyavich@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; **h-index = 14**

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics, Kazan, **Russia**, e-mail: auziganshin@gmail.com;
h-index = 16

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KSU, Corresponding Member of TR AS, Kazan, **Russia**, e-mail: APKiyasov@ksu.ru;
h-index = 9

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University, Kazan, **Russia**, e-mail: mend@tbit.ru;
SCOPUS Author ID : 6602765981; **h-index = 26**

Nickolsky Evgeniy E., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and biological physics with informatics and medical apparatus of Kazan State Medical University, Mem. of RAS in Physiology and Fundamental Medicine Department, Vice-president of KazSC of RAS in research, Kazan, **Russia**, e-mail: eenik1947@mail.ru;
h-index = 19

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, **Russia**, e-mail: aisyn@list.ru, aisyn@ya.ru;
h-index = 18

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics, Kazan, **Russia**, e-mail: sozinov@kgmu.kcn.ru;
h-index = 8

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof., Director of Kazan Scientific and Research Institute of epidemiology and microbiology, Kazan, **Russia**, e-mail: farrus@mail.ru;
SCOPUS Author ID : 6507842427; **h-index = 12**

Khabriev Ramil U., D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Mem. of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Moscow, **Russia**, e-mail: institute@nrph.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID : 6507175067; **h-index = 16**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Baloiara, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist, **Spain**, e-mail: adolfo.baloiara.villar@sergas.es

Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., prorector of clinical education and science of Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, **Kyrgyzstan**, e-mail: brimkulov@list.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID : 6601954452; **h-index = 6**

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091, Strasbourg, **France**, e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr

Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital, Braunschweig, **Germany**, e-mail: KD.Heller@hen-bs.de

Majid Sadigh, Prof. internal diseases unit of St. Mary Waterbury Hospital, Connecticut (Yale University Clinic), Yale, **USA**, e-mail: majid.sadigh@yale.edu

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics, **Turkey**, e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID : 1279205520

Nazyrov Feruz G., D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov, Tashkent, **Uzbekistan**, e-mail: cs75@mail.ru;

h-index = 9

Tilly Tansey, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road, **London E1 4NS, UK**, e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID : 7004527023; **h-index = 10**

Frantisek Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University, Prague, **the Czech Republic**, e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz

Editorial Council

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMa, Kazan, **Russia**, e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4156-434X; **h-index = 6**

Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University, Kazan, **Russia**, e-mail: anokhin56@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1050-9081; **h-index = 8**

Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of microbiology, immunology and allergology of Samara SMU, Samara, **Russia**, e-mail: zhestkovav@yandex.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X; **h-index = 10**

Zhilyayev Evgeniy V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMAPE, Head physician of CJSC «European Medical Center», Moscow, **Russia**, e-mail: zhilyayevev@mtu-net.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID : 7801409756; **h-index = 5**

Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU, Ufa, **Russia**, e-mail: zshamil@inbox.ru;

h-index = 11

Klushkin Ivan V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of general surgery of Kazan State Medical University, Kazan, **Russia**, State Laureate of Tatarstan Republic in Science and Technics, e-mail: hirurgivan@rambler.ru;

h-index = 5

Mayanskaya Svetlana D., D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Kazan, **Russia**, e-mail: smayanskaya@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID : 6507459643; **h-index = 10**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU, Novosibirsk, **Russia**, e-mail: miller@online.nsk.su;

h-index = 6

Safina Asiaya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatry of KSMa, Kazan, **Russia**, e-mail: safina_asia@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3261-1143; **h-index = 6**

Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general practice of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR and RF, Kazan, **Russia**, e-mail: osigit@rambler.ru;

h-index = 5

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе. **Кобысь Т.А.** 7

Актуальные вопросы создания автоматизированной системы расчета объемов первичной медико-санитарной помощи в Тверской области. **Берсенева Е.А., Лалабекова М.В., Черкасов С.Н., Мешков Д.О.** 15

Оценка влияния лекарственных препаратов на турбулентность сердечного ритма. **Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш., Лакман И.А., Тулбаев Э.Л., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З.** 21

Особенности ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью. **Кабалык М.А.** 27

Оценка оказания специализированной медицинской помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае. **Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Ширшов Ю.А., Гольтваница Г.А., Леонтьева Е.В., Кулинич Т.С.** 32

Особенности специфических послеоперационных осложнений экстирпации пищевода с одномоментной гастропластикой. **Низамходжаев З.М., Лигай Р.Е., Шагазатов Д.Б., Цой А.О., Хаджибаев Ж.А., Нигматуллин Э.И.** 39

Клинические проявления, аспекты диагностики и лечения саркоидоза легких в условиях Нижнего Новгорода. **Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Болдина М.В., Коротаева Л.А., Абанин А.М.** 44

Анализ заболеваемости осужденных к лишению свободы по данным углубленного медицинского осмотра, занятых на столярных и штукатурно-малярных работах, находящихся в уголовно-исправительных колониях на территории Республики Татарстан. **Тимерзянов М.И., Галиуллин А.Н., Валиев Ф.В.** 51

Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клиничко-функциональные и молекулярно-генетические особенности. **Шпагин И.С., Котова О.С., Поспелова Т.И., Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Ермакова М.А.** 56

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Консервативное лечение артроза височно-нижнечелюстного сустава. **Тарасов И.В., Никитин А.А., Перова Н.В., Чукумов Р.М., Гусаров Д.Э.** 66

ОБЗОРЫ

Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы). **Атабиева Дж.А., Пикуза Т.В., Чилова Р.А., Жукова Э.В., Трифонова Н.С.** 72

Ведение беременных с врожденными пороками сердца. **Волчкова Н.С., Субханкулова С.Ф., Субханкулова А.Ф.** 83

Современные методы малоинвазивного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава. **Никитин А.А., Тарасов И.В., Перова Н.В., Чукумов Р.М., Гусаров Д.Э.** 89

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай особой формы демиелинизирующей полиневропатии: наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления. **Марулина В.И., Князева О.В., Большакова Т.А.** 97

ДИССЕРТАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение «Диаскинтеста» для оценки активности туберкулезного процесса у контингентов фтизиатрической службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией. **Сенин А.М., Эйсмонт Н.В., Голубев Д.Н.** 101

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Neuroimaging predictors of disability progression in multiple sclerosis. **Kobys T.A.**7
- Topical issues of creation of automated primary health care volume calculation system in TVER region. **Berseneva E.A., Lalabekova M.V., Cherkasov S.N., Meshkov D.O.** 15
- Assessment of drug impact on heart rate turbulence. **Gareeva D.F., Zagidullin N.Sh., Lakman I.A., Tulbaev E.L., Zulkarneev R.Kh., Zagidullin Sh.Z.**21
- Special features of remodeling of the subchondral bone in osteoarthritis with comorbidity. **Kabalyk M.A.**28
- Evaluation of a specialized medical care of children with epilepsy and seizure syndromes in Transbaikalian region. **Marueva N.A., Shnayder N.A., Shulmin A.V., Shirshov Yu.A., Goltvanitsa G.A., Leontieva E.V., Kulinich T.S.**33
- The features of specific postoperative complications after the extirpation of esophagus with one-stage gastropasty. **Nizamkhodzhaev Z.M., Ligay R.E., Shagazatov D.B., Tsoy A.O., Khadzhibayev Zh.A., Nigmatullin E.I.**39
- Clinical manifestations and the aspects of diagnostics and treatment of lung sarcoidosis in Nizhny Novgorod. **Postnikova L.B., Gudim A.L., Boldina M.V., Korotaeva L.A., Abanin A.M.**45
- Analysis of morbidity of people sentenced to imprisonment in penal colony in Tatarstan, engaged in joinery, plastering and painting work, according to a thorough medical examination. **Timerzyanov M.I., Galiullin A.N., Valiyev F.V.**52

- Chronic obstructive pulmonary disease comorbid with arterial hypertension: clinical, functional, molecular and genetic features. **Shpagin I.S., Kotova O.S., Pospelova T.I., Gerasimenko O.N., Shpagina L.A., Ermakova M.A.**57

PRACTICAL EXPERIENCE

- Conservative treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. **Tarasov I.V., Nikitin A.A., Perova N.V., Chukumov R.M., Gusarov D.E.**66

REVIEWS

- Diseases of the cervix during pregnancy and modern diagnostic methods (the review). **Atabiyeva Zh.A., Pikuza T.V., Chilova R.A., Zhukova E.V., Trifonova N.S.**72
- Management of pregnant patients with congenital heart defects. **Volchkova N.S., Subkhankulova S.F., Subkhankulova A.F.**83
- Modern methods of minimally invasive treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. **Nikitin A.A., Tarasov I.V., Perova N.V., Chukumov R.M., Gusarov D.E.**89

CLINICAL CASE

- Clinical case of special form of demyelinating polyneuropathy: hereditary neuropathy with predisposition to paralysis from compression. **Marulina V.I., Knyazeva O.V., Bolshakova T.A.**97

THESIS RESEARCHES

- «Diaskintest®» as evaluation of activity of the disease in patients with tuberculosis and HIV co-infection. **Senin A.M., Eismont N.V., Golubev D.N.** 101

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

КОБЫСЬ ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. мед. наук, руководитель Киевского городского центра рассеянного склероза, Киевская городская клиническая больница № 4, соискатель кафедры неврологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Украина, 03110, Киев, ул. Соломенская, 17, тел. +38-067-287-31-65, e-mail: tkobys@ukr.net

Реферат. Цель исследования — определить основные предикторы прогрессирования инвалидизации у больных с рассеянным склерозом в зависимости от нейровизуализационных факторов. **Материал и методы.** Проведено проспективное 10-летнее исследование 180 больных с рассеянным склерозом. Магнитно-резонансное томографическое (МРТ) обследование проводилось на аппарате GE, Signa Excite HD 1.5T, определялось количество Т2-очагов, в том числе с размерами более 3 мм, Т1 и Gd⁺-очагов с последующим определением уровня церебральных метаболитов. **Результаты и их обсуждение.** На основании МРТ-мониторинга определены прогностические факторы прогрессирования инвалидизации с достижением уровня EDSS более 3 баллов и более или равно 5 баллам. Прогностическое значение имели размеры Т2-очагов, их локализация при клинически изолированном синдроме, уровне N-ацетиласпарт/креатина. При увеличении длительности заболевания — количество Т2- и Т1-очагов. **Заключение.** Прогнозирование риска достижения умеренных и выраженных признаков инвалидизации больных с рассеянным склерозом в разные периоды от его начала возможно на основании нейровизуализационных признаков активности заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогрессирование инвалидизации, очаги, церебральные метаболиты.

Для ссылки: Кобысь, Т.А. Нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе / Т.А. Кобысь // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.7—14.

NEUROIMAGING PREDICTORS OF DISABILITY PROGRESSION IN MULTIPLE SCLEROSIS

KOBYS TATIANA A., C. Med. Sci., Head of Kyiv City Center of multiple sclerosis, Kyiv City Clinical Hospital № 4, candidate of a degree of the Department of neurology of O.O. Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv, 03110, Solomenska str., 17, tel. +38-067-287-31-65, e-mail: tkobys@ukr.net

Abstract. Aim. Identification of the main predictors of disability progression in multiple sclerosis (MS) patients depending on neuroimaging factors. **Material and methods.** A prospective ten-year study of 180 patients with MS. MRI was performed on GE unit Signa Excite HD 1.5T and was determined by the number of T2 lesions, including the ones with the size > 3 mm, T1 and Gd⁺ lesions with subsequent determination of the level of cerebral metabolites. **Results and discussion.** Based on MRI monitoring we identified predictors of disability progression to EDSS > 3 points and ≥ 5 points. The prognostically significant signs were: the size of T2 lesions, their localization in cases of clinically isolated syndrome, the N-acetylaspartate to creatine ratio, and, with increasing duration of the disease, the number of T2 and T1 lesions. **Conclusion.** Prediction of the risk of achieving moderate to severe symptoms of MS disability in different periods from its beginning is possible on the basis of neuroimaging signs of disease activity.

Key words: multiple sclerosis, disability progression, lesions, cerebral metabolites.

For reference: Kobys TA. Neuroimaging predictors of disability progression in multiple sclerosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 7—14.

Введение. Ранняя диагностика и прогноз течения рассеянного склероза (РС) остается одной из самых актуальных не только медицинских, но и социальных проблем современной неврологии [1, 2]. Распространенность заболевания варьирует от 50 до 200 человек на 100 тыс. населения, наблюдается дальнейшее его увеличение. По данным Всемирной организации здравоохранения, РС — самая частая, не связанная с травмой, причина инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. РС относится к заболеванию, кратковременный и длительный прогноз которого, предикторы

доброкачественного и злокачественного течения до конца не известны. Тип, длительность и тяжесть симптомов РС варьируются, т.е. тяжелой степени инвалидизации можно достичь как через 10 лет от его начала, так и через 40 [2, 3, 4]. Использование различных прогностических критериев РС особенно важно на начальных стадиях заболевания для принятия правильной тактики патогенетического лечения, модифицирующего его течение, сохраняя работоспособность пациентов.

Анализ исследований. Разные темпы прогрессирования заболевания и сроки достижения вы-

раженной инвалидизации обуславливают интерес к различным аспектам и особенностям активности демиелинизирующего процесса при РС [3, 5, 6, 7, 8]. Средняя длительность жизни больных с РС на 5—10 лет ниже, чем у населения в целом. Тем не менее около 40% пациентов с РС не могут ходить через 10 лет, смертность таких больных возрастает до 89% [9]. В среднем ограничения при ходьбе возникают через 8 лет от начала заболевания, через 20 лет от начала заболевания пациенты могут использовать дополнительное средство при ходьбе, а через 30 лет — иметь более тяжелые признаки инвалидизации [1, 2, 9, 10, 11].

Результаты 20-летнего наблюдения за 169 пациентами с РС, у которых в течение 10 лет после дебюта заболевания уровень EDSS был менее 3 баллов, изменили подходы к оценке разного течения заболевания [8]. Сохранение в течение длительного периода времени (10 лет от начала РС) уровня инвалидизации больных менее 3 баллов по шкале EDSS так называемого доброкачественного «мягкого» РС (benign MS) только у небольшой части пациентов побудило в дальнейшем детально изучить все факторы, влияющие на прогрессирование заболевания. Так, результаты длительных наблюдений за такими больными указывают на наличие только когнитивных нарушений, утомляемости, депрессивных настроений [12].

В 2012 г. было опубликовано новое длительное исследование 342 пациентов с РППС, которое поставило новые задачи для исследователей. Впервые было выявлено динамическое ухудшение МРТ (магнитно-резонансной томографии) у больных с доброкачественным РС [13]. Учитывая немалую долю пациентов, имевших негативные изменения, авторами сделан вывод, что соответствующие надежные МРТ-критерии, согласно которым возможно прогнозировать темпы прогрессирования заболевания, нужно еще определить.

Результаты исследования E. Leroy et al. [7], в ходе которого получены данные о течении заболевания 874 больных с РС, указывали на темпы нарастания инвалидизации пациентов в течение 30 лет. Так, через 10 лет от начала заболевания EDSS менее или равно 3 баллам сохранялась у 74% пациентов, через 20 лет — у 39% пациентов, через 30 лет — у 23% пациентов. Каждые 10 лет количество пациентов с РС с легкими признаками инвалидизации сокращалось в 2 раза. По мнению исследователей, необходимо проведение дальнейшего поиска различных предикторов прогрессирования инвалидизации в разные отрезки времени от начала РС, в первую очередь нейровизуализационных.

МРТ является неотъемлемой составной частью при установлении диагноза РС и оценке активности его течения [2, 14, 15]. Существует «клинико-радиологический парадокс», т.е. несоответствие картины МРТ клиническим проявлениям заболевания. В работе M. Rovaris et al. [13] авторы впервые стали объединять клинически изолированный синдром (КИС) и инвалидизацию. Исследователи указывали, что у пациентов с клинически поставленным диагнозом достоверного рассеянного склероза (КДРС)

инвалидизацию объясняет лишь 10—15% видимых на МРТ поражений мозга. Но для пациентов с КИС количество T2-очагов и наличие субклинических повреждений мозга являются важными предикторами развития РС и дальнейшего прогрессирования инвалидизации.

Длительное 20-летнее исследование L. Fisniku et al. (Queen Square) большого количества пациентов с КИС (140 больных) показало, что количество очагов на T2-взвешенных изображениях на момент КИС не только соотносится с последующим переходом в РС, но и с риском потери способности ходить без поддержки через 20 лет [4]. Исследователи указывали на то, что выводы относительно слабых корреляционных связей нейровизуализационной картины стандартной МРТ и клинических проявлений заболевания были сделаны преждевременно. МРТ-показатели являются прогностическими факторами развития клинических проявлений РС. Объем поражения вещества головного мозга и его изменения коррелируют с инвалидизацией через 20 лет от начала заболевания.

В работе K. Lovblad et al. (2010) [15] придается большое значение роли МРТ в диагностике и мониторинге заболевания, а также приводится обобщение достижений и нерешенных проблем эры нейровизуализации. В то же время исследователи указывают, что кроме существующих недостатков клинических и МРТ-исследований в объяснении существующих диссоциаций играет роль присутствие «немых» очагов и значение нейродегенеративного процесса в прогрессировании заболевания, поэтому необходимо использование и других нейровизуализационных методик. В дальнейшем многие исследователи описали связь между количеством очагов на T2-взвешенных изображениях как начальный темп увеличения количества очагов, накапливающих контрастное вещество, и клинической активностью заболевания [1, 2, 5, 14, 16].

Одним из наиболее частых методов, которые относятся к процедурам нестандартной МРТ, относится магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), с помощью которой можно оценить биохимические нарушения, которые происходят как в очагах демиелинизации, так и в неповрежденном веществе головного мозга, и объяснить диффузность и разнообразие патофизиологических изменений, в том числе признаки клинико-радиологического парадокса [16, 17]. Снижение уровня N-ацетиласпартата (NAA) на ранних стадиях заболевания расценивается как признак нейродегенеративных изменений при РС. Причем результаты исследований указывали, что уровень NAA отличается при доброкачественном и прогрессирующем течении заболевания. Наиболее стойкое снижение данного показателя регистрировали при первично-прогрессирующем варианте течения РС. Диффузность патофизиологических изменений при РС подтверждало, что снижение уровня соотношения NAA/Cr регистрируется как в очагах демиелинизации, так и в неповрежденном веществе головного мозга [17]. Хотя в большинстве исследований подтверждается связь уровня соотношения данного церебрального метаболита и ин-

валидации пациентов с РС. Дальнейшее изучение изменений данного показателя в разных участках мозга и взаимосвязи со степенью инвалидизации является актуальным.

Таким образом, существует настоятельная потребность в определении новых предикторов прогрессирования инвалидизации при РС. Определение факторов, которые увеличивают риск достижения средней и выраженной степени инвалидизации, актуально как для врачей, так и для пациентов с РС сразу после установления диагноза КДРС.

Цель исследования — определение основных предикторов прогрессирования инвалидизации у больных с РС в зависимости от нейровизуализационных факторов.

Материал и методы. Обследовано 180 больных (88 женщин и 92 мужчины) с РС, которые наблюдались в Киевском городском центре рассеянного склероза на базе Городской клинической больницы № 4 в течение 2003—2014 гг., начиная с первых клинических признаков заболевания — КИС. У всех больных в дальнейшем развился РППС. Общий период наблюдения за пациентами составил $(10,25 \pm 0,25)$ года. Весь срок наблюдения за пациентами был разделен на 6 периодов, во время которых проводили анализ результатов клиничко-инструментального обследования.

Выраженность неврологических симптомов оценивали по шкале EDSS (Kurtzke J., 1983). МР-изображения головного мозга были получены на МР-томографе (GE, Signa Excite HD 1.5T) медицинской клиники «БОРИС» по стандартному протоколу с использованием импульсных последовательностей: быстрое спиновое эхо — FSE, спиновое эхо — SE, T2-FLAIR, а также Dual Echo — для T2- и T1-взвешенных изображений протонной плотности. Оценивали количество гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, в том числе количество очагов более 3 мм, количество T1-очагов, Gd⁺-очагов. Оценка количества очагов на МР-томограммах проводилась на всех полученных срезах, а не только в области интереса (ОИ), которую использовали для дальнейшего МРС-анализа. Спектры были получены с помощью импульсной последовательности SVS STEAM со следующими параметрами сбора данных: TR = 1500 мс, TE = 140 мс, T_m = 13 мс, объем области, в которой получают спектр (ОИ), VROI = 2×2×2 см³. Уровень соотношения NAA/Cr, холин/креатин (Cho/Cr), наличие лактата (Lac) определяли в наибольшем очаге одного из полушарий (локус 1) неповрежденной ткани того же полушария (локус 2) и симметрично в контрлатеральном полушарии на уровне того же очага (локус 3).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 («StatSoft, Inc», США) и Microsoft® Excel 2010 («Microsoft Corporation», США). Для графического изображения данных использовался редактор Microsoft Graph (© Microsoft Corporation, версия 2010). Для анализа продолжительности временных периодов до развития (формирования) определенных клинических состояний (ре-

цидива, роста инвалидизации и пр.) у больных из исследуемых клинических групп использовали методику Каплана — Майера. Анализируя влияние факторных признаков и отдельных уровней клиничко-нейровизуализационных и иммунологических параметров как предикторов прогрессирования инвалидизации, определяли их прогностические характеристики по показателям отношения шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом и оценке статистической значимости результатов OR (95% ДИ).

Результаты и их обсуждение. В течение 10-летнего проспективного исследования за пациентами с РС провели определение степени инвалидизации по шкале EDSS. В процессе МРТ-мониторинга в каждый из периодов исследования определяли количество T2-очагов, в том числе с размерами более 3 мм, T1- и Gd⁺-очагов с последующим анализом влияния нейровизуализационных признаков активности заболевания на прогрессирование заболевания. Оценивали риск достижения умеренной (> 3 баллов) и выраженной степени инвалидизации (≥ 5 баллов) по шкале EDSS.

Было выявлено, что в случаях, когда при КИС наблюдалась перивентрикулярная и субтенториальная локализация очагов, риск достижения умеренного уровня инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов достоверно увеличивался [OR (95% ДИ) = 2,25 (1,0—4,9) ($p=0,031$) и (OR (95% ДИ) = 1,9 (1,1—3,5) ($p=0,022$)]. При локализации очагов в мозолистом теле риск достижения уровня EDSS в 3 балла, согласно нашим данным, наоборот снижался в зависимости от выявления очагов в данной зоне [OR (95% ДИ) = 0,36 (0,18—0,69)]. То есть указанные локализации очагов при КИС являются наиболее прогностически неблагоприятными для достижения умеренного уровня инвалидизации по шкале EDSS у больных с РС (рис. 1).

Оцененный по методу Каплана — Майера риск прогрессирования инвалидизации у больных с РС в зависимости от количества T2-очагов (≥ 20 и <20) статистически достоверно подтвердил значение продолжительности заболевания в достижении средней степени инвалидизации по шкале EDSS. Так, при длительности заболевания более 7 лет от начала (4-й период исследования) редукция доли пациентов с EDSS менее 3 баллов возрастала почти в 2 раза ($F = 5,3$; $p=0,006$). То есть в 4-м периоде исследования при количестве T2-очагов ≥ 20 и < 20 она составляла 32,7% и 58,9% соответственно, в 5-м периоде — 12,7% и 40,7%, в 6-м периоде — 2,5% и 24,5% (рис. 2).

Также мы проанализировали влияние количества T2-очагов в зависимости от наличия более 20 и менее 20 очагов по периодам исследования на риск прогрессирования инвалидизации с достижением выраженной степени инвалидизации более или равно 5 баллам по шкале EDSS (рис. 3).

Доля пациентов, которые достигли выраженной степени инвалидизации по шкале EDSS более или равно 5 баллам, составляла через 8 лет от начала заболевания 87,7%, а при меньшем — 90,9%. В дальнейшем через 9 лет от начала заболевания разница

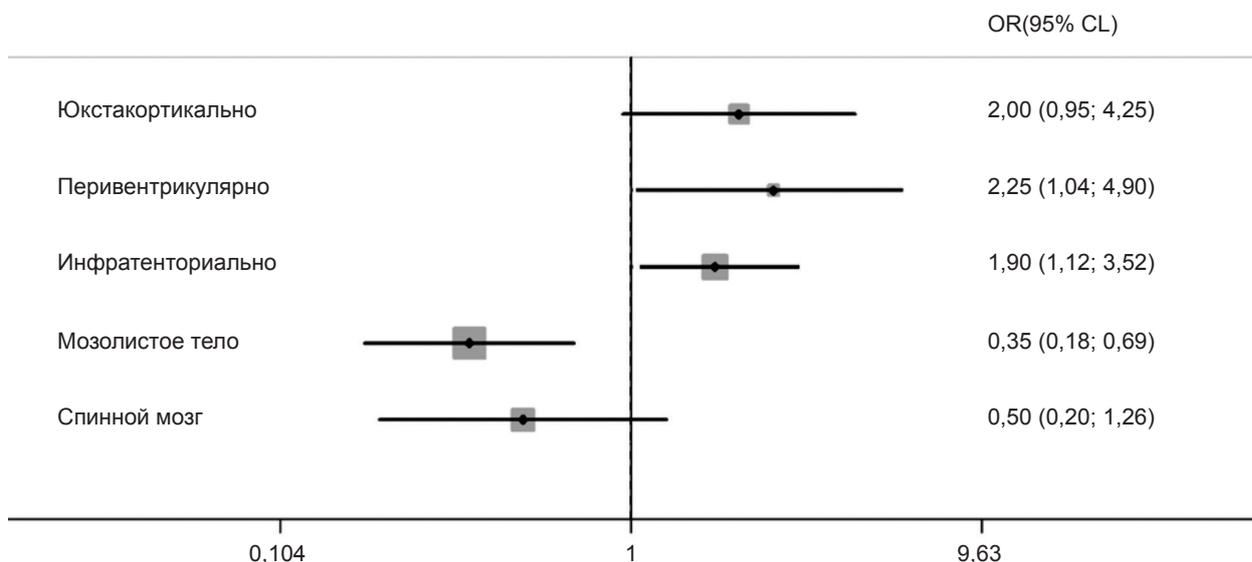


Рис. 1. Риск достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с PPPC в зависимости от локализации очагов при КИС (1-й период)

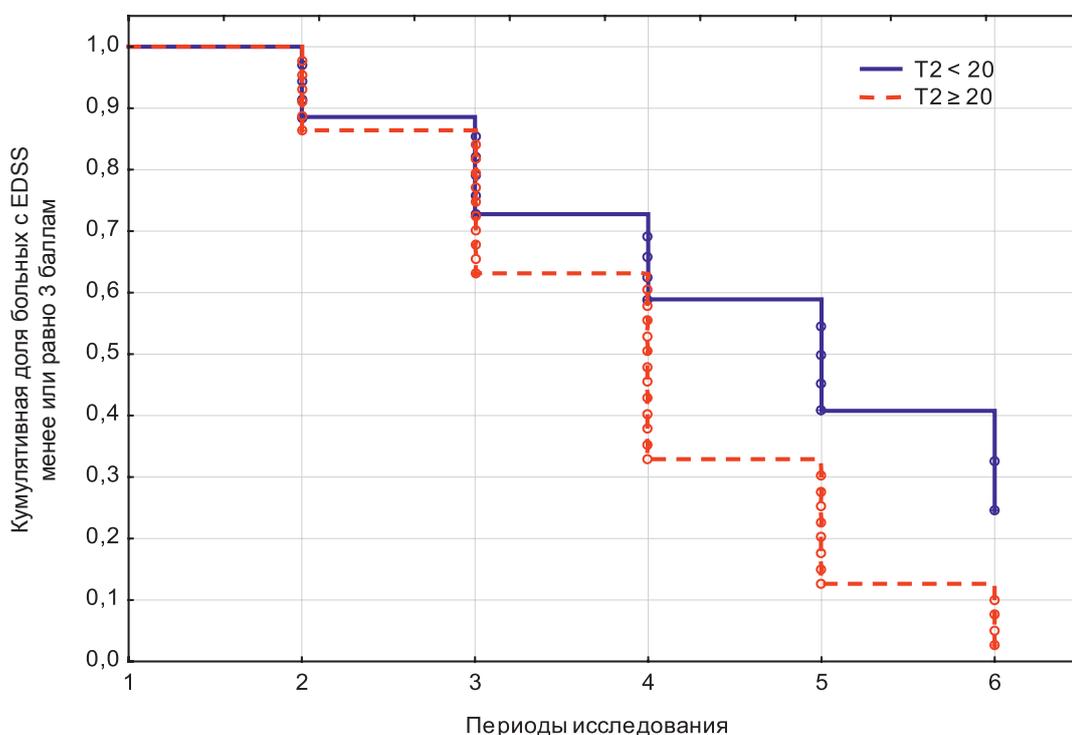


Рис. 2. Анализ временных периодов до развития уровня EDSS более 3 баллов в зависимости от общего количества T2-очагов

значений увеличивалась. Кумулятивная доля пациентов со степенью инвалидизации по шкале EDSS менее 5 баллов составляла при большем количестве T2-очагов 59,4%, а при меньшем — 86,6% ($F = 2,5$; $p=0,0045$).

При анализе влияния имеющейся на момент 2-го периода исследования МРТ-картины на скорость прогрессирования инвалидизации обнаружили высокий показатель отношения шансов достижения уровня EDSS более 3 баллов через 6 лет после

начала заболевания при регистрации ≥ 9 T2-очагов с размерами более 3 мм [OR (95% ДИ) = 21,46 (9,58—48,09) ($p=0,0001$)] (рис. 4).

Данный показатель можно считать одним из наиболее значимых индикаторов достижения степени инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов. Также при наличии во 2-м периоде 20 и более T2-очагов определен высокий показатель отношения шансов формирования инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов — OR (95% ДИ) = 3,62 (1,88—6,96)

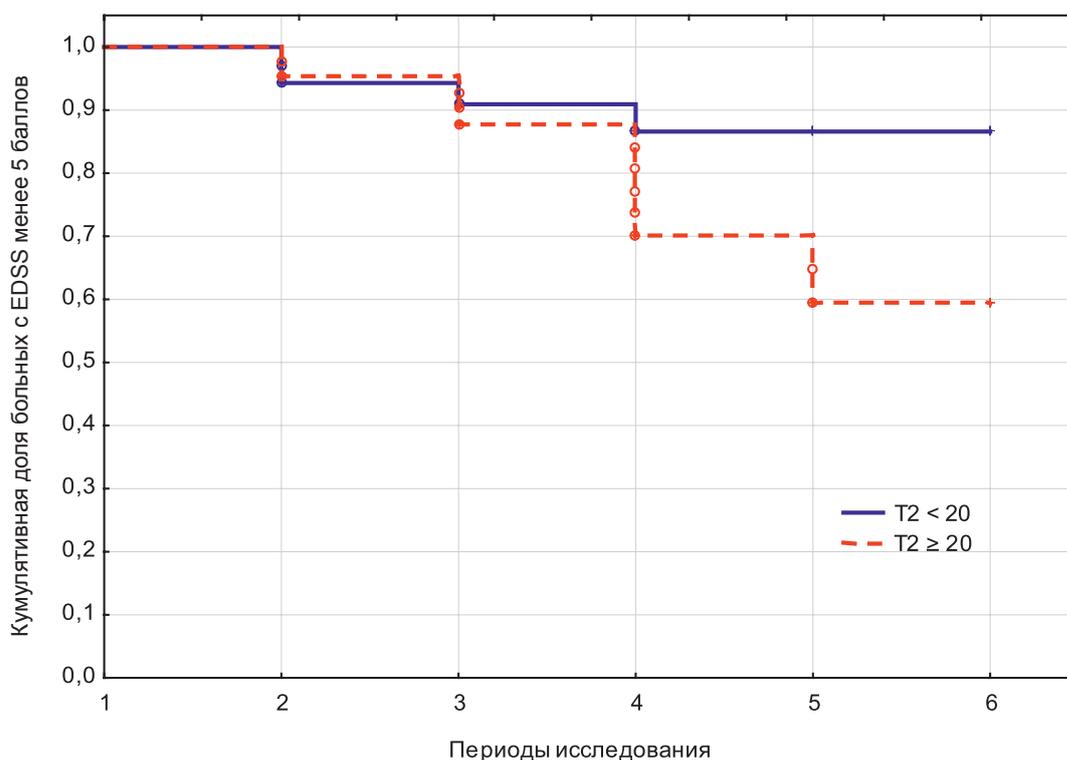


Рис. 3. Анализ временных периодов до развития уровня EDSS более или равно 5 баллам в зависимости от общего количества Т2-очагов

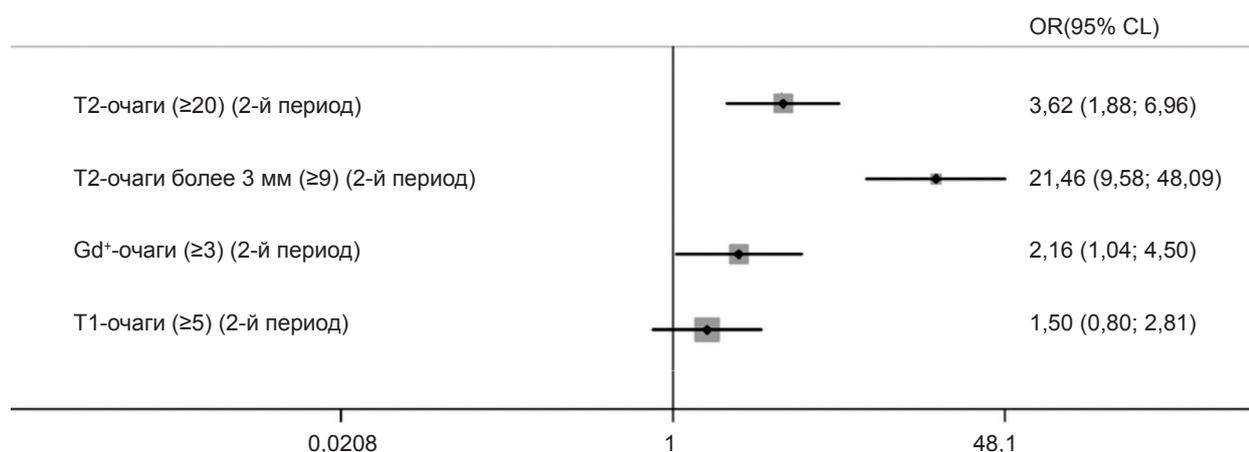


Рис. 4. Прогностическая оценка достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с PPPC (2-й период) в зависимости от МРТ-показателей

($p=0,0001$). При регистрации ≥ 3 Gd⁺-очагов риск достижения умеренного уровня инвалидизации возрастал в 2,16 раза [OR (95% ДИ) = 2,16 (1,04—4,5) ($p=0,0003$)]. В то же время статистически достоверного влияния наличия Т1-очагов при КИС в период исследования (через 6 лет от начала РС) выявлено не было. Проведенный статистический анализ определения факторов риска при формировании инвалидизации у больных с РС показал, что наличие 9 и более Т2-очагов с размерами более 3 мм до 70,5% увеличивал частоту формирования умеренной степени инвалидизации по сравнению с группой пациентов, у которых количество Т2-очагов более 3 мм было менее 9, и частота достижения указанного уровня инвалидизации составляла 14,1% (табл. 1).

Также мы не выявили достоверного влияния наличия Т1-очагов у пациентов с КИС на прогрессирование инвалидизации. В то же время при увеличении длительности заболевания до 6 лет и более от его начала статистически достоверным для повышения риска прогрессирования инвалидизации с достижением выраженной степени 5 и более баллов по шкале EDSS оказалось наличие более 5 Т1-очагов ($F = 2,0$; $p=0,00014$) (рис. 5).

На момент 2-го периода наблюдения кумулятивная доля пациентов со степенью инвалидизации по шкале EDSS менее 5 баллов при наличии менее 5 Т1-очагов составляла 46,5%, а при регистрации более 5 Т1-очагов увеличилась в 3 раза и составила 14,8%.

Риск достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с РС в зависимости от количества МРТ-очагов (2-й период)

Показатель	Группа больных (n)	Частота достижения EDSS > 3 баллов, n (%)	Отношение шансов, OR (95% ДИ)	p
T2-очаги	≥20 (58)	36 (62,1)	3,62 (1,9—7,0)	0,0001
	<20 (122)	38 (31,1)		
T2-очаги более 3 мм	≥9 (88)	62 (70,5)	21,46 (9,6—48,1)	0,0001
	<9 (92)	13 (14,1)		
Gd ⁺ -очаги	≥3 (39)	21 (53,8)	2,16 (1,04—4,5)	0,0003
	<3 (141)	38 (27,0)		
T1-очаги	≥5 (64)	27 (42,2)	1,5 (0,8—2,8)	0,214
	<5 (110)	38 (32,8)		

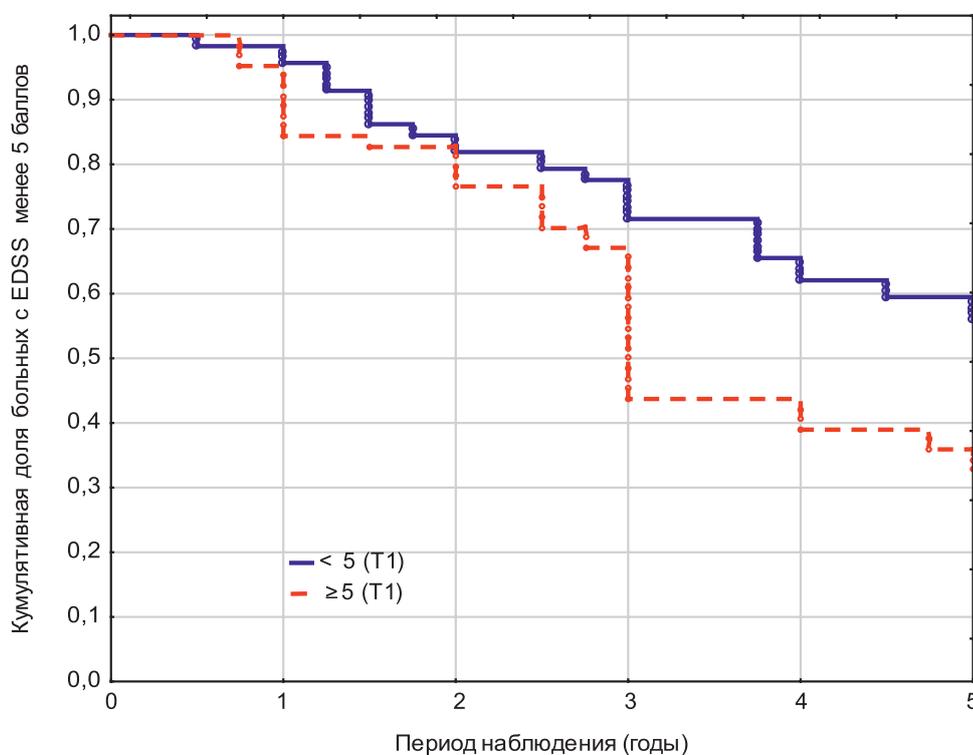


Рис. 5. Анализ временных периодов до развития уровня EDSS 5 и более баллов в зависимости от количества T1-очагов

Таким образом, сроки заболевания достоверно увеличивали риск прогрессирования инвалидизации в зависимости от количества T1-очагов, которые являются показателем более глубокого поражения головного мозга и развития нейродегенеративных процессов при РС.

Нейродегенеративные процессы при РС играют большую роль в прогрессировании инвалидизации, поэтому мы провели исследование уровня церебральных метаболитов с оценкой их влияния на инвалидизацию пациентов. Учитывая использование для оценки уровня церебральных метаболитов их соотношение, мы оценивали используемое

на практике определение соотношения NAA/Cr, Cho/Cr и наличия Lac.

Было выявлено увеличение риска достижения умеренной степени инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов в зависимости от соотношения уровня NAA/Cr, зарегистрированного в неповрежденном веществе головного мозга (локус 2) (рис. 6). В случаях, если соотношение NAA/Cr уменьшалось до менее 2,5 (2-й период), риск достижения умеренной степени инвалидизации по шкале EDSS более 3 баллов увеличивался в 3,43 раза [OR (95% ДИ) = 3,43 (1,26—9,37)], имея высокую степень статистической достоверности ($p = 0,0001$).

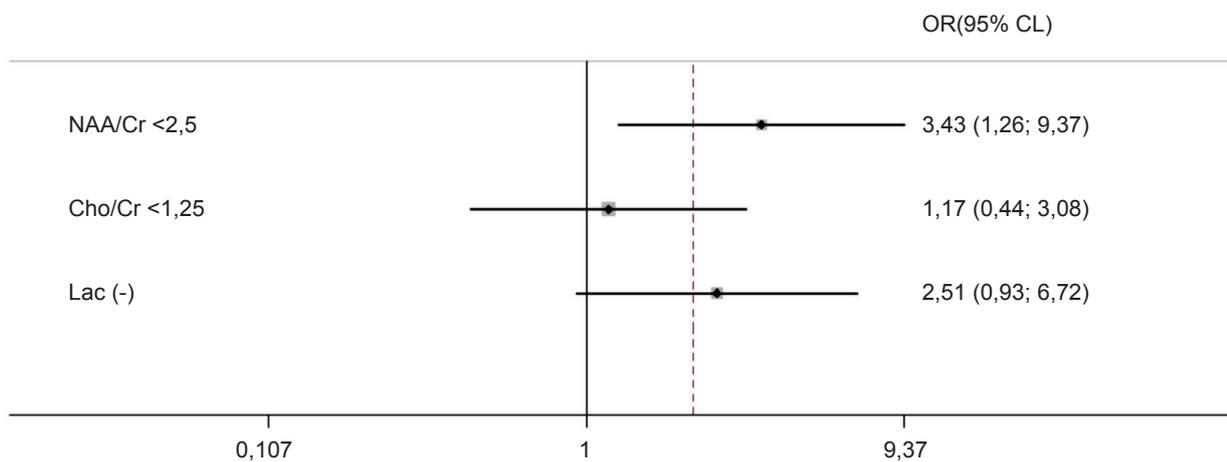


Рис. 6. Прогностическая оценка достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с РС (2-й период) в зависимости от уровня церебральных метаболитов

Т а б л и ц а 2

Риск достижения уровня EDSS более 3 баллов у больных с РС в зависимости от соотношения церебральных метаболитов (локус 2)

Показатель	Группа больных (n)	Частота достижения EDSS > 3 баллов, n (%)	Отношение шансов, OR (95% ДИ)	p
NAA/Cr	< 2,5 (55)	36 (65,5)	3,43 (1,26—9,37)	0,054
	≥ 2,5(24)	8 (33,3)		
Cho/Cr	< 1,25 (24)	14 (58,3)	1,17 (0,4—3,1)	0,775
	≥1,25 (55)	30 (54,5)		
Lac	- (53)	34 (64,2)	2,51 (0,93—6,72)	0,065
	+ (101)	10 (41,7)		

При уменьшении уровня NAA/Cr менее 2,5 доля пациентов, которые достигали указанного уровня инвалидизации, составляла 65,5% по сравнению с 33,3% пациентов, у которых уровень NAA/Cr сохранялся более 2,5. В то же время достоверного риска прогрессирования инвалидизации в зависимости от соотношения Cho/Cr, наличия и отсутствия Lac, а также соотношения в NAA/Cr в локусах 1 и 2 выявлено не было (табл. 2).

Заключение. В результате проведенного 10-летнего проспективного клинико-нейровизуализационного исследования больных с РС получила дальнейшей развитие одна из актуальных проблем неврологии — уточнение и определение новых возможных факторов прогрессирования инвалидизации.

По результатам проведенного исследования сделаны следующие **выводы**:

1. Прогнозирование активности течения РС должно проводиться с учетом клинических и нейровизуализационных признаков активности заболевания в разные периоды от его начала.

2. Основными нейровизуализационными предикторами достижения умеренной степени инвалиди-

зации при РС является наличие 9 и более T2-очагов с размерами более 3 мм, инфратенториальная и перивентрикулярная локализация очагов при КИС, количество T2-очагов.

3. Риск достижения выраженной степени инвалидизации в зависимости от количества T1-очагов возрастает в зависимости от наличия 20 и более T2-очагов и увеличения длительности заболевания.

4. Снижение уровня соотношения NAA/Cr в неповрежденной ткани головного мозга указывает на диффузность патофизиологических изменений в головном мозге у больных с РС, а данный показатель можно считать дополнительным маркером прогрессирования инвалидизации.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study. Relapses and long-term disability / A. Scalfari, A. Neuhaus, A. Degenhardt [et al.] // *Brain*. — 2010. — Vol. 133 (pt. 7). — P.1914—1929.
2. *Ziemsenn, T.* A New Era in Multiple Sclerosis: New Consideration for Therapeutic Approaches / T. Ziemssenn, M. Tintore. — Elsevier, 2010. — 94 p.
3. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review / A. Degenhardt, S.V. Ramagopalan, A. Scalfari, G.C. Ebers // *Nat. Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 5, № 12. — P.672—682.
4. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis / L.K. Fisniku, P.A. Brex, D.R. Altmann [et al.] // *Brain*. — 2008. — Vol. 131 (pt. 3). — P.808—817.
5. *Ann Yeh, E.* Multiple sclerosis: predicting risk and delaying progression / E. Ann Yeh, B. Weinstock-Guttman // *Neurology*. — 2010. — Vol. 9, № 1. — P.7—9.
6. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians / I. Kister, E. Chamot, A.R. Salter [et al.] // *Neurology*. — 2013. — Vol. 80, № 11. — P.1018—1824.
7. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis / E. Leroy, J. Yaouanq, E. Le Page [et al.] // *Brain*. — 2010 — Vol. 133, № 7. — P.1900—1913.
8. *Sayao, A.L.* Longitudinal follow-up of 'benign' multiple sclerosis at 20 years / A.L. Sayao, V. Devonshire, H. Tremlett // *Neurology*. — 2007. — Vol. 68, № 7. — P.496—500.
9. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis / H. Tremlett, Y. Zhao, P. Rieckmann, M. Hutchinson // *Neurology*. — 2010. — Vol. 74, № 24. — P.2004—2015.
10. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis / A. Scalfari, A. Neuhaus, M. Daumer [et al.] // *JAMA Neurol.* — 2013. — Vol. 70, № 2. — P.214—222.
11. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis / M. Tutuncu, J. Tang, N.A. Zeid [et al.] // *Mult. Scler.* — 2013. — Vol. 19, № 2. — P.188—198.
12. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort / M.P. Amato, V. Zipoli, B. Goretti [et al.] // *J. Neurol.* — 2006. — Vol. 253, № 8. — P.1054—1059.
13. *Correale, J.* Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed / J. Correale, I. Peirano, L. Romano // *Mult. Scler.* — 2012. — Vol. 18, № 2. — P.210—218.
14. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives / D. Bar-Zohar, F. Agosta, D. Goldstaub, M. Filippi // *Mult. Scler.* — 2008. — Vol. 14, № 6. — P.719—727.
15. MR imaging in Multiple Sclerosis: review and recommendation for current practice / K.O. Lovblad, N. Anzalone, A. Doflier [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2010. — Vol. 31. — P.983—989.
16. *Rovaris, M.* Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis / M. Rovaris, M.A. Rocca, M. Filippi // *Br. Med. Bull.* — 2003. — Vol. 65, № 1. — P.133—144.
17. *Sajja, B.R.* Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis / B.R. Sajja, J.S. Wolinsky, P.A. Na-

rayana // *Neuroimaging Clin. N. Am.* — 2009. — Vol. 19, № 1. — P.45—58.

REFERENCES

1. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study. Relapses and long-term disability. *Brain*. 2010. Vol. 133 (7): 1914–1929.
2. Ziemssenn T, Tintore M. A New Era in Multiple Sclerosis: New Consideration for Therapeutic Approaches. Elsevier. 2010; 94 p.
3. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5 (12): 672–682.
4. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131 (3): 808–817.
5. Ann Yeh E, Bianca Weinstock Guttman. Multiple sclerosis: predicting risk and delaying progression. *Neurology*. 2010; 9 (1): 7–9.
6. Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians. *Neurology*. 2013; 80 (11): 1018–1824.
7. Leroy E, Yaouanq J, Le Page E et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010; 133 (7): 1900–1913.
8. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74 (24): 2004–2015.
9. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Deluca G, Muraro P, Ebers G. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013; 70 (2): 214–222.
10. Sajja BR, Wolinsky JS, Narayana PA. Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009; 19 (1): 45–58.
11. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19 (2): 188–198.
12. Amato M, Zipoli V, Goretti B et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical. *J Neurol*. 2006; 253 (8): 1054–1059.
13. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Mult Scler*. 2012; 18 (2): 210–218.
14. Bar-Zohar D, Agosta F, Goldstaub D, Filippi M. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives. *Mult Scler*. 2008; 14 (6): 719–727.
15. Lovblad K, Anzalone N, Doflier A et al. MR imaging in Multiple Sclerosis: review and recommendation for current practice. *AJNR (Am J Neuroradiol)*. 2010; 31: 983–989.
16. Rovaris M, Rocca MA, Filippi M. Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis. *Br Med Bull*. 2003; 65 (1): 133–144.
17. Sayao A, Devonshire LV, Tremlett H. Longitudinal follow-up of 'benign' multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*. 2007; 68 (7): 496–500.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОЗДАНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ РАСЧЕТА ОБЪЕМОВ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ В ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ

БЕРСЕНЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, докт. мед. наук, руководитель центра ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Семашко», Россия, 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 27/1/15, тел. +7-916-216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

ЛАЛАБЕКОВА МАРИНА ВАЛЕРЬЕВНА, проректор по связям с общественностью и воспитательной работе РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: lalabekova_mv@rsmu.ru

ЧЕРКАСОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, докт. мед. наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Семашко», Россия, 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 27/1/15, e-mail: cherkasovsn@nrph.ru

МЕШКОВ ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ, докт. мед. наук, руководитель сектора координации научных исследований ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Семашко», Россия, 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 27/1/15, e-mail: meshkovdo@nrph.ru

Реферат. Рассматриваются актуальные вопросы создания автоматизированной системы расчета объемов первичной медико-санитарной помощи в Тверской области Российской Федерации (РФ). **Цель работы** — создание автоматизированной системы расчета объемов первичной медико-санитарной помощи в Тверской области РФ. **Материал и методы.** Определение участников информационного взаимодействия, функциональная декомпозиция, построение правил продукции. **Результаты и их обсуждение.** Разработан исследовательский прототип автоматизированной системы расчета объемов первичной медико-санитарной помощи в Тверской области РФ. Подсчет планируемых объемов медицинской помощи с помощью данного исследовательского прототипа совпал на 100% с результатом, выполненным ранее в ходе исследования подсчетом. **Выводы.** На основании полученных результатов мы считаем возможным рекомендовать создание промышленного прототипа и его дальнейшее внедрение в качестве модуля единой государственной системы в сфере здравоохранения в различных субъектах Российской Федерации.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, информационные технологии, экспертные системы.

Для ссылки: Актуальные вопросы создания автоматизированной системы расчета объемов первичной медико-санитарной помощи в Тверской области / Е.А. Берсенева, М.В. Лалабекова, С.Н. Черкасов, Д.О. Мешков // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.15—20.

TOPICAL ISSUES OF CREATION OF AUTOMATED PRIMARY HEALTH CARE VOLUME CALCULATION SYSTEM IN TVER REGION

BERSENEVA EVGENIA A., D. Med. Sci., Head of the Department of higher and supplementary professional education of Semashko National Research Institute of Public Health, 117485, Moscow, Mclukho-Maclay str., 27/1/15, tel. +7-916-216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

LALABEKOVA MARINA V., vice rector for public relations and educational work of Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Ostrovityanov str., 1, e-mail: lalabekova_mv@rsmu.ru

CHEKASOV SERGEY N., D. Med. Sci., chief researcher of Semashko National Research Institute of Public Health, 117485, Moscow, Mclukho-Maclay str., 27/1/15, e-mail: meshkovdo@nrph.ru

MESHKOV DMITRY O., D. Med. Sci., Head of sector of coordination of scientific research of Semashko National Research Institute of Public Health, 117485, Moscow, Mclukho-Maclay str., 27/1/15, e-mail: meshkovdo@nrph.ru

Abstract. Topical issues of creation of the automated system of calculation of volume of primary health care in the Tver region are considered. **Aim.** Creation of the automated system of calculation of volume of primary health care in the Tver region, Russian Federation. **Material and methods.** Defining participants of the informational exchange, functional decomposition, creation of production rules. **Results and discussion.** The research prototype of the automated system of calculation of volumes of primary health care in the Tver region was developed. Calculation of the estimated volumes of medical care by means of this research prototype has coincided in 100% according to the results of the calculation executed earlier. **Conclusion.** On the basis of the results we recommend creation of an industrial prototype with introduction as the EGISZ module in different regions of the Russian Federation.

Key words: primary health-care, information technologies, expert systems.

For reference: Berseneva EA, Lalabekova MV, Cherkasov SN, Meshkov DO. Topical issues of creation of automated primary health care volumes calculation system in Tver region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 15—20.

Качество планирования объемов и структуры медицинской помощи непосредственно связано с достижением высокого уровня доступности медицинской помощи, а также высокой эффек-

тивности использования ресурсов [1]. В качестве основы планирования традиционно предлагается использовать показатели здоровья населения в целом и отдельных специфических групп [2]. Среди

специалистов в области общественного здоровья хорошо известно, что с количественной стороны здоровье населения определяется совокупностью взаимосвязанных статистических показателей, основными из них являются медико-демографические характеристики, показатели заболеваемости и инвалидности [3].

Существующая в настоящее время рекомендованная нормативная система планирования, закрепленная алгоритмами разработки территориальных программ государственных гарантий, полностью игнорирует динамические процессы (изменение возрастно-половой структуры населения, уровня заболеваемости, распространенности факторов риска), что с учетом имеющегося временного разрыва между принятием решения и получением желаемых результатов от его реализации (консервативность системы) превращает процесс определения потребности в случайный, когда совпадение потребности и плановых показателей может быть достигнуто далеко не всегда. Более того, совершенствование среднесрочного планирования невозможно без учета региональных особенностей и факторов, влияющих на формирование потребности в объемах медицинской помощи [4].

В настоящее время сложилось понимание, что совершенствование подходов к планированию как резерва повышения качества и эффективности медицинского обеспечения требует дальнейших теоретических и практических изысканий [5].

Если рассмотреть вопрос информатизации здравоохранения, то однозначно можно уверенно говорить, что компьютер «вошел в повседневную практику» жизни и работу людей, в том числе и в практику работы врачей [6—8]. При этом, согласно данным Gartner, в 2011 г. экспертную систему анализа данных имели 10% клиник, а в 2016 г. прогнозируется, что те или иные экспертные системы будут работать в 50% медицинских организаций.

Основываясь на вышеизложенном, предполагается для планирования объемов первичной медико-санитарной помощи в Тверской области создать и использовать экспертную систему. Данная экспертная система позволит, используя актуальные сведения о заболеваемости и обращаемости, планировать необходимые объемы первичной медико-санитарной помощи для территорий различных типов.

Первый вопрос, на который необходимо было ответить при создании такой экспертной системы, — это определение участников информационного взаимодействия в рамках рассматриваемой информационной модели. Было решено, что для рассматриваемой экспертной системы оптимальным будет включить следующих участников информационного взаимодействия:

- Орган управления здравоохранения (на территории Тверской области — Министерство здравоохранения Тверской области).
- Медицинский информационно-аналитический центр.
- Медицинские организации.

При этом орган управления здравоохранением области (на территории Тверской области — Ми-

нистерство здравоохранения Тверской области) является потребителем результатов работы рассматриваемой экспертной системы, т.е. показатели, которые будут рассчитываться данной экспертной системой, важны и нужны именно Министерству здравоохранения Тверской области.

Медицинский информационно-аналитический центр в данной информационной модели рассматривается как поставщик сведений отчетности, которые являются исходными данными для дальнейших расчетов, т.е. образуют базу данных создаваемой экспертной системы. Кроме того, оптимальным будет, если данная экспертная система будет работать на мощностях Центра обработки данных (ЦОД) Медицинского информационно-аналитического центра. Причем следует отметить, что, безусловно, самым удобным режимом работы будет получение online содержания базы данных экспертной системы из работающего регионального фрагмента Единой государственной информационной системы здравоохранения [концепция создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) утверждена приказом Минздравсоцразвития от 28.04.2011 г. № 364].

Медицинские организации в данной модели рассматриваются как поставщики исходных данных. Следует отметить, что предоставление медицинскими организациями исходных данных в данной модели происходит автоматически при их работе в региональном сегменте ЕГИСЗ.

Основными компонентами, из которых состоит большая часть экспертных систем [9], являются:

- база знаний;
- машина логического вывода;
- модуль извлечения знаний;
- система объяснения.

База знаний содержит факты (или утверждения) и правила. Факты — это информация о каком-либо случае, являющимся предметом экспертизы. Обычно этот тип знаний собирается посредством диалога с пользователем, который указывает, какие факты следует считать справедливыми в настоящее время. Факты составляют базу данных экспертной системы. В нашей ситуации фактами являются сведения о заболеваемости и обращаемости, получаемые из регионального сегмента ЕГИСЗ.

Правила (процедуры знания) представляют собой информацию о том, как порождать новые факты или гипотезы из известных фактов. Они вырабатываются заранее путем опроса эксперта на основании данных литературы. Правила являются ядром базы знаний.

Способами представления знаний являются правила продукций в формате «Если — То», семантические сети и фреймы, наборы прецедентов, вероятности и др.

В случае создания данной экспертной системы было решено использовать правила продукций в формате «Если — То» в качестве способа представления данных. В структуре правил продукций были определены три уровня иерархии.

На первом, верхнем, уровне иерархии осуществляется классификация рассматриваемой

территории по типу населения. Для территорий с преимущественно городским типом населения далее осуществляется также классификация на под-типы по уровню заболеваемости. Причем в рамках системы должно быть алгоритмически реализовано разделение на диапазоны по данному признаку в соответствии с классическим алгоритмом.

На втором, следующем, уровне иерархии осуществляется классификация населения по полу (на мужчин и женщин).

На третьем уровне иерархии внутри выделенных на первом и втором уровнях групп осуществляется классификация по возрасту. Согласно наличию исходных данных, предлагается выделять следующие возрастные группы: 20—24 года; 25—29 лет; 30—34 года; 35—39 лет; 40—44 года; 45—49 лет; 50—54 года; 55—59 лет; 60—64 года; 65—69 лет; 70 лет и старше.

Далее для отклассифицированных таким образом групп мы осуществляем определение планируемого объема первичной медико-санитарной помощи на основании имеющихся в базе данных системы сведений, полученных из ЕГИСЗ, на основании следующих алгоритмов.

Исходя из имеющихся для выделенных возрастных групп данных по обращениям, а также по обращениям с профилактической целью и наличного населения в базе знаний системы рассчитываются:

- Обращаемость на 1000 населения для каждой возрастной группы:

$$Об_i = \frac{C_i}{N_i} \times 1000,$$

где O_i — количество обращений в i -й возрастной группе; N_i — население i -й возрастной группы.

- Обращаемость на 1000 населения с учетом профилактических приемов для каждой возрастной группы:

$$Обп_i = \frac{(Оп_i + O_i)}{N_i} \times 1000,$$

где Op_i — количество обращений с профилактической целью в i -й возрастной группе; O_i — количество обращений в i -й возрастной группе; N_i — население i -й возрастной группы.

- Вероятность обращения для каждой возрастной группы без учета обращений с профилактической целью:

$$Pоб_i = \frac{Об_i}{1000},$$

где $Об_i$ — обращаемость для i -й возрастной группы.

- Вероятность обращения для каждой возрастной группы с учетом обращений с профилактической целью:

$$Pобп_i = \frac{Обп_i}{1000},$$

где $Обп_i$ — обращаемость с учетом обращений с профилактической целью для i -й возрастной группы.

На основании полученных данных, которые должны рассчитываться в базе знаний системы автоматически, становится возможным рассчитать планируемый объем первичной медико-санитарной помощи как без учета обращений с профилактической целью

$$VОб_i = N_i \times Pоб_i,$$

так и с учетом обращений с профилактической целью

$$VОбп_i = N_i \times Pобп_i.$$

В табл. 1—2 представлены примеры расчетов в базе знаний системы на основании предложенных алгоритмов на территории второго типа (Лесной район).

Как было показано выше, *машина логического вывода* (МЛВ) — это алгоритм, обеспечивающий выработку решения относительно обрабатываемых данных. Алгоритм МЛВ зависит от представления знаний в базе данных. В рассматриваемой экспертной системе при представлении знаний в виде правил продукций в качестве алгоритма для логического вывода была использована «прямая цепочка рассуждений» (связана с рассуждениями, ведущимися от данных к гипотезам).

Модуль извлечения знаний в данной системе не нужен, так как необходимые алгоритмы будут

Таблица 1

Пример расчетов в базе знаний системы на основании предложенных алгоритмов на территории второго типа (Лесной район) (женщины)

№	Возраст, лет	N	Об	Обп	Pоб	Pобп	Vоб	Vобп
1	20—24	39	513	2359	0,513	2,359	20000	92000
2	25—29	89	382	1353	0,382	1,393	34000	124000
3	30—34	134	306	1164	0,306	1,164	41000	156000
4	35—39	168	268	1143	0,268	1,143	45000	192000
5	40—44	153	444	1327	0,444	1,327	68000	203000
6	45—49	164	348	1220	0,348	1,220	57000	200000
7	50—54	233	597	1854	0,597	1,854	139000	432000
8	55—59	228	404	1469	0,404	1,469	92000	335000
9	60—64	214	393	1355	0,393	1,355	84000	290000
10	65—69	158	538	1949	0,538	1,949	85000	308000
11	70—74	519	382	1349	0,382	1,349	198000	700000

Пример расчетов в базе знаний системы на основании предложенных алгоритмов на территории второго типа (Лесной район) (мужчины)

№	Возраст, лет	Н	Об	Обп	Роб	Робп	Воб	Вобп
1	20—24	81	210	728	0,210	0,728	17000	59000
2	25—29	153	92	333	0,092	0,333	14000	51000
3	30—34	141	128	426	0,128	0,426	18000	60000
4	35—39	154	162	468	0,162	0,468	25000	72000
5	40—44	156	212	487	0,212	0,487	33000	76000
6	45—49	147	218	946	0,218	0,946	32000	139000
7	50—54	199	347	704	0,347	0,704	69000	140000
8	55—59	244	361	893	0,361	0,893	88000	218000
9	60—64	174	259	1023	0,259	1,023	45000	178000
10	65—69	121	372	1149	0,372	1,149	45000	139000
11	70—74	219	393	1205	0,393	1,205	86000	264000

построены в ходе проводимого нами специализированного исследования.

Механизм объяснений в данной системе предлагаем построить по типу ретроспективного рассуждения. Данный механизм будет объяснить, как система достигла текущего состояния путем предъявления цепочки правил, приведших к данному заключению.

По мере возрастания сложности программных систем все более актуальным вопросом становится выбор подходов к технологии создания таких систем. Грамотный процесс разработки — необходимое условие успешной работы над созданием программного обеспечения [10]. Так как медицина — особая область знаний, особенно создание экспертных систем, то должна быть и своя методология создания экспертной системы планирования объемов медицинской помощи, позволяющая оптимальным образом организовать процесс создания системы, основанной на существующих в области информационных технологий методах, а также учитывающих особенности предметной области и решаемой задачи.

Первый вопрос, который необходимо было решить, — это определение модели процесса разработки комплексных АИС ЛПУ. Выделяют три возможных подхода к процессу разработки (модели процесса разработки) (<http://www.microsoft.com>):

- модель «Водопад» (Waterfall Model);
- модель «Спираль» (Spiral Model);
- гибрид моделей «Водопад» и «Спираль». Примером является модель «MSF process Model».

Модель «Водопад» представляет собой прохождение всего процесса разработки за один этап, без итераций. Данная модель хорошо работает в проектах в том случае, если существует возможность определить все требования в начале проекта. При этом процесс разработки разделяется контрольными точками (milestones). Соответственно такая модель не подходит для больших, длительных проектов.

Модель «Спираль» основана на итеративном подходе к разработке. Ее недостатком является то, что в данной модели не предусмотрены контрольные точки. Соответственно в больших проектах она лишена предсказуемости.

Модель «MSF process Model» сочетает в себе лучшие черты обеих вышеохарактеризованных моделей, сочетая предсказуемость процесса с контрольными точками модели «Водопад» и итеративность и возможность изменения требований модели «Спираль».

Согласно подходу Microsoft Solution Framework (MSF, корпорация Microsoft) процесс разработки должен представлять собой последовательное прохождение стадий, состоящих из следующих четырех фаз, заканчивающихся контрольной точкой:

- представление (Envisioning);
- планирование (Planning);
- разработка (Developing);
- стабилизация (Stabilizing).

На стадии представления разработчики системы определяют бизнес-требования и общие цели проекта. В течение этой фазы осуществляется описание рисков проекта с использованием методик управления рисками (Risk management), разработанных внутри технологии MSF.

На фазе планирования разработчики системы определяют:

- что должно быть сделано;
- как должно быть сделано;
- когда должно быть сделано.

Данная фаза завершается созданием и дальнейшим утверждением плана проекта. На фазе разработки создается непосредственно программный код и вся документация. К концу фазы разработки продукт становится готовым для внешнего тестирования и стабилизации. На фазе стабилизации происходит ликвидация дефектов кода, а также управление изменениями ожиданий. Стадия завершается выпуском версии. На стадии окончания данной фазы команда готова к переходу на следующую стадию, состоящую из тех же самых фаз.

Согласно подходу Rational Unified Process (RUP) процесс разработки системы представляет собой серию итераций, приводящих к получению окончательной версии продукта. Каждая итерация охватывает один или более компонентов процесса, предусматривающих конструирование бизнес-моделей, определение требований, анализ, проектирование,

реализацию, тестирование и промышленное внедрение. При этом отнюдь не все требования могут быть известны в начале жизненного цикла — вполне реальна ситуация, когда те или иные изменения вносятся в продолжение любой из фаз процесса. Подобный вариант развития системы позволяет снизить уровень рисков. Технические риски оцениваются и классифицируются на ранних стадиях цикла, хотя позже прогнозы могут уточняться. С каждой итерацией связываются собственные оценки рисков, так что ее успешное завершение нивелирует и соответствующие риски. Итерации процесса разработки упорядочиваются во времени таким образом, чтобы наиболее рискованные решения принимались в самом начале цикла [11].

Одним из подходов к реализации функции контроля за развитием итеративного последовательного жизненного цикла системы является использование Rational Unified Process (RUP) — исчерпывающего набора правил, охватывающих технологические и организационные аспекты процесса разработки программного обеспечения и особым образом регламентирующих приемы анализа требований и дизайна. Процесс, описываемый с помощью RUP, структурируется по двум измерениям:

- время — расчленение жизненного цикла системы на фазы и итерации;
- компоненты — выявление множеств сущностей в ясно определенных параметрами деятельности.

Для достижения успеха проекта следует учитывать значения по обоим измерениям. Структура проекта, связанная с осью времени, включает следующие фазы:

- *начало* — определение целей проекта и их обоснование;
- *планирование* — обдумывание необходимых действий и уточнение потребности в ресурсах; спецификация условий и проектирование архитектуры;
- *создание* — конструирование продукта в виде серии последовательных итераций;
- *внедрение* — доставка продукта потребителю (установка, настройка и обучение пользователей).

Упорядочение структуры проекта по множеству компонентов процесса предполагает осуществление следующих действий:

- *бизнес-моделирование* — определение свойств системы с учетом пожеланий потребителя;
- *уточнение требований* — сужение множества функций и качеств системы до необходимого и достаточного уровня;
- *анализ и дизайн* — описание вариантов и способов реализации;
- *реализация* — создание программного кода;
- *тестирование* — проверка корректности функционирования;
- *передача в эксплуатацию и обучение пользователей*.

Так как в случае создания экспертной системы планирования объемов первичной медико-санитарной помощи существует возможность определить все требования в начале проекта, то предлагается использовать модель «Водопад», которая представляет собой прохождение всего процесса

разработки за один этап, без итераций. Использование итеративной модели в данном случае не имеет смысла. При использовании данной модели процесс разработки разделяется контрольными точками. Предлагается следующий состав контрольных точек:

- функциональная декомпозиция;
- создание исследовательского прототипа;
- опытная эксплуатация исследовательского прототипа;
- создание промышленного прототипа;
- интеграция с ЕГИСЗ;
- внедрение.

При этом функциональная декомпозиция должна быть проведена до запуска модели «Водопад», что и было нами реализовано.

В предлагаемой системе выделяем следующие группы функций:

- интеграция с ЕГИСЗ;
- построение решающих правил;
- интерфейс организатора здравоохранения.

В рамках группы функций «Интеграция с ЕГИСЗ» выделяются следующие функции:

- получение сведений о половозрастной структуре населения территории;
- получение сведений о заболеваемости;
- получение сведений о посещаемости.

В рамках группы функций «Построение решающих правил» выделяются следующие функции:

- построение решающих правил для территорий с преобладанием городского населения;
- построение решающих правил для территорий с преобладанием городского населения с высоким уровнем заболеваемости;
- построение решающих правил для территорий с преобладанием городского населения с низким уровнем заболеваемости;
- построение решающих правил для территорий с преобладанием сельского населения.

В рамках группы функций «Интерфейс организатора здравоохранения» мы выделяем следующие функции:

- управление интеграцией с ЕГИСЗ;
- типирование территорий;
- управление выводом сведений;
- управление машиной логического вывода;
- управление механизмом объяснений.

Таким образом, на сегодняшний день нами определена структура планируемой экспертной системы, модель ее создания, а также осуществлена ее функциональная декомпозиция. Кроме того, было осуществлено создание исследовательского прототипа предлагаемой экспертной системы в формате MS Excel. В данном исследовательском прототипе были реализованы все построенные решающие правила и соответствующие изложенные ранее функции.

Подсчет планируемых объемов медицинской помощи с помощью данного исследовательского прототипа совпал на 100% с результатом, выполненным ранее в ходе исследования подсчетом.

На основании полученных результатов мы считаем возможным рекомендовать дальнейшее создание промышленного прототипа и его внед-

рение в качестве модуля ЕГИСЗ в различных субъектах РФ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев, Р.У. Стратегии охраны здоровья населения как основа социальной политики государства / Р.У. Хабриев, А.Л. Линденбратен, Ю.М. Комаров // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2014. — № 3. — С.3—5.
2. Черкасов, С.Н. Использование демографического анализа при планировании объемов медицинской помощи / С.Н. Черкасов, М.С. Курносиков, И.Л. Сопова // Экология и здоровье человека на Севере: сб. науч. тр. VI Конгресса с международным участием / под ред. П.Г. Петрова. — Киров, 2016. — С.601—605.
3. Щепин, В.О. Современные демографические тенденции в Российской Федерации / В.О. Щепин, Т.И. Расторгуева, О.Б. Карпова // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья (Российская академия медицинских наук). — 2013. — № 2. — С.10—13.
4. Лалабекова, М.В. Демографические процессы на территории Тверской области за период с 1994 по 2015 г. / М.В. Лалабекова, С.Н. Черкасов, Е.А. Берсенева, Д.О. Мешков // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья (Российская академия медицинских наук). — 2015. — № 6. — С.87—100.
5. Шипова, В.М. Современные проблемы планирования медицинской помощи / В.М. Шипова, Т.Н. Воронцов // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья (Российская академия медицинских наук). — 2014. — № 1. — С.306—310.
6. Берсенева, Е.А. Стандарты медицинской помощи как часть информационного обеспечения комплексной информационной системы лечебно-профилактического учреждения / Е.А. Берсенева // Экономика здравоохранения. — 2005. — № 9. — С.21.
7. Берсенева, Е.А. Информационные системы в управлении лечебно-профилактическим учреждением / Е.А. Берсенева // Врач и информационные технологии. — 2006. — № 4. — С.75.
8. Берсенева, Е.А. Актуальные вопросы создания автоматизированной системы лексического контроля медицинских документов / Е.А. Берсенева, А.А. Седов, Г.Н. Голухов // Врач и информационные технологии. — 2014. — № 1. — С.11—17.
9. Брукинг, А. Экспертные системы. Принципы работы и примеры / А. Брукинг, П. Джонс, Ф. Кокс [и др.]; под ред. Р. Форсайта. — М.: Радио и связь, 1987. — 223 с.
10. Рамбо, Д. UML: специальный справочник / Д. Рамбо, А. Якобсон, Г. Буч. — СПб.: Питер, 2002. — 656 с.
11. Кватрани, Т. Визуальное моделирование с помощью Rational Rose 2002 и UML / Т. Кватрани. — М.: Издат. дом «Вильямс», 2003. — 192 с.

REFERENCES

1. Habriev RU, Lindenbraten AL, Komarov JuM. Strategii ohrany zdorov'ja naselenija kak osnova social'noj politiki gosudarstva [Population Health strategies as basis of social policy of the state]. Problemy social'noj gigieny, zdavoohranenija i istorii mediciny [Problems of social hygiene, health care and history of medicine]. 2014; 3: 3–5.
2. Cherkasov SN, Kurnosikov MS, Sopova IL. Ispol'zovanie demograficheskogo analiza pri planirovanii ob'emov medicinskoj pomoshhi [Population analysis use when planning medical care amounts]. V sbornike: Jekologija i zdorov'e cheloveka na Severe sbornik nauchnyh trudov VI-go Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem: pod redakciej PG Petrova [In the collection: Ecology and health of the person in the north the collection of scientific works of the VI Congress with the international participation: under PG Petrov edition]. Kirov. 2016: 601–605.
3. Shhepin VO, Rastorgueva TI, Karpova OB. Sovremennye demograficheskie tendencii v Rossijskoj Federacii [Current demographic trends in the Russian Federation]. Rossijskaja akademija medicinskih nauk: Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja [Russian academy of medical sciences: Bulletin of National research institute of public health]. 2013; 2: 10–13.
4. Lalabekova MV, Cherkasov SN, Berseneva EA, Meshkov DO. Demograficheskie processy na territorii Tverskoj oblasti za period s 1994 po 2015 [Demographic processes in the territory of the Tver region from 1994 for 2015]. Rossijskaja akademija medicinskih nauk: Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja [Russian academy of medical sciences: Bulletin of National research institute of public health]. 2015; 6: 87–100.
5. Shipova VM, Voroncov TN. Sovremennye problemy planirovanija medicinskoj pomoshhi [Modern problems of medical care planning]. Rossijskaja akademija medicinskih nauk: Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja [Russian academy of medical sciences: Bulletin of National research institute of public health]. 2014; 1: 306–310.
6. Berseneva EA. Standarty medicinskoj pomoshhi kak chast' informacionnogo obespechenija kompleksnoj informacionnoj sistemy lechebno-profilakticheskogo uchrezhdenija [Standards of medical care as part of information support of medical organization complex information system]. Jekonomika zdavoohranenija [Health care economy]. 2005; 9 (97): 21–27.
7. Berseneva EA. Informacionnye sistemy v upravlenii lechebno-profilakticheskim uchrezhdeniem [Information systems in medical organization management]. Vrach i informacionnye tehnologii [Doctor and information technologies]. 2006; 4: 75–76.
8. Berseneva EA, Sedov AA, Goluhov GN. Aktual'nye voprosy sozdanija avtomatizirovannoj sistemy leksicheskogo kontrolja medicinskih dokumentov [Topical issues of creation of the medical documents lexical control automated system]. Vrach i informacionnye tehnologii [Doctor and information technologies]. 2014; 1: 11–17.
9. Bruking A, Dzhons P, Koks F et al. Jekspertnye sistemy. Principy raboty i primery [Expert systems. Principles of work and examples]. Moskva: Radio i svjaz' [Moscow: Radio and Communications]. 1987: 223 p.
10. Rambo D, Jakobson A, Buch G. UML: special'nyj spravocchnik [UML: special reference book]. SPb: Piter, 2002: 656 p.
11. Kvatrani T. Vizual'noe modelirovanie s pomoshh'ju Rational Rose 2002 i UML [Visual modeling by means of Rational Rose 2002 and UML]. M: Izdatel'skij dom «Vil'jams» [Williams Publishing House], 2003: 192 p.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

ГАРЕЕВА ДИАНА ФИРДАВИСОВНА, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-919-140-71-49, e-mail: gareevadf@gmail.com

ЗАГИДУЛЛИН НАУФАЛЬ ШАМИЛЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-962-546-76-22, e-mail: znaufal@mail.ru

ЛАКМАН ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. техн. наук, факультет информатики и робототехники ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет», Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Карла Маркса, 12, тел. 8-927-965-56-55, e-mail: Lackmania@mail.ru

ТУЛБАЕВ ЭДУАРД ЛЯБИБОВИЧ, докт. мед. наук, зав. отделением кардиологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21, Россия, 450071, Уфа, Лесной проезд, 3, тел. 8-246-53-42, e-mail: tulbaev@gmail.com

ЗУЛКАРНЕЕВ РУСТЕМ ХАЛИТОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-246-53-97, e-mail: zrustem@mail.ru

ЗАГИДУЛЛИН ШАМИЛЬ ЗАРИФОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-246-53-97, e-mail: zshamil@inbox.ru

Реферат. Турбулентность сердечного ритма после желудочковой экстрасистолы является одним из факторов риска сердечно-сосудистой смерти при ишемической болезни сердца и в большей степени при перенесенном инфаркте миокарда. В последнее время изучается влияние различных препаратов на нее. Пропафенон, антиаритмический препарат 1С класса, используется для лечения желудочковой экстрасистолии у пациентов без органической патологии сердца. F-ингибиторы — новый класс антиангинальных препаратов, представителем которого является ивабрадин. Ивабрадин положительно влияет на вариабельность сердечного ритма, снижает желудочковую эктопическую активность. Влияние ивабрадина и пропафенона на турбулентность сердечного ритма остается неизученным. **Цель** — исследование влияния пропафенона и ивабрадина на суточный профиль турбулентности сердечного ритма у больных с желудочковой экстрасистолией. **Материал и методы.** В открытом контролируемом исследовании были обследованы 28 пациентов: 23 пациента в группе ивабрадина и 5 в группе пропафенона. После установки 24-часового холтеровского монитора через 3 ч после начала записи больные принимали однократно ивабрадин в дозе 7,5 мг или пропафенон в дозе 150 мг. **Результаты и их обсуждение.** Доля пациентов с патологическим показателем ТО до приема ивабрадина составила 33,3%, а после снизилась до 22,2% ($p=0,049$). Значения показателя TS увеличились на 27,9%. Количество экстрасистол достоверно не изменилось, но имело тенденцию к снижению. Пропафенон улучшил показатели TS, ухудшил ТО и не изменил количество экстрасистол. Однако небольшая группа пациентов не позволяет провести полноценный анализ. **Заключение.** В остром фармакологическом тесте ивабрадин 7,5 мг не уменьшил количество желудочковых экстрасистол, но в то же время позитивно влияя на турбулентность сердечного ритма, улучшил показатель ТО. Достоверного влияния пропафенона на турбулентность ритма сердца не выявлено, но он показал тенденцию к уменьшению частоты желудочковой экстрасистолии, улучшению TS и ухудшению ТО.

Ключевые слова: турбулентность сердечного ритма, желудочковая экстрасистолия, внезапная смерть, ивабрадин, пропафенон.

Для ссылки: Оценка влияния лекарственных препаратов на турбулентность сердечного ритма / Д.Ф. Гареева, Н.Ш. Загидуллин, И.А. Лакман [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С. 21—27.

ASSESSMENT OF DRUG IMPACT ON HEART RATE TURBULENCE

GAREEVA DIANA F., postgraduate student of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-919-140-71-49, e-mail: gareevadf@gmail.com

ZAGIDULLIN NAUFAL SH., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. (347)237-71-14, e-mail: znaufal@mail.ru

LAKMAN IRINA A., C. Tech. Sci., Ufa State Aviation Technical University, faculty of computer science and robotics, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, K. Marx str., 12, tel. +7-927-965-56-55, e-mail: Lackmania@mail.ru

TULBAEV EDUARD L., D. Med. Sci., Head of the Department of cardiology in City Clinical Hospital № 21, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lesnoy proezd, 3, tel. +7-246-53-42, e-mail: tulbaev@gmail.com

ZULKARNEEV RUSTEM KH., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-347-246-53-97, e-mail: zrustem@mail.ru

ZAGIDULLIN SHAMIL Z., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine of Bashkir State Medical University, Russia, Bashkortostan, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. (347)237-71-14, e-mail: zshamil@inbox.ru

Abstract. Heart rate turbulence recorded after ventricular premature beats is one of the most significant risk factors for sudden death after myocardial infarction. Propafenone is 1C antiarrhythmic drug used to treat ventricular premature beats in patients without structural heart disease. If-inhibitors is a new class of anti-anginal drugs, represented by ivabradine. Effect of ivabradine and propafenone on heart rate turbulence hasn't been studied. **Aim.** To study the effect of Propafenone and Ivabradine on the daily profile of heart rate turbulence in patients with ventricular premature

beats. **Material and methods.** 28 outpatients were examined in an open controlled study — 25 in Ivabradine group and 5 in propafenone group. 3 hours after installing a 24-hour Holter monitor patients received Ivabradine in 7,5 mg or Propafenone 150 mg once. **Results and discussion.** The proportion of patients with pathological TO was 33,3% before the intake of Ivabradine, and later decreased to 22,2% ($p=0,049$). The median TS increased in 27,9%. The number of premature beats wasn't significantly changed, but it tended to decrease. Propafenone improved TS, worsened TO and didn't change the number of premature beats. However, a small number of patients doesn't provide a full analysis of Propafenone's impact. **Conclusion.** Positive effect of Ivabradine on heart rate turbulence was shown: TO improved ($p=0,049$) and stayed within the normal range after the action of Ivabradine. Propafenone's significant effect on the parameters of heart rate turbulence was not revealed, but there was a tendency to decrease the frequency of ventricular arrhythmia, improving TS and worsening TO.

Key words: heart rate turbulence, ventricular arrhythmia, sudden death, ivabradine, propafenone.

For reference: Gareeva DF, Zagidullin NSh, Lakman IA, Tulbaev EL, Zulkarneev RH, Zagidullin ShZ. Assessment of drug impact on heart rate turbulence. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 21—27.

В настоящее время известно, что вариабельность ритма сердца (ВРС) представляет доступный, информативный и эффективный метод, позволяющий оценить состояние сердечно-сосудистой системы при взаимодействии с симпатической и парасимпатической нервной системами и коррелирует с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Однако у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) анализ ВРС затруднен. В 1999 г. был предложен термин «турбулентность сердечного ритма» (ТСР) [2]. Под турбулентностью сердечного ритма понимается барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) после спонтанных ЖЭ, представляя собой ускорение ЧСС с последующим постепенным замедлением [3]. ТСР можно оценить при стандартном 24-часовом холтеровском мониторинге (ХМ). Для этого, в отличие от других методов, таких как анализ альтернации Т-волны, не требуется никаких специальных электродов или другого оборудования. RR-интервалы до и после ЖЭ усредняются для получения так называемых тахограмм, отражающих паттерн синусовых интервалов RR до и после ЖЭ (рис. 1). Для вычисления ТСР необходимо соблюдение определенных условий, касающихся ЖЭ и компенсаторной паузы.

Турбулентность описывается двумя параметрами: начало турбулентности (Turbulence Onset —

TO) и наклон кривой турбулентности (Turbulence Slope — TS). TO рассчитывается по следующей формуле: $TO = (RR_1 + RR_2) - (RR_2 + RR_1) \times 100 (\%)$, где RR_1 и RR_2 — интервалы, следующие сразу за компенсаторной паузой; RR_2 и RR_1 — интервалы перед ЖЭ [2]. TS определяется как максимальный положительный наклон кривой регрессии, оценивающийся по 5 и более последовательным интервалам RR в течение первых 15 RR-интервалов после ЖЭ. В норме после ЖЭ происходит ускорение синусового ритма, что находит свое отражение в отрицательном значении TO с последующим замедлением сердечного ритма с положительным TS. $TO < 0\%$ и $TS > 2,5$ мс/RR-интервала считаются показателями нормы [2, 4]. Для стратификации риска в различных группах пациентов турбулентность сердечного ритма делится, как правило, на 3 категории: категория 0 означает нормальные показатели TO и TS; категория 1 — либо TO, либо TS является патологическим, категория 3 характеризуется патологическим TO и TS [5]. Данные о ТСР как о маркере риска у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), основаны на пяти ретроспективных и пяти проспективных исследованиях, включающих в общей сложности более 10 000 пациентов [2, 5].

К настоящему времени описано несколько медикаментозных и инвазивных методов коррекции ТСР [6—14]. Среди лекарственных препаратов можно выделить β -блокаторы, ингибиторы ангиотен-

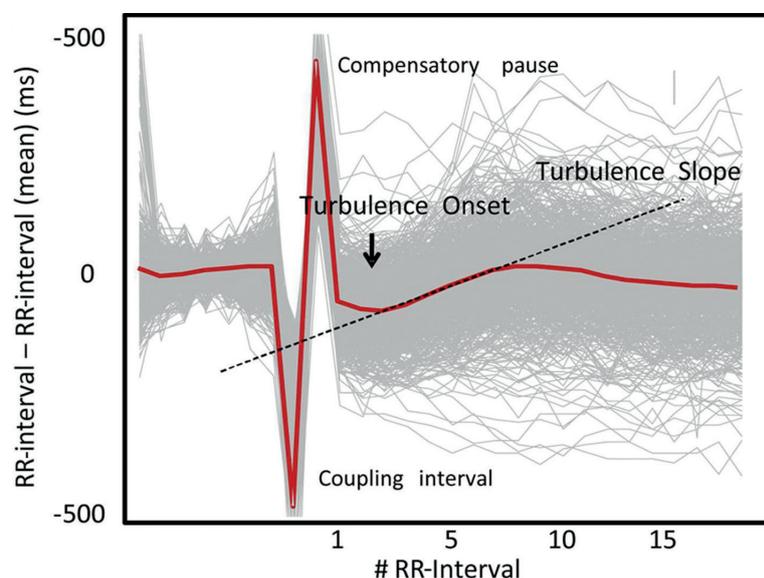


Рис. 1. Оценка турбулентности сердечного ритма при записи 24-часового ХМ. Сглаженная конфигурация ТСР (жирная кривая) после усреднения сигнала из одиночных тахограмм (тонкие кривые). Количественный анализ ТСР проводится с помощью оценки начала турбулентности (Turbulence Onset) и наклона кривой турбулентности (Turbulence Slope)

зинпревращающего фермента и ангиотензиновых рецепторов. После коронароангиографии отмечено улучшение ТСР, что отражает быстрое восстановление реакции барорецепторов [13]. После аортокоронарного шунтирования показатели ТСР через 3 мес значительно ухудшились, но через 1 год ТО вернулось к предоперационному значению, в то время как ТS оставался патологическим [7].

В частности, пропafenон, антиаритмический препарат 1С класса, используется для лечения ЖЭ с эффективностью более 70% у пациентов без органической патологии сердца [15], однако влияние пропafenона на ТСР не изучено. Он является антиаритмическим средством с локально-анестетическим и прямым мембраностабилизирующим воздействием на клетки миокарда [16]. Препарат эффективен при ЖЭ, вызываемой физической нагрузкой, на фоне синусовой тахикардии или высокой активности симпатoadреналовой системы [17]. F-ингибиторы — новый класс антиангинальных препаратов, единственным представителем которого является ивабрадин [18]. Влияние ивабрадина на ТСР остается неизученным. Механизм действия ивабрадина принципиально отличается от действия β-блокаторов. Блокада адренорецепторов приводит к снижению активности аденилатциклазы и падению уровня цАМФ в цитоплазме [19, 20]. Следствием этого является снижение количества открытых f-каналов, снижение величины f-тока, увеличение времени диастолической деполяризации и уменьшение частоты пульса. Ивабрадин, связываясь со специфическим участком белка f-канала, тормозит транспорт ионов натрия и калия по f-каналу, в результате чего снижается величина If-тока и замедляется ЧСС. Использование ивабрадина показало, что селективное снижение ЧСС улучшает прогноз у больных ИБС [21]. Существуют данные о том, что пейсмекерный канал в определенных концентрациях находится и в миокарде желудочков [22]. Более того, при его регуляции данный ионный канал способен вызывать эктопическую пейсмекерную активность,

которая может выражаться, например, в виде желудочковой экстрасистолии или желудочковой тахикардии [23].

Цель — изучить влияние антиаритмического препарата пропafenона и If-ингибитора ивабрадина на суточный профиль турбулентности ритма сердца у больных с желудочковой экстрасистолией.

Материал и методы. Критерии включения и исключения в исследование представлены в *табл. 1*.

В группу *ивабрадина* вошли 11 мужчин и 12 женщин с ИБС, ЖЭ. 11 пациентов перенесли ИМ в прошлом, у 2 в анамнезе проведена коронароангиография, 11 пациентов страдали артериальной гипертензией, 4 — сахарным диабетом II типа, двое перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. Средний рост пациентов составил (169,5±1,2) см, средний вес — (78,9±3,0) кг, индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил 27,4±0,86. По данным исходного обследования с помощью ХМ, средняя ЧСС у пациентов составила (67,5±1,5) уд/мин, среднесуточное количество ЖЭ — 188,9±36, средний ТО — (0,48±2,55)%, а средний ТS — (6,82±1,14) мс/RR.

В группу *пропafenона* вошли 3 мужчин и 2 женщины с ИБС. Перенесших ИМ и чрескожное коронарное вмешательство в группе не было. 4 пациента страдали артериальной гипертензией, 1 — сахарным диабетом, 1 пациент перенес острое нарушение мозгового кровообращения. Средний рост пациентов составил (166,5±1,4) см, средний вес — (88,6±2,7) кг, ИМТ в среднем составил 26,3±0,82. По данным первичных данных холтеровского мониторирования, средняя ЧСС у пациентов составила (61,4±2,67) уд/мин, среднесуточное количество ЖЭ — 129,4±44,3, средний ТО составил (0,48±2,55)%, а средний ТS — (7,00±1,58) мс/RR.

Следует отметить, что в группу ивабрадина вошли пациенты как с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), так и без ИМ в анамнезе, а в группу пропafenона — только пациенты без ПИКС.

Через 3 ч после начала регистрации ХМ пациент принимал исследуемый препарат. Соответственно в

Таблица 1

Критерии включения и исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<p>ИБС, стабильная стенокардия напряжения III ФК.</p> <p>Наличие у пациентов желудочковых экстрасистол (ЖЭ) по данным 24-часовой записи ЭКГ, отвечающих следующим требованиям [24]:</p> <p>RR-интервалы < 2000 и > 300 мс;</p> <p>ЖЭ с разницей между предшествующими синусовыми интервалами < 200 мс;</p> <p>ЖЭ с отличием < 20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов;</p> <p>ЖЭ с индексом преждевременности > 20% и постэктопическим интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более.</p> <p>Возраст < 75 лет.</p> <p>Пациенты, на момент исследования должны получать постоянную антиангинальную терапию</p>	<p>Установленный электрокардиостимулятор.</p> <p>Хроническая сердечная недостаточность IIб—III стадий.</p> <p>Постоянная/персистирующая формы фибрилляции и трепетания предсердий.</p> <p>Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. и диастолическое АД ниже 50 мм рт.ст.).</p> <p>AV-блокада 2—3-й степени.</p> <p>Синдром слабости синусового узла.</p> <p>Полные блокады ножек пучка Гиса.</p> <p>ЧСС > 80 уд/мин.</p> <p>Клапанная патология сердца, кардиомиопатия.</p> <p>Тяжелые почечная и печеночная недостаточность.</p> <p>Злоупотребление алкоголем, наркомания, патология центральной нервной системы (онкологические, метаболические, инфекционные, психические и другие заболевания, травмы головного мозга, депрессия, эпилепсия, деменция, транзиторная ишемическая атака, нарушение мозгового кровообращения).</p> <p>Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому компоненту препарата</p>

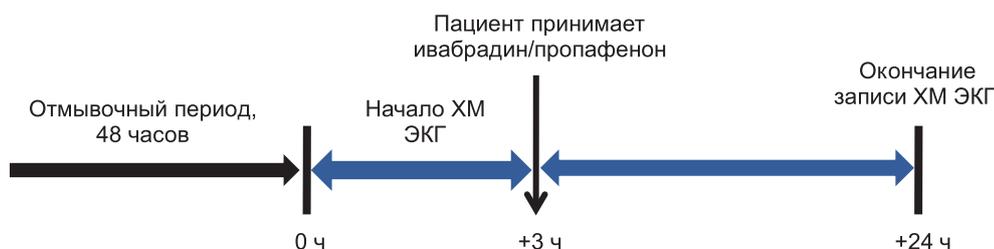


Рис. 2. Последовательность проведения исследования

одной группе пациент получал ивабрадин («Кораксан», Сервье, Франция) 7,5 мг, а в другой — пропafenон («Пропанорм», PRO.MED.CS, Чехия, Прага) 150 мг *per os* (рис. 2).

В дальнейшем проводился анализ изменений параметров ТСР и ЖЭ после приема ивабрадина и пропafenона.

Статистический анализ был проведен с помощью критерия Стьюдента для парных переменных. Значения были представлены как средние ± ошибка среднего квадратичного отклонения.

Результаты и их обсуждение. Количество ЖЭ после приема f-ингибитора ивабрадина 7,5 мг снизилось с $25,6 \pm 7,3$ до $24,8 \pm 13,2$ в час ($p=0,013$) (табл. 2, рис. 3).

Таблица 2

Динамика показателей ТО, TS и частоты ЖЭ у пациентов при приеме ивабрадина

Параметр	До приема ивабрадина	После приема ивабрадина	<i>p</i>
ТО, %	$-1,3 \pm 0,4$	$-2,8 \pm 0,8$	0,049
TS, мс/RR	$12,2 \pm 2,8$	$15,6 \pm 4,0$	-0,45
ЖЭ, п/ч	$25,6 \pm 7,3$	$24,8 \pm 13,2$	0,13

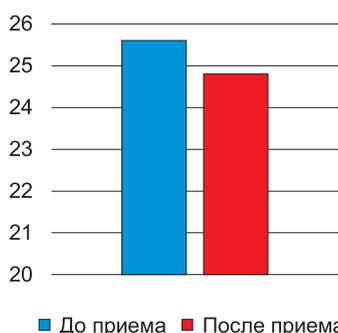


Рис. 3. Динамика количества ЖЭ в час после приема ивабрадина 7,5 мг в остром фармакологическом тесте

До приема ивабрадина 7,5 мг показатель ТО у пациентов составлял $(-1,3 \pm 0,4)\%$, после приема препарата он снизился до $(-2,8 \pm 0,8)\%$, следовательно, хотя значение показателя ТО изначально являлось нормальным, под действием препарата оно еще «улучшилось». До получения препарата патологическое ТО определялось у 6 (33,3%) пациентов, после — у 4 (22,2%), т.е. произошло снижение доли пациентов с патологическим ТО на 11,1% (рис. 4).

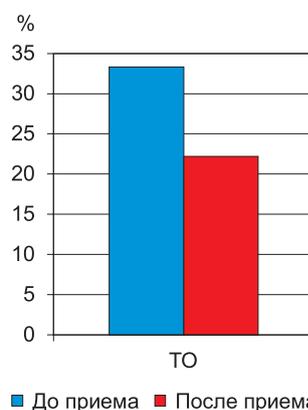


Рис. 4. Динамика доли пациентов с патологическим ТО до и после приема ивабрадина

Также было установлено, что средний показатель TS до приема препарата составил 12,21 мс/RR, под действием препарата он «повысился» в среднем до 15,64 мс/RR ($p=0,45$). Следовательно, показатель TS в данной группе пациентов изначально не являлся патологическим, а после приема препарата определялся тренд к его изменению в «положительную» сторону на 27,9% (рис. 5).

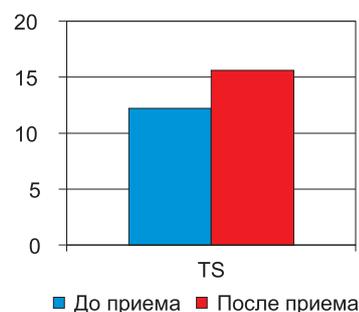


Рис. 5. Динамика показателя TS у пациентов до и после приема ивабрадина

Таким образом, ивабрадин 7,5 мг *per os* у больных ИБС не влиял на частоту желудочковой экстрасистолии. Ивабрадин улучшил показатели ТСР: уменьшилась доля пациентов с патологическим ТО на 11% ($p=0,049$). Достоверного влияния ивабрадина на показатель TS не выявлено.

Возможно, положительное влияние ивабрадина на ТО объясняется тем, что многочисленные ионные каналы кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения еще полностью не восстановлены, приводя к укорочению потенциала действия [25]. Преждевременное

сокращение связано с неполным диастолическим наполнением камер сердца, вследствие чего снижается ударный объем и уменьшается сократимость (механизм Франка — Старлинга). Ивабрадин селективно ингибирует ионный ток в If-каналах синусового узла без влияния на инотропную функцию сердца и увеличивает диастолу [26], в период которой происходит снабжение миокарда кислородом. Получены данные об умеренном уменьшении частоты ЖЭ под действием ивабрадина [26], однако в нашем исследовании их частота достоверно не уменьшилась, что может быть связано с недостаточной выборкой пациентов. Также недавно в исследовании Ertugrul Kurtoglu et al. [27] были получены данные о положительном влиянии ивабрадина на вариабельность ритма сердца, в то же время, как известно, наличие частой ЖЭ является препятствием для оценки ВРС [28]. В связи с этим нами использована модель острого фармакологического теста для оценки влияния ивабрадина на параметры ТСР. Ивабрадин 7,5 мг *per os* показал тенденцию к улучшению TS и достоверно уменьшил показатель ТО после его приема. Вопрос, на сколько ивабрадин улучшает показатели ТСР при длительном приеме, остается открытым и требует соответствующих клинических исследований.

В ходе исследования выявлено, что средний показатель ТО у пациентов до приема пропafenона составил 2%, после приема препарата он увеличился до 0,375%. Следовательно, хотя значение показателя ТО в среднем изначально являлось нормальным, действие препарата его «ухудшил». До получения пропafenона патологическое ТО определялось у одного пациента, после стало патологическим у другого пациента. То есть доля пациентов с патологическим ТО не изменилась (табл. 3).

Таблица 3
Динамика показателей ТО, TS и частоты ЖЭ у пациентов при приеме пропafenона

Параметр	До приема пропafenона	После приема пропafenона
ТО, %	-2,0±4,05	0,375±14,12
TS, мс/RR	11,525±15,03	12,05±14,09
ЖЭ, п/ч	23,25±25,6	21,9±23,6



Рис. 6. Динамика показателей ТСР на фоне приема пропafenона

Также было выявлено, что средний показатель TS до приема препарата составил 11,525 мс/RR, под действием препарата он «улучшился» в среднем до 12,05 мс/RR (рис. 6). До приема препарата rTS наблюдался лишь у 1 пациента, после приема не отмечен. Таким образом, показатель TS в данной группе пациентов не являлся патологическим, однако наблюдался тренд к его изменению в «положительную» сторону в течение суток. Количество ЖЭ достоверно не изменилось, но имело тенденцию к снижению.

Из-за малой выборки пациентов в группе пропafenона провести статистический анализ изменения параметров не представлялось возможным.

Выводы. Таким образом, в остром фармакологическом тесте у больных ишемической болезнью сердца и желудочковой экстрасистолией ивабрадин в дозе 7,5 мг не изменил количество желудочковых экстрасистол, но улучшил показатели турбулентности ритма сердца, уменьшил долю пациентов с патологическим началом турбулентности (рТО) на 11% ($p=0,049$). Достоверного влияния антиаритмического препарата пропafenона на параметры турбулентности ритма сердца не выявлено, но он показал тенденцию к уменьшению частоты желудочковой экстрасистолии, улучшению наклона турбулентности (TS) и ухудшению начала турбулентности (ТО).

Прозрачность исследования. Научное исследование было выполнено при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда (15-36-01255) «Создание модели оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы», гранта Президента РФ для молодых докторов наук МД-7395.2016.7 (Загидуллин Н.Ш.) и гранта УМНИК-2013 Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Гареева Д.Ф.). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма. Метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С.72—78.
2. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — № 52. — P.1353—1365.
3. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel [et al.] // Lancet. — 1999. — № 353. — P.1390—1396.
4. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence / P. Barthel, R. Schneider, A. Bauer [et al.] // Circulation. — 2003. — № 108. — P.1221—1226.
5. Турбулентность сердечного ритма как предиктор риска сердечно-сосудистой смерти / Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин, И.А. Нагаев [и др.] // Практическая медицина. — 2012. — № 6. — С.39—43.
6. Reflexcardiac activity in ischemia and reperfusion. Heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / H. Bonnemeier, U.K.H. Wiegand, J. Friedlbinder [et al.] // Circulation. — 2003. — № 108. — P.958—964.
7. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters / I. Cygankiewicz, J.K. Wrancic, H. Bolinska [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2004. — № 94. — P.186—189.
8. *Cygankiewicz, I.* Heart rate turbulence / I. Cygankiewicz // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2013. — Vol. 56, № 2. — P.160—171.
9. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate / L.Y. Lin, J.J. Hwang, L.P. Lai [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2004. — № 15. — P.752—756.
10. Effect of atropine on heart rate turbulence / J.E. Marine, M.A. Watanabe, T.W. Smith [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2002. — № 89. — P.767—769.
11. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy / M. Ozdemir, U. Arslan, S. Türkoğlu [et al.] // J. Card. Fail. — 2007. — № 13. — P.812—817.
12. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate turbulence / B. Sredniawa, R. Lenarczyk, A. Musialik-Lydko [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. — 2009. — № 32 (suppl. 1). — P.90—93.
13. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension / K. Wustmann, J.P. Kucera, I. Scheffers [et al.] // Hypertension. — 2009. — № 54. — P.530—536.
14. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients with dilated cardiomyopathy / J.H. Zhong, X.P. Chen, C.F. Zeng [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2007. — № 34. — P.612—616.
15. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival / S. Goldstein, M.M. Brooks, R. Ledingham [et al.] // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P.79—83.
16. Ослопова, Ю.В. Эффективность пропafenона в лечении экстрасистолии / Ю.В. Ослопова // Казанский медицинский журнал. — 2010. — Т. 91, № 2. — С.152—158.
17. Фомина, И.Г. Нарушения сердечного ритма / И.Г. Фомина. — М.: Русский врач, 2003. — 350 с.
18. Effects of Heart Rate Reduction with Ivabradine on Exercise-Induced Myocardial Ischemia and Stunning / X. Monnet, B. Ghaleh, P. Colin [et al.] // J. Phar. Exper. Ther. — 2001. — № 299. — P.1133—1139.
19. Current-dependent Block of Sinoatrial Node If Channels by Ivabradine / A. Bucchi, M. Baruscotti, D. Di Francesco [et al.] // J. Gen. Physiol. — 2002. — № 120. — P.1—13.
20. Di Francesco, D. Cardiac pacemaker If current and its inhibition by heart rate reducing agents / D. Di Francesco // Curr. Med. Res. Opin. — 2005. — Vol. 21. — P.1115—1122.
21. Загидуллин, Н.Ш. If-ингибиторы — новый класс лекарственных препаратов для лечения стабильной стенокардии / Н.Ш. Загидуллин // Consilium Medicum. — 2006. — № 9. — С.23—31.
22. Возможности применения If-ингибитора ивабрадина при синусовых тахикардиях / Н.Ш. Загидуллин, Е.О. Травникова, Р.Х. Зулкарнеев [и др.] // Врач. — 2011. — № 7. — С.40—43.
23. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 5 (103). — С.61—65.
24. Цветникова, А.А. Турбулентность сердечного ритма: методические аспекты / А.А. Цветникова. — СПб.: ИНКАРТ, 2008. — 32 с.
25. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise / P. Colin, B. Ghaleh, X. Monnet [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 284, № 2. — P.676—682.
26. Суровцева, М.В. Динамика вариабельности сердечного ритма сердца и желудочковой эктопической активности у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином / М.В. Суровцева, Н.А. Козилова, А.И. Чернявина // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 6. — С.60—66.
27. Kurtoglu, E. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / E. Kurtoglu, S. Balta, Y. Karakus // Arq. Bras. Cardiol. — 2014. — № 103 (4). — P.308—314.
28. Бабунц, И.В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. — Ставрополь: Принтмастер, 2002. — 112 с.

REFERENCES

1. Chuhnin EV, Amirov N.B. Variabel'nost' serdechnogo ritma. Metod i klinicheskoe primenenie. [Heart rate variability. Method and clinical application]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2008; 1 (1): 72-78.
2. Bauer A, Malik M, Schmidt G et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1353-1365.
3. Schmidt G, Malik M, Barthel P et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet. 1999; 353: 1390-1396.
4. Barthel P, Schneider R, Bauer A et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. Circulation. 2003; 108: 1221-1226.
5. Gareeva DF, Zagidullin BI, Nagaev IA et al. Turbulentnost' serdechnogo ritma kak prediktor riska serdechno-sosudistoj smerti [Turbulence heart rate as a predictor of the risk of cardiovascular death]. Prakticheskaja medicina [Practical medicine]. 2012; 6: 39-43.
6. Bonnemeier H, Wiegand UKH, Friedlbinder J et al. Reflexcardiac activity in ischemia and reperfusion; Heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Circulation. 2003; 108: 958-964.

7. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H et al. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 186-189.
8. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 56 (2): 160-171.
9. Lin LY, Hwang JJ, Lai LP et al. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; 15: 752-756.
10. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW et al. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 767-769.
11. Ozdemir M, Arslan U, Türkoğlu S et al. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2007; 13: 812-817.
12. Sredniawa B, Lenarczyk R, Musialik-Lydko A et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate turbulence. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32 (Suppl 1): 90-93.
13. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension.* 2009; 54: 530-536.
14. Zhong JH, Chen XP, Zeng CF et al. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34: 612-616.
15. Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. *Circulation.* 1995; 91: 79-83.
16. Osloпова JuV. Jeффективност' propafenona v lechenii jekstrasistolii [Propafenone efficacy in treating arrhythmias]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal].* 2010; 91 (2): 152-158.
17. Fomina IG. Narusheniya serdechnogo ritma [Cardiac arrhythmias]. Moskva [Moscow]: Russkij vrach [Russian doctor]. 2003; 350 p.
18. Monnet X, Ghaleh B, Colen P et al. Effects of Heart Rate Reduction with Ivabradine on Exercise-Induced Myocardial Ischemia and Stunning. *J Phar Exper Ther.* 2001; 299: 1133-1139.
19. Bucchi A, Baruscotti M, Di Francesco D et al. Current-dependent Block of Sinoatrial Node If Channels by Ivabradine. *J Gen Physiol.* 2002; 120: 1-13.
20. Di Francesco D. Cardiac pacemaker If current and its inhibition by heart rate reducing agents. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 1115-1122.
21. Zagidullin NSh. If-ingibitornyy novyy klass lekarstvennykh preparatov dlja lecheniya stabil'noj stenokardii [If-inhibitors is a new class of drugs for the treatment of stable angina]. *Consilium Medicum.* 2006; 9: 23-31.
22. Zagidullin NSh, Travnikova EO, Zulkarneev RH et al. Vozmozhnosti primeneniya IF-ingibitora ivabradina pri sinusovykh tahikardijah [Possibilities of application of IF-inhibitor ivabradine with sinus tachycardia]. *Vrach [Doctor].* 2011; 7: 40-43.
23. Zagidullin NSh, Gareeva DF, Zagidullin BI et al. Sovremennye vozmozhnosti reguljacii ritma serdca pri ishemičeskoj bolezni serdca [Modern possibilities of regulation of the heart rhythm in patients with coronary heart disease]. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal [Russian Cardiology Journal].* 2013; 5 (103): 61-65.
24. Cvetnikova AA. Turbulentnost' serdechnogo ritma: metodicheskie aspekty [Turbulence of cardiac rhythm: methodological aspects]. Sankt-Peterburg: INKART [St. Petersburg: INKART]. 2008; 32 p.
25. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284 (2): 676-682.
26. Surovceva MV, Koziolova NA, Chernjavina AI. Dinamika variabel'nosti serdechnogo ritma serdca i zheludochkovej jektopičeskoj aktivnosti u bol'nykh hroničeskoj serdečnoj nedostatočnost'ju ishemičeskoj jetiologii na fone terapii ivabradinom [The dynamics of heart rate variability and ventricular ectopic activity in patients with chronic heart failure of ischemic etiology in the background of ivabradine therapy]. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal [Russian Cardiology Journal].* 2012; 6: 60-66.
27. Kurtoglu E, Balta S, Karakus Y. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 103 (4): 308-314.
28. Babunc IV, Miridžanjan JeM, Mashaeh JuA. Azbuka analiza variabel'nosti serdechnogo ritma [The ABC analysis of heart rate variability]. Stavropol': Printmaster [Stavropol': Print Master]. 2002; 112 p.

© М.А. Кабалык, 2016

УДК 616.728.3-007.248-06-07:616.718.5-073.75

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).27-32

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ С КОМОРБИДНОСТЬЮ

КАБАЛЫК МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2, e-mail: maxim_maxim@mail.ru

Реферат. Цель исследования — характеристика особенностей ремоделирования субхондральной кости у больных остеоартрозом с разными уровнями коморбидного статуса с помощью текстурных параметров. **Материал и методы.** В исследование включено 92 больных остеоартрозом коленных суставов I—IV рентгенологических стадий по Kellgren в возрасте (66,1±10,5) года. В группу сравнения были включены 24 добровольца в возрасте (29,6±5,96) года без клинических и рентгенологических признаков гонартроза. Больные остеоартрозом были разделены на группы с «низкой», «умеренной», «высокой» коморбидностью и «метаболическим фенотипом» остеоартроза. Текстурные характеристики оценивали по собственной методике. **Результаты и их обсуждение.** Наличие рентгенологических признаков остеоартроза прямо коррелировало с уровнем коморбидности. Наблюдалась статистически значимая корреляционная связь возраста пациентов со степенью коморбидной отягощенности и наличием сердечно-сосудистых событий в виде инфарктов и инсультов. У пациентов с остеоартрозом объем распределения пиксельных значений относительно среднего значения градации оттенков серого (SDG) был статистически значимо ниже. Число максимальных пиков (EM) было достоверно ниже у больных остео-

артрозом. Минимальное пиковое значение по 3D-гистограмме (MinP) было значимо выше при остеоартрозе, а интервал оттеночного ряда пикселей в субхондральной кости был ниже, чем в группе сравнения. **Заключение.** Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при остеоартрозе происходит ремоделирование субхондральной кости. Выявленные изменения в большей степени зависят от коморбидных состояний, что дает предпосылки для патогенетически обоснованной классификации больных остеоартрозом в зависимости от уровня сердечно-сосудистой и метаболической отягощенности. Предложенные методы визуальной количественной оценки на основе математического анализа позволяют отнести их к потенциальным диагностическим маркерам остеоартроза, на основе которых может быть проведена дискриминация пациентов по типу изменений, происходящих в субхондральной кости. Предложенные методы требуют морфологических сопоставлений и уточнения диагностической ценности.

Ключевые слова: остеоартроз, субхондральная кость, ремоделирование, сердечно-сосудистые заболевания, текстурный анализ.

Для ссылки: Кабалык, М.А. Особенности ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью / М.А. Кабалык // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.27—32.

SPECIAL FEATURES OF REMODELING OF THE SUBCHONDRAL BONE IN OSTEOARTHRITIS WITH COMORBIDITY

KABALYK MAXIM A., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Abstract. Aim. To characterize the features of remodeling of the subchondral bone (SCB) in patients with osteoarthritis (OA) with different levels of comorbid status using texture parameters. **Material and methods.** The study included 92 patients with stage I—IV OA of the knee according to Kellgren aged (66,1±10,5) years. Control group included 24 volunteers aged (29,6±5,96) years without clinical or radiological signs of OA. Patients with OA were divided into groups with «low», «moderate», «high» comorbidity and «metabolic phenotype» OA. Textural characteristics were evaluated by our own methodology. **Results and discussion.** The presence of radiographic evidence of OA directly correlated with the level of comorbidity. There is a statistically significant correlation between the age of patients with OA with comorbidities and the presence of cardiovascular events in the form of heart attacks and strokes. The volume of distribution of pixel values relative to the average value of grayscale tones (SDG) was significantly lower in patients with OA. The number of maximum peaks (EM) was significantly lower in patients with OA. Minimum peak on 3D-histogram (MinP) was significantly higher in OA and toning pixel row spacing in SCB was lower than in the control group. **Conclusion.** Our data indicate that SCB remodeling occurs in OA. Identified changes are more dependent on comorbid conditions. They give the prerequisites for pathogenetically justified classification of OA patients, depending on the presence of cardiovascular and metabolic diseases. Proposed methods of visual assessment are based on mathematical multidimensional analysis can be attributed to their potential diagnostic markers of OA on the basis of which discrimination of patients by the type of changes taking place in the SCB can be carried out. Proposed methods require morphological comparisons and clarification of the diagnostic value.

Key words: osteoarthritis, subchondral bone, remodeling, cardiovascular disease, texture analysis.

For reference: Kabalyk MA. Special features of remodeling of the subchondral bone in osteoarthritis with comorbidity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 27—32.

Введение. Остеоартроз (ОА) — чрезвычайно распространенное и многофакторное заболевание, объединенное общими патогенетическими и патоморфологическими процессами, развивающимися, как правило, в рамках коморбидных ассоциаций с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и метаболическими факторами, в связи с чем ОА принято рассматривать в рамках системного воспалительно-метаболического феномена [1, 2].

Общепринятая концепция рассматривает в качестве факторов развития ОА повышенные статико-динамические нагрузки, приводящие к дегенерации суставного хряща [3]. С другой стороны, ряд авторов склонны рассматривать ОА в рамках метаболического синдрома, связанного с ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертонией [4]. Эта точка зрения поддерживается общепопуляционным трендом увеличения числа ССЗ, сахарного диабета и ожирения, в рамках которых реализуется латентное воспаление, эндотелиальная дисфункция, что в конечном итоге способно провоцировать развитие и прогресси-

рование ОА [5]. Вместе с тем данная концепция остается плохо изученной с позиций объяснения причинно-следственных взаимодействий.

Субхондральная кость (СХК), по современным представлениям, играет ключевую роль в патогенезе ОА. В этом контексте интересным представляется реализация метаболических и сердечно-сосудистых факторов в процессах ремоделирования СХК [6]. Роль дисфункции эндотелия, продуктов гликирования, провоспалительных субстанций продолжает изучаться в рамках патогенеза ОА.

Несмотря на значительные успехи в изучении патофизиологии ОА, в настоящее время существует острый дефицит в способах идентификации ремоделирования субхондральной кости. Разработка визуализационных и лабораторных маркеров будет способствовать расширению научного и практического инструментария изучения ОА [7]. Учитывая современные потребности, нами были разработаны основы и принципы идентификации текстурных и фрактальных маркеров ОА [8].

Целью данного исследования явилась характеристика ремоделирования СХК у больных ОА с

разными уровнями коморбидного статуса с помощью текстурных параметров.

Материал и методы. В исследование включено 92 больных ОА коленных суставов (КС) I—IV рентгенологических стадий по Kellgren (78 женщин и 14 мужчин) в возрасте 47—90 лет, в среднем ($66,1 \pm 10,5$) года. Все пациенты имели боль в коленных суставах, интенсивность которой была не менее 20 мм по цифровой шкале боли. В группу сравнения были включены 24 (16 женщин и 8 мужчин) добровольца в возрасте 20—34 ($29,6 \pm 5,96$) года без клинических и рентгенологических признаков гонартроза. Клиническая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании, протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов

Параметр	Группа ОА	Группа сравнения
Всего, <i>n</i> , абс.	92	24
Пол, <i>ж/м</i> , <i>n</i> , абс.	78/14	16/8
Возраст, <i>M</i> ± <i>SD</i>	$66,1 \pm 10,5$	$29,6 \pm 5,96$
Стадия ОА I/II/III—IV, абс.	14/52/26	—

Критерии исключения: посттравматический гонартроз, переломы мыщелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, асептические некрозы мыщелков бедра и большеберцовой кости, микрокристаллические артриты, гемохроматоз и другие болезни накопления, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании.

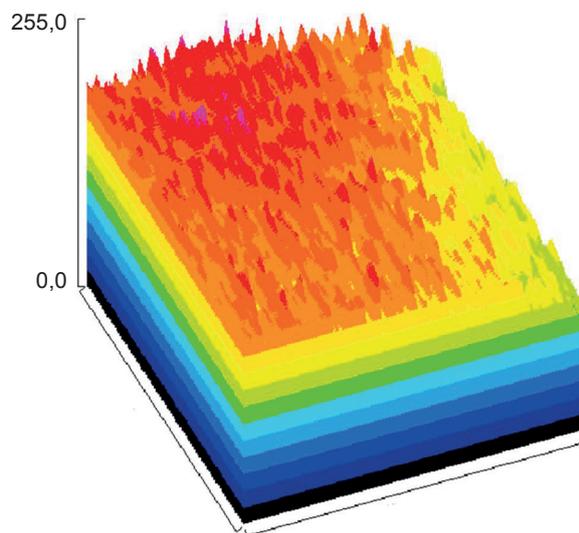
Каждый пациент был осмотрен ревматологом, кардиологом, проведено клиническое и инструментальное обследование для уточнения диагноза ССЗ. У всех пациентов с ОА имели место одно или несколько ассоциированных ССЗ, диагноз которых устанавливали на основании действующих клинических рекомендаций ВНОК.

Для оценки коморбидности была предложена классификация, согласно которой больные ОА были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 29 человек с «низкой» коморбидностью, у которых наблюдалось изолированное наличие одного ССЗ. В группу с «умеренной» коморбидностью (2-я группа) включены 38 больных, имевших сочетание двух и более ССЗ. В этой группе чаще наблюдали сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). В группу с «высокой» коморбидностью (3-я группа) включены 11 пациентов, принесших ЭКГ-позитивный инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения. Отдельно выделили группу «метаболического фенотипа» (МФ) ОА, в которую вошли больные с сахарным диабетом II типа — 16 человек.

Для оценки рентгенологических симптомов гонартроза выполнялась стандартная рентгенография КС по общепринятой методике в прямой проекции на цифровом рентгенологическом аппарате «КРТ ОКО Электрон». Цифровые рентгенограммы обра-

батывали в режиме «pixel to pixel» с помощью программ DICOM и Image J. На изображении выбирали область медиального плато большеберцовой кости, включающую участок СХК размером $48 \pm 2 \times 90 \pm 4$ пикселей. Объектом интереса в основной группе выбирали наиболее болезненный сустав; в группе сравнения исследовали правый КС.

В зоне интереса строили двумерную гистограмму, из которой оценивали среднее значение интенсивности оттенков серого (MG) и распределение значений отдельных пикселей относительно среднего по гистограмме (SDG). Строили трехмерный график, как показано на рисунке, со значениями пиксельных оттенков серого по горизонтали по оси X, пиксельные значения по вертикали откладывали на оси Y, на оси Z отмечали полутоновое значение от 0 до 256. Дополнительно накладывали маску шестнадцати контрастных цветов, с помощью которой оценивали число экстремумов пиков высокой интенсивности у основания контура оси Y (EM), максимальный (MaxP) и минимальный пики (MinP), а также разницу (D), которая отражала оттеночный интервал пиксельного ряда.



Трехмерный текстурный график субхондральной кости

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы непараметрического анализа. Средние количественные значения представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартное отклонение. Достоверность различий в двух группах количественных параметров оценивали с помощью z-критерия Манна — Уитни, в трех и более — с помощью H-критерия Краскела — Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с помощью г-критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов, включенных в исследование, наличие рентгенологических признаков ОА прямо коррелировало с уровнем коморбидности ($r=0,72$; $p=0,000001$). Стадия ОА по Kellgren также имела прямую связь с уровнем ассоциированной коморбидности ($r=0,39$;

$p=0,003$). Кроме того, наблюдалась статически значимая корреляционная связь возраста пациентов со степенью коморбидной отягощенности ОА ($r=0,55$; $p=0,000008$) и наличием сердечно-сосудистых событий в виде инфарктов и инсультов ($r=0,26$; $p=0,04$).

У пациентов с ОА наблюдались особенности ремоделирования субхондральной кости, о которых судили по вариабельности текстурных параметров. Так, объем распределения пиксельных значений относительно среднего значения градации оттенков серого (SDG), как показано в табл. 2, был статистически значимо ниже в группе ОА ($z=-3,53$; $p=0,0004$). Число максимальных пиков по контуру оси Y (EM) было достоверно ниже у больных ОА ($z=-4,05$; $p=0,00001$). Минимальное пиковое значение по 3D-гистограмме (MinP) было значимо выше при ОА ($z=2,61$; $p=0,008$), а интервал оттеночного ряда пикселей в СХК был ниже, чем в группе сравнения ($z=-2,73$; $p=0,006$).

Показатель среднего значения оттеночного интервала градаций серого (MG) был статистически значимо выше в группах с высокой коморбидностью ($z=2,16$; $p=0,01$) и больных с метаболическим фенотипом ОА ($z=2,11$; $p=0,03$) по сравнению с группой с низкой коморбидностью.

Текстурный параметр SDG был достоверно выше в группе с высокой сердечно-сосудистой коморбидностью ($z=2,14$; $p=0,03$) по сравнению с другими группами коморбидности, в которых данный показатель достоверно не менялся. Данный показатель имел обратную корреляционную связь с наличием у пациентов гипертонической болезни ($r=-0,48$; $p=0,0003$) и общим уровнем коморбидности ($r=-0,42$; $p=0,001$).

Число максимальных пиков было одинаково во всех группах пациентов с ОА. EM имел отрицательную корреляционную связь с наличием гипертонической болезни ($r=-0,56$; $p=0,00002$) и уровнем коморбидности ($r=-0,51$; $p=0,0001$).

Интенсивность максимального пика (MaxP) была минимальной в группе пациентов с низкой коморбидностью ($z=-2,20$; $p=0,009$), но не отличалась от группы сравнения ($z=-0,18$; $p=0,7$). MaxP имел максимальные значения у лиц с высокой коморбидностью ($z=2,14$; $p=0,03$) по сравнению с остальными группами и коррелировал с наличием сердечно-сосудистых катастроф ($r=0,37$; $p=0,004$).

Интенсивность MinP не имела достоверных межгрупповых различий, но была значимо связана с наличием гипертонической болезни ($r=0,41$; $p=0,002$), ИБС ($r=0,37$; $p=0,004$) и уровнем коморбидности ($r=0,43$; $p=0,001$).

Наблюдали максимальные значения D у лиц с высокой коморбидностью, что было статистически значимо выше, чем у больных с умеренной коморбидностью и метаболическим синдромом ($z=2,10$; $p=0,04$). Данный показатель также значимо коррелировал с наличием артериальной гипертонии ($r=-0,39$; $p=0,003$).

Остеоартроз является коморбидным заболеванием, о чем говорят исследования других авторов [9]. Нами также показано, что рентгенологические симптомы ОА ассоциированы с коморбидностью. Не менее важен возраст пациентов. По мере старения увеличивается не только выраженность рентгенологических симптомов ОА, но и увеличивается степень ассоциации с коморбидными состояниями. Очевидно, что пациенты с ОА являются неоднородной группой ввиду разной степени влияния коморбидных обстоятельств на течение и исходы заболеваний, что требует разработки специализированной дискриминации таких больных.

При ОА наблюдается увеличение однородности текстуры субхондральной кости, что проявляется в уменьшение числа пиковых значений градиента оттенков серого в отличие от нормальной кости. Имеет место снижение уровня задержки рентгеновских лучей в виде снижения общего интервала пикселей в градации серого. Данные маркеры являются свидетельством ремоделирования СХК, реализуемого за счет увеличения ее плотности путем накопления остеоподобного матрикса, состоящего из дефектных остеобластов и атипичного межклеточного вещества, накапливающего неупорядоченный гидроксипатит [10].

Наличие корреляционных связей ряда текстурных показателей с гипертонической болезнью подтверждает мнение некоторых авторов о том, что стойкое или перманентное повышение артериального давления способно индуцировать субхондральную гипертензию, приводя к ишемии и ремоделированию СХК [6]. Немаловажную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая спо-

Таблица 2

Текстурные характеристики в изучаемых группах

Параметр	Группа ОА					Группа сравнения Общее (n=24)
	Общее (n=92)	Коморбидность				
		Низкая (n=29)	Умеренная (n=38)	Высокая (n=11)	МФ (n=16)	
MG	155,6±23,8	149,95±24,49	157,75±19,06	**165,87±30,63	**156,54±26,55	143,95±28,0
SDG	*19,9±7,4	19,94±8,22	19,35±7,67	**22,04±5,78	19,84±7,52	28,9±6,3
EM	*12,5 ±3,6	12,71±3,58	12,53±3,50	12,2±4,55	12,25±4,26	18,7±3,7
MaxP	207,0±24,5	**198,36±34,64	208,63±20,19	**228,6±23,47	204,75±27,58	205,0±34,7
MinP	*114,0±31,0	105,50±33,33	118,16±28,11	118,60±34,36	114,75±32,27	82,0±34,0
D	*93,0±32,0	92,86±37,75	90,47±31,35	**110,00±24,53	90,00±31,91	123,0 ±29,0

*Межгрупповые различия статистически значимы при $p<0,05$;

**внутригрупповые различия статистически значимы при $p<0,05$.

способствует выработке простагландинов и инициации воспаления в субхондральной кости [11].

Парадоксальным кажется отсутствие связей изучаемых показателей с фактом сердечно-сосудистых катастроф. По-видимому, факт кардиоваскулярных событий сам по себе не имеет прямого отражения на уровне субхондрального ремоделирования при ОА, но реализуется на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции, которая вносит большой вклад в ремоделирование СХК. Это дает предпосылки для рассмотрения данного отдела сустава в качестве органа-мишени ССЗ.

Примечательно, что группа пациентов с метаболическим фенотипом ОА характеризуется увеличением уровня интенсивности общего плана СХК. Эта особенность в значительной степени отличает данную группу пациентов от других. Гипергликемия — доказанный фактор патогенеза ОА [12]. Вероятно, что при сахарном диабете ремоделирование СХК происходит по альтернативному сценарию, при котором прогрессирование «классических» рентгенологических феноменов в значительной степени «запаздывает» из-за выраженности боли и функционального дефицита [4].

Выводы. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при ОА происходит ремоделирование СХК. Выявленные изменения в большей степени зависят от коморбидных состояний, что дает предпосылки для патогенетически обоснованной классификации больных ОА в зависимости от уровня сердечно-сосудистой и метаболической отягощенности. Предложенные методы визуальной количественной оценки на основе математического многопланового анализа позволяют отнести их к потенциальным диагностическим маркерам ОА, на основе которых может быть проведена дискриминация пациентов по типу изменений, происходящих в СХК. Безусловно, предложенные методы требуют морфологических сопоставлений и уточнения диагностической ценности.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения внутривузовского гранта ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование не имело других источников финансирования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Velasquez, M.T. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? / M.T. Velasquez, J.D. Katz // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. — 2010. — Vol. 8. — P.295—305.
2. Sellam, J. Is osteoarthritis a metabolic disease? / J. Sellam, F. Berenbaum // *Joint Bone Spine*. — 2013. — № 80. — P.568—573.
3. Neogi, T. Epidemiology of osteoarthritis / T. Neogi, Y. Zhang // *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. — 2013. — № 39. — P.1—19.
4. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function / H. Li, D.M. George, R.L. Jaarsma, X. Mao // *Annals of Translational Medicine*. — 2016. — Vol. 4, № 7. — P.133—136.
5. Grotle, M. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up / M. Grotle, K.B. Hagen, B. Natvig // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2008. — Vol. 9. — P.132—135.
6. Zhuo, Q. Metabolic syndrome meets osteoarthritis / Q. Zhuo, W. Yang, J. Chen // *Nature Reviews Rheumatology*. — 2012. — Vol. 8. — P.729—737.
7. Кабалык, М.А. Спектральные и текстурные характеристики субхондральной кости при гонартрозе / М.А. Кабалык // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — № 2. — С.150.
8. Кабалык, М.А. Фрактальные и текстурные характеристики субхондральной кости при остеоартрозе / М.А. Кабалык // *Успехи современной науки*. — 2016. — Т. 2, № 3. — С.66—72.
9. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе / М.А. Кабалык [и др.] // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2014. — № 1. — С.70—74.
10. Ding, M. Changes in the three-dimensional microstructure of human tibial cancellous bone in early osteoarthritis / M. Ding, A. Odgaard, I. Hvid // *Journal of Bone and Joint Surgery*. — 2003. — № 85. — P.906—912.
11. Findlay, D.M. Vascular pathology and osteoarthritis / D.M. Findlay // *Rheumatology (Oxford)*. — 2007. — Vol. 46. — P.1763—1768.
12. Pottie, P. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted / P. Pottie, N. Presle, B. Terlain // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2006. — № 65. — P.1403—1405.

REFERENCES

1. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2010; 8: 295-305.
2. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013; 80: 568-573.
3. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum. Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2013; 39: 1-19.
4. Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Annals of Translational Medicine*. 2016; 4 (7): 133-136.
5. Grotle M, Hagen KB, Natvig B. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9: 132-135.
6. Zhuo Q, Yang W, Chen J. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012; 8: 729-737.
7. Kabalyk MA. Spektral'nye i teksturnye harakteristiki subhondral'noj kosti pri gonartroze [Spectral and textural characteristics of the subchondral bone at gonarthrosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2016; 2: 150.
8. Kabalyk M.A. Fraktal'nye i teksturnye harakteristiki subhondral'noj kosti pri osteoartroze [Fractal and textural characteristics of the subchondral bone at osteoarthritis]. *Uspehi sovremennoj nauki* [Successes of Modern Science]. 2016; 2 (3): 66-72.

9. Kabalyk MA, Dubikov AI, Petrikeeva TJu, Karabcov AA, Kuz'min II, Cherepovskij AV. Fenomen mikrokristallicheskogo stressa pri osteoartroze [The phenomenon of microcrystalline stress at osteoarthritis]. *Tihookeanskij med. Zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2014; 1: 70-74.
10. Ding M, Odgaard A, Hvid I. Changes in the three-dimensional microstructure of human tibial cancellous bone in early osteoarthritis. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2003; 85: 906-912.
11. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1763-1768.
12. Pottie P, Presle N, Terlain B. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65: 1403-1405.

© Н.А. Маруева, Н.А. Шнайдер, А.В. Шульмин, Ю.А. Ширшов, Г.А. Гольтваница, Е.В. Леонтьева, Т.С. Кулинич, 2016.

УДК [616.853+616.831-009.24]-053.2-082(571.55)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).32-38

ОЦЕНКА ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И СУДОРОЖНЫМИ СИНДРОМАМИ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

МАРУЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА, канд. мед. наук, соискатель кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, Красноярск, врач-невролог-эпилептолог Забайкальского краевого противозипилептического центра, Краевая детская клиническая больница, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 672090, Чита, ул. Горького, 39а, тел. 8-924-296-23-45, e-mail: maruevana@mail.ru

ШНАЙДЕР НАТАЛЬЯ АЛЕКСЕЕВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, тел. 8(391) 221-24-49, e-mail: nataliashnyder@gmail.com

ШУЛЬМИН АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 880022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: andreymshumn@gmail.com

ШИРШОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 672090, Чита, ул. Горького, 39а, тел. 8(3022) 35-43-24, e-mail: shirshov51@mail.ru

ГОЛЬТВАНИЦА ГАЛИНА АНАТОЛЬЕВНА, канд. мед. наук, руководитель Забайкальского краевого противозипилептического центра, Краевая детская клиническая больница, Россия, 672000, Чита, ул. Новобульварная, 20, тел. 8(3022) 32-57-84, e-mail: adm@kdkb75.ru

ЛЕОНТЬЕВА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА, канд. мед. наук, врач-невролог-эпилептолог Забайкальского краевого противозипилептического центра, Краевая детская клиническая больница, Россия, 672000, Чита, ул. Новобульварная, 20, тел. 8(3022) 32-57-84, e-mail: netmailLeo1371@mail.ru

КУЛИНИЧ ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА, зам. руководителя по экспертной работе ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Забайкальскому краю» Минтруда России, Россия, 672038, Чита, ул. Коханского, 11, тел. 8(3022) 28-38-88, e-mail: kultanja@mail.ru

Реферат. Цель исследования — оценка медицинских и социальных факторов в системе организации помощи детям с эпилепсией в Забайкальском крае. **Материал и методы.** Проведен анализ данных анкетирования родителей 523 детей с эпилепсией и судорожными синдромами (фебрильные судороги и изолированный судорожный приступ), наблюдающихся в Краевом противозипилептическом центре (КПЭЦ) Забайкальского края.

Результаты и их обсуждение. Большинство родителей детей с эпилепсией и судорожными синдромами обращаются за помощью своевременно (79,54%), поздняя обращаемость (один год и более) составила 5,74%. В 82,2% случаев опрашиваемые полностью удовлетворены качеством оказания медицинской помощи невролога-эпилептолога КПЭЦ, по 78,17% удовлетворены стационарной и скорой медицинской помощью, 73,3% — неврологом поликлиники. Рекомендации по медикаментозному лечению, полученные на приеме, выполняют 93,43% родителей. Доступность медикаментозных препаратов для лечения эпилепсии и судорожных синдромов оценена на «хорошо» в 38,29%, «удовлетворительно» — в 24,27% и «отлично» — в 22,4% случаях. Недостаток информации о заболевании ребенка испытывают 22,56% опрашиваемых. Основным пожеланием по улучшению оказания медицинской помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами явилось бесплатное медикаментозное лечение (5,16%). **Заключение.** Медицинская помощь детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае, по мнению родителей, является удовлетворительной как в специализированном неврологическом медицинском учреждении (КПЭЦ), так и на этапах амбулаторной и стационарной медицинской помощи. В соответствии с пожеланиями родителей улучшение оказания медицинской помощи должно включать улучшение информированности родителей детей о диагностике, лечении и социальной помощи при эпилепсии и судорожных синдромах, разработку комплексной междисциплинарной системы по улучшению специализированной медицинской и социальной помощи.

Ключевые слова: эпилепсия, судорожные синдромы, дети, подростки, анкета, родители, Забайкальский край.

Для ссылки: Оценка оказания специализированной медицинской помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае / Н.А. Маруева, Н.А. Шнайдер, А.В. Шульмин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.32—38.

EVALUATION OF A SPECIALIZED MEDICAL CARE OF CHILDREN WITH EPILEPSY AND SEIZURE SYNDROMES IN TRANSBAIKAL REGION

MARUEVA NATALIA A., C. Med. Sci., candidate of a degree of the Department of medical genetics and clinical neurophysiology of V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, neurologist-epidemiologist, assistant of professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of Chita State Medical Academy, Russia, 672090, Chita, Gorky str. 39a, tel. 8-924-296-23-45, e-mail: maruevana@mail.ru

SHNAYDER NATALIA A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of medical genetics and clinical neurophysiology, Head of the Neurologic centre of epileptology, neurogenetics and brain research of University clinic of V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1, tel. 8(391) 221-24-49, e-mail: nataliashnayder@gmail.com

SHULMIN ANDREI V., D. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of public health of V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1, e-mail: andreyslumn@gmail.com

SHIRSHOV YURI A., C. Med. Sci., professor, Head of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of Chita State Medical Academy, Russia, 672090, Chita, Gorky str., 39a, tel. 8(3022) 35-43-24, e-mail: shirshov51@mail.ru

GOLTVANITSA GALINA A., C. Med. Sci., Head of the Centre antiepileptic in Transbaikal region, Regional children clinical hospital, Russia, 672000, Chita, Novobulvarnaya str., 20, tel. 8(3022) 32-57-84, e-mail: adm@kdkb75.ru

LEONTIEVA ELENA V., C. Med. Sci., neurologist-epidemiologist of the Centre antiepileptic in Transbaikal region, Regional children clinical hospital, Russia, 672000, Chita, Novobulvarnaya str., 20, tel. 8(3022) 32-57-84, e-mail: netmailLeo1371@mail.ru

KULINICH TATYANA S., deputy director on expertise of the Head office of medical and social assessment in Transbaikal region, Russia, 67203811, Chita, Kokhansky str., 11, tel. 8(3022) 28-38-88, e-mail: kultanja@mail.ru

Abstract. The aim is to evaluate medical and social factors contributing to organization of medical care for children with epilepsy in Transbaikal region. **Material and methods.** The data gathered from parents of 523 children with epilepsy and seizure syndromes (febrile seizures and isolated seizures) being treated in the Regional Antiepileptic Centre (RAEC) were analyzed. **Results and discussion.** The majority of parents (79,54%) of children with epilepsy and seizure syndromes apply for a medical care in due time; 5,74% do not apply in due time (after 1 year or more from the onset of the disease). 82,2% of the respondents are completely satisfied with the quality of medical care given by the epileptologists at the RAEC, 78,17% — by the hospital and emergency ambulance service, 73,3% — by the neurologists at the local out-patient departments. 93,43% of the parents strictly follow doctor's recommendations concerning chemotherapy. 38,29% of the respondents assess medication availability as «good», 24,27% — «satisfying», 22,4% — «excellent». 22,56% of the respondents experience the lack of information on their children's disease. 22,56% of the respondents experience the lack of information concerning the child's disease. The main suggestions for improving care for children with epilepsy and convulsive syndromes were free medical treatment (5,16%). **Conclusion.** Medical care for children with epilepsy and convulsive syndromes both at specialized neurological level and at other stages of outpatient and inpatient care in the Transbaikal region was assessed by parents as satisfactory. In accordance with the wishes of the parents improved medical care should include the increase of parent awareness of the diagnosis, treatment and social care for epilepsy and seizures, development of an integrated multi-disciplinary system to improve the health and social care system.

Key words: epilepsy, convulsive disorders, children, teens, profile, parents, Transbaikal region.

For reference: Marueva NA, Shnayder NA, Shulmin AV, Shirshov YuA, Goltvanitsa GA, Leontieva EV, Kulinich TS. Evaluation of a specialized medical care of children with epilepsy and seizure syndromes in Transbaikal region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 32—38.

Введение. Эпилепсия, определяемая как состояние с рекуррентными (двумя и более) неспровоцированными приступами, по-прежнему является наиболее распространенным неврологическим заболеванием, поражающим все возрастные группы населения [1, 2]. Заболеваемость составляет 50—70 случаев на 100 000 населения в год, распространенность — 5—10 на 1000 населения. Наиболее высока заболеваемость у детей и людей пожилого возраста [3]. В Забайкальском крае распространенность эпилепсии и судорожных синдромов (фебрильные судороги и изолированный судорожный приступ) в 2014 г. составила 5,93 на 1000 детского населения, собственно эпилепсии — 4,25 на 1000 детского населения [4]. Распространенность инвалидности среди детей с эпилепсией в Забайкальском крае в 2014 г. достигла 1,7 на 1000 детского населения.

Условно реабилитацию пациентов с эпилепсией можно разделить на 2 этапа: медикаментозную и немедикаментозную. Медикаментозная реабилитация

включает в себя назначение препаратов, соответствующих современным требованиям, предъявляемым к противоэpileптическим препаратам, с целью достижения уменьшения количества приступов, в идеале — ремиссии, а отсутствие приступов — это перспектива изменения качества жизни пациента (создание семьи, материнство, отцовство, трудоустройство и т.д.), что меняет социальный статус больного эпилепсией. В настоящее время разработаны общепринятые международные стандарты по лечению эпилепсии, которые необходимо соблюдать для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов [5, 6, 7, 8, 9]. Примерно у 65% больных удается полностью купировать приступы и у многих из них в дальнейшем можно отменить терапию. Минимум 15% больных являются абсолютно резистентными к медикаментозной терапии [10]. Немедикаментозная реабилитация больных с эпилепсией включает развитие эффективных обучающих программ, нацеленных на помощь пациентам, улучшение самооэффективности пациента, форми-

рование активных стратегий адаптации у людей с эпилепсией, профессиональную реабилитацию [11].

Преграды, препятствующие надлежащему уходу за людьми с эпилепсией, значительно отличаются во многих странах. К ним относятся: недостаточная активность системы здравоохранения, в том числе людских ресурсов; недостаточный доступ к противоэпилептическим препаратам по доступным ценам; недостаточность общих знаний; ошибочные убеждения, бедность, отсутствие расстановки приоритетов [12]. Необходимо предпринять конкретные меры с учетом местной специфики, скоординировав действия на глобальном, национальном и местном уровнях [13]. В 2015 г. Исполнительным комитетом ВОЗ была утверждена резолюция о Глобальном бремени эпилепсии, которая призывает Генеральную ассамблею ВОЗ принять комплект рекомендаций по плану действий по борьбе с эпилепсией на уровне стран [14, 15].

Одним из способов выявления и решения организационных вопросов функционирования здравоохранения для детей с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае является оценка имеющейся системы противоэпилептической службы с позиции пациентов и их родителей, что указывает на актуальность нашего исследования.

Цель исследования — оценка медицинских и социальных факторов в системе организации помощи детям с эпилепсией в Забайкальском крае.

Материал и методы. Для оценки проблемных мест организации медицинского обслуживания в Забайкальском крае детям с эпилепсией и судорожными синдромами (по мнению родителей) нами была разработана авторская анкета. Во время анкетирования опрашиваемому предлагалось ответить на 20 вопросов, ряд вопросов был поделен на подвопросы. Анкета условно поделена на 3 блока. Первый блок (вопросы 1—5) — это паспортная часть пациента. Во втором блоке (5—16) задавались вопросы, связанные с заболеванием и субъективной оценкой качества оказания медицинской помощи. В третьей части опросника изучалась информированность родителей пациента об эпилепсии. В последней части исследовалось, какие проблемы видят родители в оказании медицинской помощи детям, а также пожелания по совершенствованию медицинской помощи детям с эпилепсией.

Исследование выполнено на базе ГУЗ КДКБ г. Читы (главный врач В.В. Комаров) и Краевого противоэпилептического центра (КПЭЦ) (руководитель к.м.н. Г.А. Гольтваница). Исследование одобрено локальной этической комиссией при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол от 16.09.2010 № 15). Работа проведена совместно с коллегами из ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в рамках комплексных исследований по теме 210-16 «Эпидемиологические, генетические, нейрофизиологические аспекты заболеваний центральной, периферической, вегетативной нервной системы и превентивная медицина» (руководитель д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер), номер госрегистрации 0120.0807480.

В соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 и ст. 9 Федерального закона «О персональных данных» от 08.07.2006 № 152 было составлено «Информированное добровольное согласие пациента», которое подписывалось родителями или опекунами детей, страдающих эпилепсией, до проведения анкетирования.

Критерии включения анализируемых клинических случаев в исследование:

1) эпилепсия у детей мужского и женского пола любой национальности в возрасте до 18 лет;

2) регистрация на территории Забайкальского края;

3) верифицированный диагноз эпилепсии или судорожного синдрома (фебрильные судороги, изолированный судорожный приступ).

Критерии исключения:

1) эпилепсия у лиц в возрасте 18 лет и старше;

2) отсутствие регистрации на территории Забайкальского края;

3) отсутствие верифицированного диагноза эпилепсии или судорожного синдрома (изолированный судорожный приступ, фебрильные судороги).

Набранные данные были сформированы и обработаны при помощи программы Microsoft Office Excel 2007. Описательная статистика представлена абсолютными значениями, интенсивными и экстенсивными коэффициентами. Количественные признаки представлены в виде медианы и перцентилей [Me (P₂₅; P₇₅)]. Значимость различий определялась с помощью критериев χ^2 -квадрат и z-критерия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На основании данной анкеты было опрошено 523 родителя детей с установленным диагнозом эпилепсии или судорожными синдромами. По данным анкетирования, возраст пациентов варьировал от 2 мес до 18 лет [средний возраст составил 9,0 (6,0;12,0)], из них 50,48% дети мужского пола, 49,52% — женского пола. В г. Чите проживали 34,42% пациентов, в районах края — 65,58%. Диагноз эпилепсии был установлен в 84,9% случаев, изолированный судорожный приступ (ИСП) — в 9,75%, фебрильные судороги (ФС) — в 5,35% случаев. Инвалидами детства являлись 39,77% пациентов. Диагноз эпилепсии или судорожного синдрома чаще всего устанавливали в поликлинике (55,45%), реже — в круглосуточном детском стационаре (42,64%) и при профилактическом осмотре (1,91%). Неврологом диагноз был установлен у 26,0% детей, неврологом-эпилептологом — у 70,17%, другим специалистом — у 3,82% пациентов.

С момента появления жалоб, характерных для эпилепсии и судорожных синдромов, до обращения родителей детей в медицинское учреждение проходит определенное количество времени. В большинстве случаев (79,54%) родители обратились за помощью своевременно, в 5,74% случаев — в течение года и более от дебюта приступов (рис. 1).

Большинство пациентов (99,24%) обращались за помощью к неврологу-эпилептологу [средняя частота визитов за период наблюдения у специалиста составила 2,0 (1,0; 2,0)], менее половины

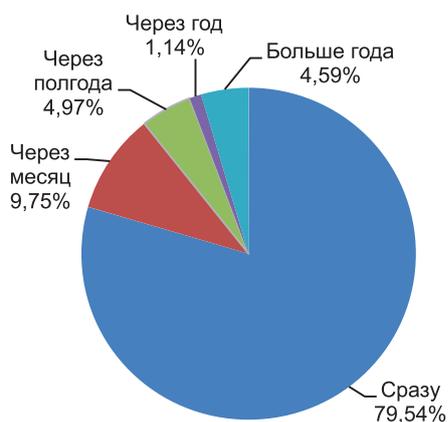


Рис. 1. Временной промежуток с момента появления эпилептических приступов и судорожных синдромов до обращения родителей в медицинское учреждение

(45,89%) — к неврологу [средняя частота визитов за период наблюдения у специалиста — 4,0 (2,0; 12,0)]. Стационарную помощь получили 37,67% детей [средняя частота госпитализаций за период течения болезни составила 2,0 (1,0; 4,0)]. За ме-

дицинской помощью в скорую помощь обратились 27,15% пациентов [средняя частота обращений за период болезни составила 2,0 (1,0; 4,0)].

Основным затруднением при получении медицинской помощи у эпилептолога, невролога и стационарной неврологической помощи родители назвали получение направления к специалисту: 6,17% — к эпилептологу, 9,58% — к неврологу, 9,65% — на госпитализацию в круглосуточный детский стационар. При получении медицинской помощи у невролога-эпилептолога в 91,33% случаев затруднений не возникало (рис. 2).

При оценке удовлетворенности родителей детей с эпилепсией и судорожными синдромами медицинской помощью выявлено, что полностью удовлетворены амбулаторной помощью эпилептолога 82,2%, невролога — 73,33%, врачей стационара — 78,17%, специалистов скорой медицинской помощи — 78,17% (рис. 3).

Основная часть родителей детей с эпилепсией и судорожными синдромами указали, что в полной мере выполняют рекомендации специалистов (рис. 4).

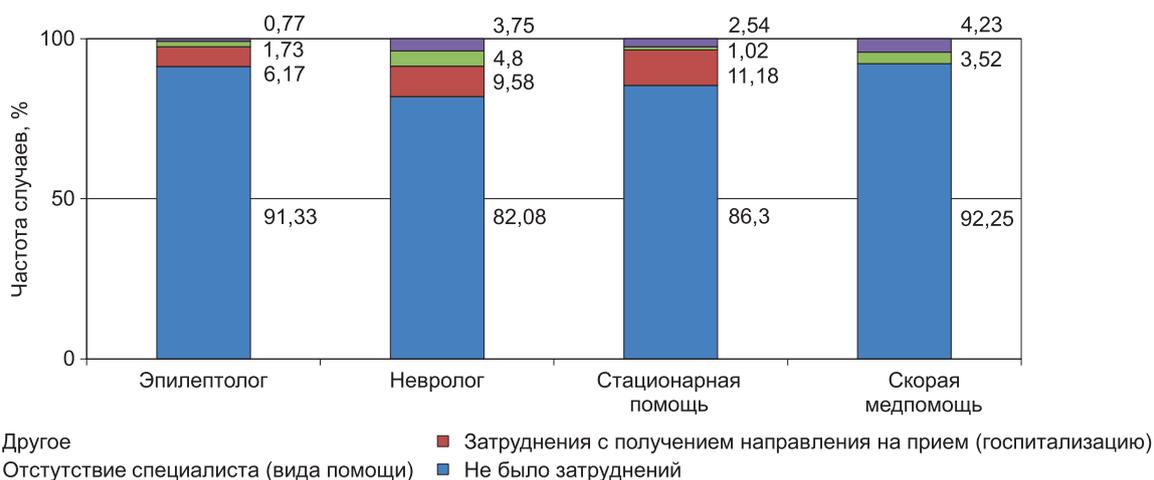


Рис. 2. Структура затруднений получения медицинской помощи детям Забайкальского края при эпилепсии и судорожных синдромах (% к числу детей, получивших названный вид медицинской помощи). Различия статистически значимы между уровнем затруднений для эпилептолога и невролога

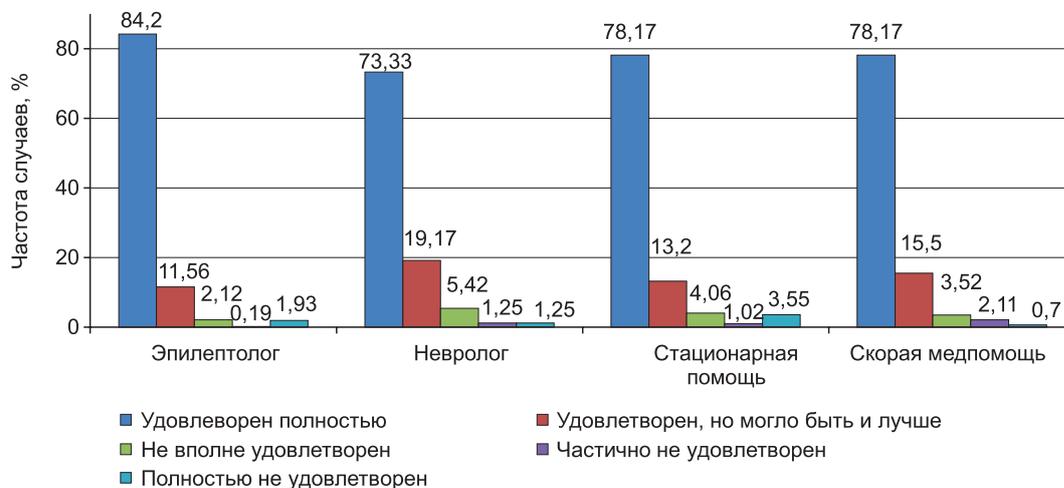


Рис. 3. Удовлетворенность медицинской помощью родителей детей с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае (% к числу детей, получивших данный вид медицинской помощи). Различия статистически значимы между уровнем удовлетворенности для эпилептолога и невролога

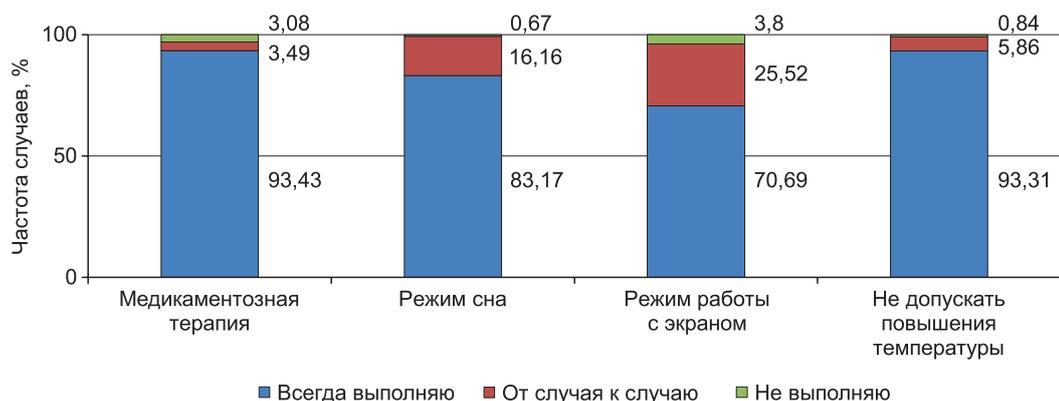


Рис. 4. Выполнение родителями рекомендаций специалистов по лечению эпилепсии и судорожных синдромов у своих детей (% к числу детей, которым дана рекомендация)

Причины невыполнения родителями рекомендаций врача по лечению и образу жизни детей с эпилепсией и судорожными синдромами

Назначения врача	N	Причина, по которой не выполняются назначения врача							
		Финансовые затруднения		Не считаю нужным		Забываю		Другая	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Медикаментозная терапия	32	9	28,13	9	28,13	3	9,38	11	34,38
Режим сна	50	—	—	9	18,00	14	28,00	27	54,00
Режим работы с экраном	85	—	—	12	14,12	35	41,18	38	44,71
Не допускать повышения температуры	16	—	—	4	25,00	1	6,25	11	68,75

Примечание. N — число детей, родители которых не выполняют рекомендации врача.

В большинстве случаев родители не указывали точно причину невыполнения рекомендаций по лечению и образу жизни их детей, страдающих эпилепсией и судорожными синдромами (таблица).

В оценке доступности медикаментозных препаратов для лечения эпилепсии и судорожных синдромов у детей (по 5-балльной шкале) принял участие 491 человек. Можно отметить, что в большинстве случаев доступность медикаментозных препаратов оценена от «удовлетворительно» до «отлично» (рис. 5).

При лечении эпилепсии у детей большинство родителей (82,03%) выполняли рекомендации, данные лечащим врачом. В 17,97% случаев родители применяли альтернативные методы лечения своего

ребенка помимо основных назначений врача: «народную медицину» (12,24%), рекомендации в Интернете (4,78%), «другое» (0,96%). Часть родителей (22,56%) указала на недостаточность информации о заболевании ребенка, из них 11,66% хотели бы знать больше о лечении эпилепсии, а 12,43% отметили недостаточность информации о льготах, предоставляемых детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Российской Федерации в целом и в Забайкальском крае в частности. В целом лишь 9,18% родителей указали на наличие проблем в оказании помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае, из них наиболее актуальными названы недоступность бесплатных лекарств (3,25%) и удаленность невролога-эпилептолога от места проживания ребенка (2,68%); реже — невозможность бесплатного обследования (0,77%), затруднения при госпитализации в стационар (0,57%) и при получении направления к неврологу-эпилептологу (0,38%). Среди других проблем указаны недоступность среды для ребенка-инвалида, включая отсутствие лифта (0,38%), наличие очередей в регистратуре поликлиник (0,38%), отсутствие реабилитационных центров для пациентов с эпилепсией (0,19%) и помощи в социальной адаптации детей с эпилепсией (0,19%). Возникновение затруднений при постановке врачом клинического диагноза и длительный подбор противосудорожных препаратов назвали «проблемой» 0,19% и 0,38% опрошенных родителей соответственно. В 10,71% случаев анкетированные высказали пожелания по улучшению оказания помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами в

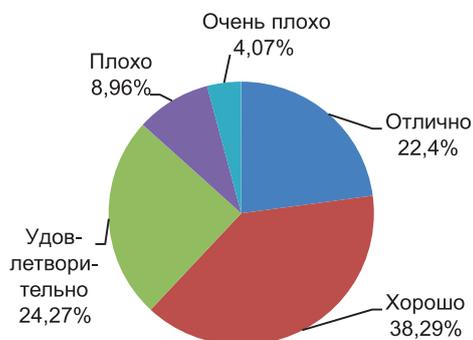


Рис. 5. Оценка доступности медикаментозных препаратов для детей с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае (по мнению родителей)

виде улучшения бесплатного лекарственного обеспечения (5,16%), организации реабилитации детей вне стационара (1,34%), увеличения штата неврологов-эпилептологов (0,96%), организации приема невролога-эпилептолога по месту проживания (0,38%) и повышения доступности специализированной амбулаторной противозепилептической помощи детям (0,38%). Реже (до 0,19% случаев) высказывались пожелания об организации своевременной медицинской помощи детям с эпилепсией, разработке эффективных лекарств для лечения эпилепсии, доступности обследования и лечения при эпилепсии, включая видеоэлектронцефалографический мониторинг (ВЭМ) в стационаре КДКБ, бесплатное магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование, доступность оперативного лечения резистентной эпилепсии, возможность консультации специалиста (невролога-эпилептолога) без направления из поликлиники по месту жительства, общую заинтересованность медицинских работников и родителей в излечении детей с эпилепсией и судорожными синдромами.

В результате проведенной оценки существующей системы оказания медицинской помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае (по мнению родителей) выявлено, что большинство родителей (79,54%) обращаются за помощью своевременно, поздняя обращаемость (один год и более после возникновения симптомов) составила лишь 5,74% случаев; чаще диагноз эпилепсии и судорожных синдромов устанавливается в поликлинике (55,45%) по месту жительства ребенка. Высокий процент постановки диагноза в круглосуточном стационаре (42,64%) может быть обусловлен обязательной в Забайкальском крае госпитализацией ребенка с впервые возникшими приступами (особенно в возрасте до 1 года). Основным специалистом, устанавливающим диагноз эпилепсии и судорожных синдромов, является невролог-эпилептолог (70,17%), реже — невролог (26,0%), что указывает на доступность консультативной помощи невролога-эпилептолога КПЭЦ для пациентов в анализируемом регионе Сибирского федерального округа. Оценка удовлетворенности родителей больных детей качеством оказания медицинской помощи свидетельствует о полной удовлетворенности помощью специалистов на различных этапах здравоохранения: невролога-эпилептолога КПЭЦ (82,2%), невролога поликлиники по месту жительства (73,33%), стационарной помощи (78,17%), а также специалистов скорой медицинской помощи (78,17%). Основной причиной неудовлетворенности при оказании медицинской помощи детям с эпилепсией явилась необходимость получения направления на прием к неврологу и неврологу-эпилептологу от врачей первичного звена здравоохранения (6,17% и 9,58% соответственно). Высокая приверженность (комплаенсность) родителей к выполнению рекомендаций лечащего врача свидетельствует о доверии к неврологам и неврологам-эпилептологам, о признании преемственности в ведении детей, страдающих эпилепсией, между медицинскими специалистами и членами семей детей с эпилепсией и судорожными синдромами.

Доступность медикаментозных препаратов для лечения эпилепсии и судорожных синдромов в большинстве случаев (38,29%) оценена родителями на «хорошо», реже — на «удовлетворительно» (24,27%) и «отлично» (22,4%). Недостаточная доступность некоторых противозепилептических препаратов может быть обусловлена происходящими переменами в экономической и социальной сферах с изменением финансирования системы здравоохранения в нашей стране в целом [8].

В 22,56% случаев родители испытывают недостаток информации об эпилепсии у ребенка, а именно о льготах (12,43%), предоставляемых детям с эпилепсией и судорожными синдромами, и о лечении заболевания (11,66%), что указывает на необходимость повышения информированности населения об эпилепсии, в том числе с привлечением средств массовой информации и разработки методических рекомендаций для родителей детей, страдающих эпилепсией и судорожными синдромами.

Выводы:

1. Система оказания медицинской помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае, по мнению родителей, является удовлетворительной как в Краевом противозепилептическом центре (82,2%), так и на других этапах медицинской помощи — стационарной и скорой медицинской помощи (по 78,17%), амбулаторной — невролог поликлиники (73,33%).

2. Система оказания медицинской помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае доступна для большинства (79,54%), поздняя обращаемость (один год и более после возникновения симптомов) составляет лишь 5,74% случаев.

3. Приверженность родителей детей с эпилепсией и эпилептическими синдромами к выполнению рекомендаций лечащего врача в Забайкальском крае является высокой (93,43%), а доступность медикаментозного лечения (противозепилептических препаратов), по мнению родителей больных детей, является удовлетворительной (84,96%).

4. Менее четверти родителей (22,56%) детей с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае испытывают недостаток информации о заболевании ребенка. Основной проблемой в системе оказания медицинской помощи родители считают невозможность бесплатного лекарственного обеспечения (3,25%).

5. Мероприятия по совершенствованию медицинской помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами в Забайкальском крае должны включать следующие направления: улучшение информированности родителей о диагностике, лечении и социальной помощи при эпилепсии и судорожных синдромах; разработку комплексной междисциплинарной системы по улучшению специализированной медицинской и социальной помощи; совершенствование системы реабилитации детей, страдающих эпилепсией и судорожными синдромами.

***Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа проведена совместно с коллегами ГБОУ ВПО «Краснояр-*

ский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в рамках комплексных исследований по теме 210–16 «Эпидемиологические, генетические, нейрофизиологические аспекты заболеваний центральной, периферической, вегетативной нервной системы и превентивная медицина» (руководитель д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер), номер гос. регистрации 0120.0807480. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis / International League Against Epilepsy (ILAE) // *Epilepsia*. — 1993. — № 34. — P.592—596.
2. Critical determinants of the epilepsy treatment gap: a cross-national analysis in resource-limited setting / A.C. Meyer, T. Dua, W.J. Boscardin [et al.] // *Epilepsia*. — 2012. — № 53. — P.2178—2185.
3. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.Н. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 688 с.
4. Эпидемиология эпилепсии и судорожных синдромов в детской популяции Забайкальского края / Н.А. Маруева, Н.А. Шнайдер, А.В. Шульмин [и др.] // *Забайкальский медицинский вестник*. — 2015. — № 2. — С.119—128.
5. Броун, Т. Эпилепсия: клиническое руководство / Т. Броун, Г. Холмс. — М.: Бином, 2006. — 288 с.
6. Карлов, В.А. Лечение эпилепсии / В.А. Карлов // *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин* / под ред. В.А. Карлова. — М.: Медицина, 2010. — С.631—659.
7. Hauser, W.A. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935—1984 / W.A. Hauser, J.F. Annegers, L.T. Kurland // *Epilepsia*. — 1993. — № 34 (3). — P.453—468.
8. Shorvon, S. Handbook of epilepsy treatment / S. Shorvon. — 3rded. — Singapore: Wiley-Blackwell, 2010. — P.75—146.
9. Global burden and need for a coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications / World Health Organization (WHO) // Resolution approved by the WHO Executive Board. — URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_R8-en.pdf Accessed February 12.2015.
10. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, Л.Ю. Глухова [и др.] // *Русский журнал детской неврологии*. — 2014. — Т. 9, № 4. — С.2—11.
11. Реабилитация пациентов с эпилепсией / Т.Т. Батышева, С.Г. Бурд, Ю.В. Рублева, О.Л. Бадалян // *V Юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии: сб. материалов конгресса* / под ред. проф. В.И. Гузевой. — СПб.: Человек и его здоровье, 2015. — С.45—46.
12. Zupans, M.N. Treatment of epilepsy in children and infants / M.N. Zupans // *Neurological Therapeutics. Principles and Practice*. — 2005. — P.65.
13. Panayiotopoulos, C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment / C.P. Panayiotopoulos. — 2nded. — London: Springer, 2010. — P.45—49.
14. Комплексная реабилитация детей с медикаментозно-резистентными инвалидирующими формами эпи-

лепсий: пособие для врачей / Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермаков, М.Ю. Дорофеева [и др.]. — М., 2004. — 48 с.

15. Потапова, О.Н. Динамика детской инвалидности в медико-демографическом аспекте / О.Н. Потапова // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2012. — № 1. — С.26—29.

REFERENCES

1. International League Against Epilepsy (ILAE). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy; Commission on Epidemiology and Prognosis. *Epilepsia*. 1993; 34: 592-596.
2. Meyer AC, Dua T, Boscardin WJ et al. Critical determinants of the epilepsy treatment gap: a cross-national analysis in resource-limited setting. *Epilepsia*. 2012; 53: 2178-2185.
3. Guseva EN, Konovalova AN, Gekt AB ed. *Neurologija; Nacional'noe rukovodstvo; Kratkoe izdanie* [Neurology; National Guidance; Brief Edition]. Moskva: Izdatel'stvo «GOJeTAR-Media» [Moscow: «GOETAR-Media» Publishing House]. 2014; 688 p.
4. Marueva NA, Shnajder NA, Shul'min AV et al. *Jepidemiologija jepilepsii i sudorozhnyh sindromov v detskoj populjacii Zabajkal'skogo kraja* [The epidemiology of epilepsy and seizures in the pediatric population of Trans-Baikal Region]. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik* [Zabaykalsky Medical Journal]. 2015; 2: 119-128.
5. Broun T, Holms G. *Jepilepsija: klinicheskoe rukovodstvo* [Epilepsy: clinical manual]. M: Izdatel'stvo «Binom» [Moscow "Binom" Publishing House]. 2006; 288 p.
6. Karlov VA ed. *Lechenie jepilepsii v knige "Jepilepsija u detej i vzroslyh zhenshhin i muzhchin"* [Epilepsy treatment. In: Epilepsy in children and adult female and male patients]. Moskva: Izdatel'stvo «Medicina» [Moscow: "Medicine" Publishing House]. 2010; 631-659.
7. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993; 34 (3): 453-468.
8. Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment*, 3rded. Singapore: Wiley-Blackwell. 2010; 75-146.
9. World Health Organization (WHO). Global burden and need for a coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. Resolution approved by the WHO Executive Board, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_R8-en.pdf Accessed February 12.2015.
10. Muhin KJu, Pylaeva OA, Gluhova LJu, Mironov MB, Bobylova MJu. *Osnovnye principy lechenija jepilepsii; algoritm vybora antijepilepticheskikh preparatov* [Basic principles of epilepsy treatment; algorithm of anti-epileptic drugs selection]. *Russkij zhurnal detskoj neurologii* [Russian Journal of Child Neurology]. 2014; 9 (4): 2-11.
11. Batysheva TT, Burd SG, Rubleva JuV, Badaljan OL. *Reabilitacija pacientov s jepilepsiej* [Rehabilitation of the patients with epilepsy]. SPb: Izdatel'stvo «Chelovek i ego zdorov'e» [St. Petersburg: "Human Health" Publishing House]. 2015; 45-46.
12. Zupans MN. *Treatment of epilepsy in children and infants*. Neurological Therapeutics: Principles and Practice. 2005; 65.
13. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*, 2nded. London: Springer. 2010; 45-49.
14. Belousova ED, Ermakov AJu, Dorofeeva MJu, Krapivkin AI, Malinovskaja ON, Harlamov DA. *Kompleksnaja reabilitacija detej s medikamentozno-rezistentnymi invalidizirujushhimi formami jepilepsij: posobie dlja vrachej* [Complex rehabilitation of children with drug resistant epilepsy: doctors' reference book]. Moskva [Moscow]. 2004; 48 p.
15. Potapova ON. *Dinamika detskoj invalidnosti v mediko-demograficheskom aspekte* [Dynamics of childhood disability in the medical-demographic aspect]. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii* [Health Care of the Russian Federation]. 2012; 1: 26-29.

ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭКСТИРПАЦИИ ПИЩЕВОДА С ОДНОМОМЕНТНОЙ ГАСТРОПЛАСТИКОЙ

НИЗАМХОДЖАЕВ ЗАЙНИДДИН МАХАМАТОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения хирургии пищевода и желудка АО «РСЦХ им. акад. В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Фархадская, 10, тел. +998-90-348-64-57, e-mail: docligay73@rambler.ru

ЛИГАЙ РУСЛАН ЕФИМОВИЧ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии пищевода и желудка АО «РСЦХ им. акад. В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Фархадская, 10, тел. +998-90-348-64-57, e-mail: docligay73@rambler.ru

ШАГАЗАТОВ ДОНИЯР БАХТИЯРОВИЧ, канд. мед. наук, врач-ординатор АО «РСЦХ им. акад. В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Фархадская, 10, тел. +998-71-277-26-80

ЦОЙ АЛЕКСЕЙ ОЛЕГОВИЧ, младший научный сотрудник отделения хирургии пищевода и желудка АО «РСЦХ им. акад. В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Фархадская, 10, тел. +998-90-348-64-57, e-mail: alexey_tsoy@mail.ru

ХАДЖИБАЕВ ЖАМШИД АБДУАЗИМОВИЧ, младший научный сотрудник отделения хирургии пищевода и желудка АО «РСЦХ им. акад. В. Вахидова», Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Фархадская, 10, тел. +998-90-348-64-57

НИГМАТУЛЛИН ЭЛЬНАР ИЛЬДАРОВИЧ, резидент магистратуры Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, Ташкент, тел. +998-90-372-24-77, e-mail: etoyaek@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить характер, частоту и причины развития специфических осложнений после экстирпации пищевода. **Материал и методы.** Отделение хирургии пищевода и желудка АО «РСЦХ им. акад. В. Вахидова» располагает опытом лечения 234 больных с различными заболеваниями пищевода, которым выполнена экстирпация пищевода в период с 1991 по 2015 г. Всем пациентам произведена субтотальная экстирпация пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой с формированием внеполостного анастомоза на шее. В зависимости от использования усовершенствованных технических аспектов формирования трансплантата из желудка больные были распределены на 2 группы. Контрольная группа (КГ) — 79 пациентов, находившихся в отделении с 1991 по 2000 г., у них использован традиционный метод формирования гастротрансплантата. Основную группу (ОГ) составили 155 пациентов, оперированные с 2001 по 2015 г., у них использован запатентованный усовершенствованный метод формирования трансплантата из желудка. **Результаты и их обсуждение.** Изучены основные группы послеоперационных осложнений после экстирпации пищевода. В сравнительном аспекте изучена частота специфических осложнений в контрольной и основной группах после внедрения усовершенствованной методики формирования гастротрансплантата. **Заключение.** Все послеоперационные осложнения после реконструктивно-восстановительных операций на пищеводе целесообразно объединить в несколько групп: специфические, бронхолегочные, гнойно-воспалительные, сердечно-сосудистые, тромбоземболические, кровотечения и пр. Благодаря внедрению усовершенствованной методики формирования трансплантата удалось снизить частоту специфических осложнений.

Ключевые слова: пищевод, экстирпация пищевода, послеоперационные осложнения, специфические осложнения, некроз трансплантата, недостаточность пищеводного анастомоза.

Для ссылки: Особенности специфических послеоперационных осложнений экстирпации пищевода с одномоментной гастропластикой / З.М. Низамходжаев, Р.Е. Лигай, Д.Б. Шагазатов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.39—44.

THE FEATURES OF SPECIFIC POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER THE EXTIRPATION OF ESOPHAGUS WITH ONE-STAGE GASTROPLASTY

NIZAMKHODZHAEV ZAYNIDDIN M., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of esophagus and stomach surgery of acad. V. Vahidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-348-64-57, e-mail: docligay73@rambler.ru

LIGAY RUSLAN E., C. Med. Sci., senior research worker of the Department of esophagus and stomach surgery, of acad. V. Vahidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-348-64-57, e-mail: docligay73@rambler.ru

SHAGAZATOV DANIYAR B., C. Med. Sci., resident physician of acad. V. Vahidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-71-277-26-80

TSOY ALEKSEY O., junior research worker of the Department of esophagus and stomach surgery of acad. V. Vahidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-348-64-57, e-mail: alexey_tsoy@mail.ru

KHADZHIBAEV ZHAMSHID A., junior research worker of the Department of esophagus and stomach surgery of acad. V. Vahidov RSCS, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-348-64-57

NIGMATULLIN ELNAR I., magistracy of Tashkent Medical Academy, Uzbekistan, Tashkent, tel. +998-90-372-24-77, e-mail: etoyaek@mail.ru

Abstract. The aim was to study character, frequency and causes of specific complications after esophagus extirpation. **Material and methods.** Department of esophagus and stomach surgery of acad. V. Vahidov RSCS has an experience in treatment of 234 patients who underwent extirpation of the esophagus between 1991 and 2015. All patients had undergone subtotal extirpation of the esophagus with one-stage esophagogastroplasty with formation of out-cavity

neck anastomosis. Depending on the use of improved technical aspects of formation of the graft from the stomach, patients were divided into 2 groups. Control group (CG) consisted of 79 patients who underwent traditional method of stomach transplant forming in years 1991—2000. The main group (MG) consisted of 155 patients who had surgery in years 2001—2015 using patented improved method of stomach transplant forming. **Results and discussion.** We studied postoperative complications after esophageal extirpation in the MG. Comparative analysis of the frequency of specific complications in CG and MG was performed. **Conclusion.** All postoperative complications were combined into several groups: specific, bronchopulmonary, purulent-inflammatory, cardiovascular, thromboembolic, bleeding and others. Introduction of improved method of transplant forming reduced the incidence of specific complications.

Key words: esophagus, extirpation of esophagus, postoperative complications, specific complications, graft necrosis, insufficient esophageal anastomosis.

For reference: Nizamkhodjaev ZM, Ligay RE, Shagazatov DB, Tsoy AO, Khadjibaev JA, Nigmatullin EI. The features of specific postoperative complications after the extirpation of esophagus with one-stage gastropasty. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 39—44.

Актуальность проблемы. Реконструктивно-восстановительная хирургия пищевода продолжает оставаться одним из наиболее сложных направлений в гастроэнтерологии, причем наиболее значимые успехи были достигнуты в последние два десятилетия, что обусловлено внедрением новых технологий, совершенствованием методов диагностики, а также несомненными успехами анестезиологии и реаниматологии, позволившие выполнять сложнейшие вмешательства на пищеводе.

Наиболее распространенным вмешательством в хирургии рака пищевода и его доброкачественных сужений является субтотальная экстирпация пищевода (ЭП) с гастрозоэзофагопластикой, так как благодаря своим пластичным качествам и особенностям кровоснабжения желудок считается оптимальным органом для формирования трансплантата.

Увеличение количества выполняемых вмешательств на пищеводе привело к неизбежному росту различных послеоперационных осложнений, достигающих 55%, среди которых самыми частыми остаются бронхолегочные. Однако наиболее грозными являются так называемые специфические осложнения, к которым относятся некроз трансплантата и недостаточность пищеводной артерии (ПА), от частоты развития которых напрямую зависит уровень летальности, которая колеблется от 5 до 25%.

Цель исследования — изучить характер, частоту и причины развития специфических осложнений после экстирпации пищевода.

Материал и методы. Отделение хирургии пищевода и желудка АО «РСЦХ им. акад. В. Вахидова» располагает опытом лечения 234 больных с различными заболеваниями пищевода, которым выполнена экстирпация пищевода в период с 1991 по 2015 г. Всем пациентам произведена субтотальная экстирпация пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой с формированием внеполостного

анастомоза на шее. В зависимости от использования усовершенствованных технических аспектов формирования трансплантата из желудка больные были распределены на 2 группы.

Контрольная группа (КГ) — 79 пациентов, находившихся в отделении с 1991 по 2000 г., у них использован традиционный метод формирования гастротрансплантата. Основную группу (ОГ) составили 155 пациентов, оперированные с 2001 по 2015 г., у них использован запатентованный усовершенствованный метод формирования трансплантата из желудка. Распределение больных по характеру патологии пищевода и группам представлено в *табл. 1*, при этом группы сравнения по полу, возрасту, а также по характеру патологии являются репрезентативными ($p > 0,05$).

Суть предлагаемой методики формирования трансплантата (*рисунок*) заключается в сохранении двух питающих сосудов: правой желудочно-сальниковой и правой желудочной артерии для улучшения кровоснабжения, при этом также сохраняется антральный отдел желудка, служащий резервуаром, который обеспечивает порционно-ритмичный тип эвакуации.

Предлагаемый способ выполняется следующим образом: производится мобилизация желудка по обеим кривизмам с сохранением питающих правой желудочной и правой желудочно-сальниковой артерий, желудок рассекается со стороны малой кривизмы на расстоянии 7 см от привратника, при этом сохраняется анатомическая целостность антрального отдела. Поэтапно создается гастротрансплантат в виде изоперистальтической трубки из большой кривизмы с использованием прецизионной техники при ушивании малой кривизмы: раздельное аппаратное сшивание слизисто-подслизистого слоя и ручные узловые перитонизирующие швы на серозно-мышечном слое желудка,

Таблица 1

Распределение по характеру патологии пищевода и группам

Характер патологии пищевода	Контрольная группа		Основная группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Опухоли пищевода	75	97,4	129	82,2	204	87,2
Ахалазия кардии III—IV стадий	3	1,3	15	10,8	18	7,7
Постожоговые рубцовые стриктуры	—	—	6	3,8	6	2,6
Стенозирующий рефлюкс-эзофагит	1	1,3	5	3,2	6	2,6
Всего	79		155		234	100

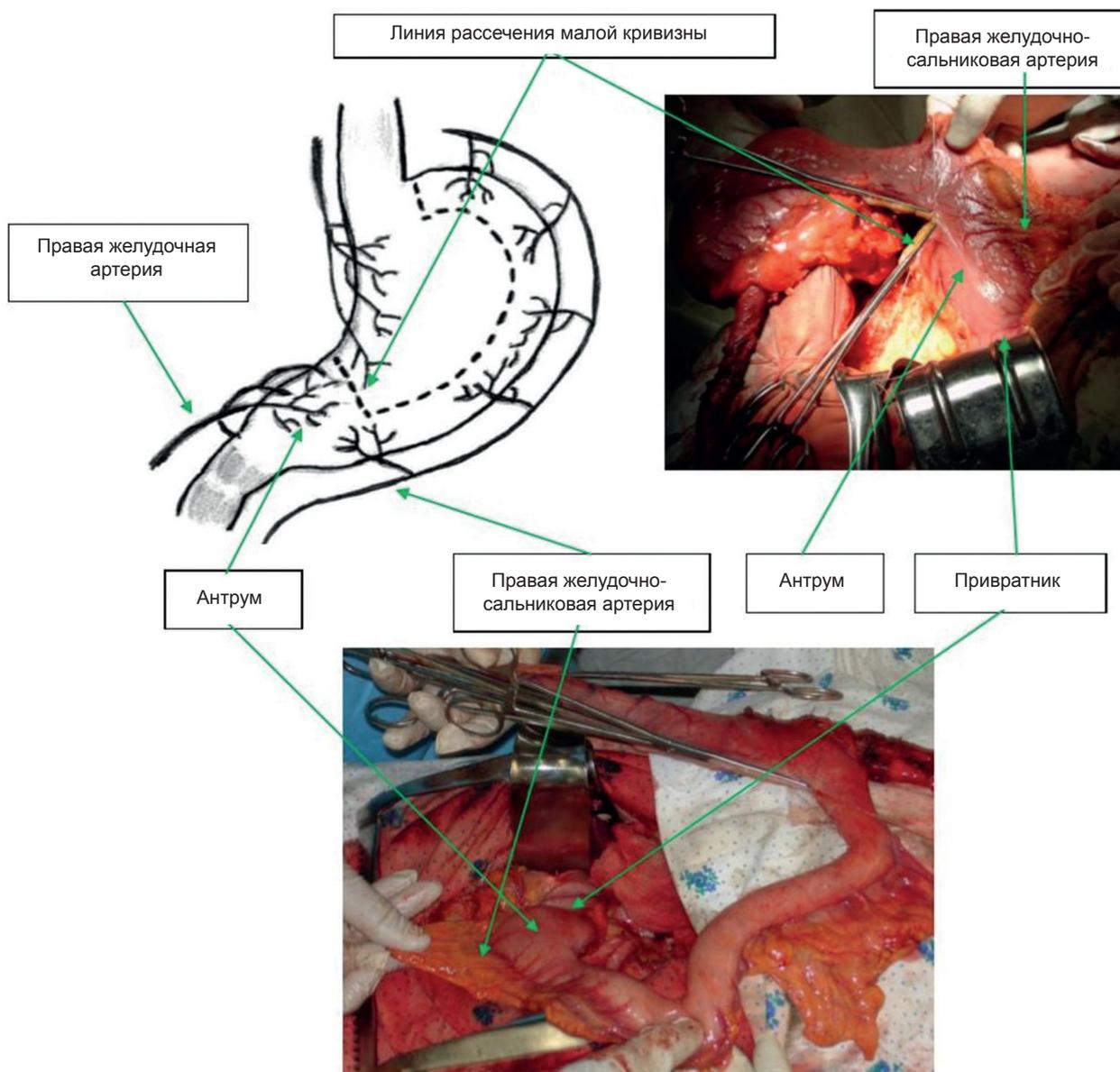


Схема формирования гастротрансплантата

благодаря чему удается удлинить трансплантат на 7—10 см, так как не происходит его деформация. Сохраненный антрум обеспечивает не только резервуарную функцию, но и порционно-ритмичный тип эвакуации из трансплантата, что подтверждено рентгенологическим и радиоизотопным исследованиями. Проксимальная часть трансплантата формируется шире (не менее 4 см) для создания более благоприятных условий внутриорганного кровообращения именно той части трубки, где будет формироваться соустье.

Таким образом, благодаря предложенному способу формирования трансплантата создается желудочная трубка необходимой длины для формирования внеполостных пищеводных анастомозов на шее, а его дистальная часть (сохраненный антрум) выполняет роль резервуара.

На данную операцию получен патент № IAP 03872 от 12.02.2009 «Новый способ формирования гастротрансплантата при эзофагопластике»

на изобретение от Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.

Результаты и их обсуждение. Вопросы послеоперационных осложнений являются одними из ключевых в успехе любого хирургического вмешательства, в том числе и при операциях на пищеводе, которые имеют свои особенности, обусловленные самой патологией и сложностью анатомо-топографического расположения пищевода, а также чрезвычайной травматичностью и длительностью пластики пищевода. В связи с этим считаем необходимым выделить основные факторы:

1. Исходное тяжелое состояние.
2. Высокая частота клинически значимой сопутствующей патологии.
3. Длительность хирургического вмешательства.
4. Травматичность хирургического вмешательства.
5. Выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

6. Возможность развития различных послеоперационных осложнений.

Все послеоперационные осложнения нами объединены в несколько основных групп:

1. Специфические осложнения.
2. Бронхолегочные осложнения.
3. Гнойно-воспалительные осложнения в большинстве случаев являются следствием специфических осложнений. К ним относятся нагноение раны, а также гнойный медиастинит и эмпиема плевры.
4. Сердечно-сосудистые осложнения нередко являются причиной неудовлетворительных результатов реконструктивно-восстановительных операций на пищеводе.

5. Тромбоэмболические осложнения в хирургии пищевода также являются частой причиной неудовлетворительных результатов и летальных исходов. Возникновению данных осложнений способствуют наличие онкологической патологии, высокая травматичность и ограничение подвижности пациентов в послеоперационном периоде.

6. Кровотечение возможно при любой операции, однако в хирургии пищевода оно имеет свои отличия. Кровотечение может развиваться в первые сутки после операции за счет соскальзывания лигатур, а также в более поздние сроки и чаще всего связано с гнойным медиастинитом на фоне аррозии сосудов в средостении или околопищеводной клетчатке на шее. В данном случае кровотечение является прямым следствием специфических и гнойно-воспалительных осложнений.

7. Прочие осложнения. В данную условную группу объединены другие осложнения органов и систем, которые встречаются значительно реже, однако некоторые из них также являются как причинами неудовлетворительных результатов, так и летальных исходов.

Сравнительный анализ показал, что в основной группе (ОГ) пациентов без послеоперационных осложнений было достоверно ($p < 0,0000001$) больше (85; 54,8%), чем в контрольной группе (КГ) (10; 12,6%). Соответственно количеству пациентов с послеоперационными осложнениями достоверно снизилось с 87,4% в КГ до 45,2% в ОГ (табл. 2).

Бронхолегочные осложнения развились у 109 (46,6%) пациентов, специфические — у 60 (25,6%), гнойно-воспалительные — у 43 (18,4%), сердечно-сосудистые — у 24 (10,3%), тромбоэмболические — у 13 (5,6%), кровотечение — у 7 (2,9%) и у 14 (5,9%) пациентов отмечены прочие осложнения. В табл. 3 представлен сравнительный анализ их развития в контрольной и основной группах, показывающий достоверное ($p = 0,1488$) снижение частоты всех осложнений в ОГ.

В данном исследовании мы остановимся на специфических осложнениях, непосредственно связанных с техникой экстирпации пищевода. К ним относятся тотальный или концевой некроз гастротрансплантата, недостаточность пищеводных анастомозов, а также недостаточность швов желудочного трансплантата. Отличительной особенностью данных осложнений является, в подавляющем числе случаев, что они возникают в первые 7 дней после операции, т.е. в раннем послеоперационном периоде и нередко являются причинами неудовлетворительных результатов операции. Нами проведен структурный анализ специфических осложнений после 234 эзофагопластик в сравниваемых группах в зависимости от патологии (табл. 4).

Анализ частоты специфических осложнений показал их достоверное снижение ($\chi^2 = 0,5513$; $df = 3$; $p = 0,9075$) в основной группе до 11,6% по сравнению с контрольной группой — 43%. Наибольшее число специфических осложнений закономерно было в

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений

Развитие послеоперационных осложнений	Контрольная группа		Основная группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без осложнений	10	12,6	85	54,8	95	40,6
С осложнениями	69	87,4	70	45,2	139	59,4
Всего	79		155		234	100
$\chi^2 = 38,61$; $p < 0,0000001$						

Таблица 3

Сравнительный анализ характера послеоперационных осложнений

Характер послеоперационных осложнений	КГ (n=79)		ОГ (n=155)		Всего (n=234)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Специфические осложнения	38	48	22	14,2	60	25,6
Бронхолегочные осложнения	54	68,3	55	35,5	109	46,6
Гнойно-воспалительные осложнения	31	39,2	12	7,7	43	18,4
Тромбоэмболические осложнения	6	7,6	7	4,5	13	5,6
Сердечно-сосудистые осложнения	14	17,7	10	6,5	24	10,3
Кровотечение	5	6,3	2	1,3	7	2,9
Прочие осложнения	7	8,9	7	4,5	14	5,9
$\chi^2 = 9,471$; $df = 6$; $p = 0,1488$						

Структурный анализ специфических послеоперационных осложнений

Характер специфических осложнений	Опухоли пищевода (n=204)		Ахалазия (n=18)		ПРСП (n=6)		СРЭ (n=6)		Всего (n=234)	
	КГ, n=75	ОГ, n=129	КГ, n=3	ОГ, n=15	КГ, n=0	ОГ, n=6	КГ, n=1	ОГ, n=5	КГ, n=79	ОГ, n=155
Недостаточность ЭГА	27 (36%)	14 (10,8%)	1 (33,3%)	1 (6,7%)	0	0	1 (100%)	1 (20%)	29 (36,7%)	16 (10,3%)
Тотальный некроз трансплантата	1 (1,3%)	—	—	—	—	—	—	—	1 (1,3%)	—
Концевой некроз трансплантата	2 (2,6%)	1 (0,8%)	—	—	—	—	—	—	2 (2,5%)	1 (0,6%)
Недостаточность швов трансплантата	2 (2,6%)	1 (0,8%)	—	—	—	—	—	—	2 (2,5%)	1 (0,6%)
Всего	32 (42,7%)	16 (12,4%)	1 (33,3%)	1 (6,7%)	—	—	1 (100%)	1 (20%)	34 (43%)	18 (11,6%)
	$\chi^2=0,5122; df=3; p=0,9162$								$\chi^2=0,5513; df=3; p=0,9075$	

группе больных с опухолями пищевода (n=204), в связи с чем проведен сравнительный анализ у данных пациентов. При этом установлено, что в основной группе число специфических осложнений достоверно ($\chi^2=0,5122; df=3; p=0,9162$) уменьшилось с 42,7 до 12,4%.

Также проведен подробный сравнительный анализ структуры специфических осложнений в КГ и ОГ. Благодаря внедрению в клиническую практику усовершенствованной методики формирования трансплантата удалось снизить число несостоятельности пищевода анастомоза с 36,7 до 10,3%, тотального некроза гастротрансплантата — с 1,3% до 0, концевого некроза гастротрансплантата — с 2,5 до 0,6%, недостаточности швов гастротрансплантата — с 2,5 до 0,6%.

После перенесенных 234 экстирпаций пищевода летальный исход наступил у 26 (11,1%) больных, все пациенты были с опухолями пищевода. Сравнительный анализ частоты летальных исходов (табл. 5) в КГ и ОГ показал достоверное ($\chi^2=5,277; p=0,02161$) снижение фатальных результатов с 17,7 до 7,7%. Структурный анализ причин летальности показал, что в КГ основной причиной явились гнойно-септические осложнения на фоне специфических у 7 (50%) пациентов. В основной группе благодаря усовершенствованию техники операции летальный исход, обусловленный данными причинами, достоверно ($\chi^2=4,607; p=0,03184$) снизился до 33,3% (n=4).

Выводы:

1. Экстирпация пищевода с одномоментной гастропластикой является наиболее сложным и травматичным вмешательством среди остальных реконструктивно-восстановительных операций на пищеводе.

2. Все послеоперационные осложнения после реконструктивно-восстановительных операций на пищеводе целесообразно объединять в несколько групп: специфические, бронхолегочные, гнойно-воспалительные, сердечно-сосудистые, тромбоземболические, кровотечения и пр.

3. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями являются бронхолегочные.

4. Гнойно-воспалительные осложнения, которые являются следствием специфических осложнений, наиболее опасны в плане развития летальных исходов.

5. Благодаря внедрению усовершенствованной методики формирования трансплантата удалось снизить частоту специфических осложнений с 43 до 11,6%, а также частоту летальности — с 17,7 до 7,7%.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в

Таблица 5

Сравнительный анализ причин летальных исходов и групп осложнений

Причины летальных исходов	КГ (n=79)		ОГ (n=155)		Достоверность
	абс.	%	абс.	%	
Повреждение трахеи и бронха	1	7,1	—	—	—
Острая печеночная недостаточность	—	—	1	8,3	—
Гнойно-септические осложнения на фоне специфических осложнений	7	50	4	33,3	$\chi^2=4,607; p=0,03184$
Сердечно-сосудистые и тромбоземболические осложнения	3	21,4	6	50	$\chi^2=0,0008; p=0,98$
Бронхолегочные осложнения	3	21,4	1	8,3	$\chi^2=3,095; p=0,07855$
Всего	14	17,7	12	7,7	$\chi^2=5,277; p=0,02161$

разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещако, Р.И. Поздние осложнения субтотальной и тотальной эзофагопластики и методы их устранения / Р.И. Верещако // Клинические исследования. — 2010. — № 4. — С.121—125.
2. Давыдов, М.И. Хирургическое лечение больных раком грудного отдела пищевода / М.И. Давыдов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — № 3. — С.75—79.
3. Давыдов, М.И. Рак пищевода / М.И. Давыдов, И.С. Стилиди. — М.: Практическая медицина, 2007. — 392 с.
4. Кротов, Н.Ф. Выбор метода оперативного вмешательства при раке пищевода / Н.Ф. Кротов, А.Э. Расулов // Конгресс онкологов Узбекистана. Ташкент. — 2015. — № 3. — С.7—8.
5. Мирошников, Б.И. Эзофагопластика при «ущербном» желудке или его отсутствии / Б.И. Мирошников, Н.В. Ананьев // Вестник хирургии. — 2004. — № 2. — С.24—28.
6. Черноусов, Ф.А. Осложнения стентирования у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями пищевода / Ф.А. Черноусов, Э.А. Годжелло, М.В. Хрусталева // Endo Хирургия: сб. тез. XI съезда хирургов России. — М., 2010. — С.15—18.
7. Kimura, Y. Minimally invasive total pharyng-laryngoesophagectomy and reconstruction with gastric tube: report of three cases / Y. Kimura, M. Morita, H. Saeki // Fukuoka Igaku Zasshi. — 2013. — № 104 (11). — P.442—448.
8. Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis after Esophagectomy: Respiratory Complications and Role of Nerve Reconstruction / K. Koyanagi, H. Igaki, J. Iwabu [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. — 2015. — Vol. 237 (1). — P.1—8.
9. Li, B. Factors Affecting Hospital Mortality in Patients with Esophagogastric Anastomotic Leak: A Retrospective Study / B. Li, J. Xiang // World J. Surg. — 2015. — № 4. — P.176—182.

REFERENCES

1. Vereshhako R.I. Pozdnie oslozhneniya subtotal'noj i total'noj jezofagoplastiki i metody ih ustraneniya [Late complications of subtotal and total esophagoplasty and troubleshooting]. Klinicheskie issledovaniya [Clinical researches]. 2010; 4: 21—125.
2. Davydov M.I. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh rakom grudnogo otdela pishhevoda [Surgical treatment of patients with thoracic esophageal cancer]. Vestnik RONC imeni NN Blohina RAMN [Bulletin of the RCRC by NN Blokhin]. 2010; 3: 75—79.
3. Davydov M.I., Stilidi I.S. Rak pishhevoda [Cancer of the esophagus]. Moskva: Izdatel'stvo «Prakticheskaja Medicina» [Moscow: Publishing House "Practical Medicine"]. 2007: 392 p.
4. Krotov N.F. Vybora metoda operativnogo vmeshatel'stva pri rake pishhevoda [The choice of method of surgery for esophagus cancer]. Kongress onkologov Uzbekistana [Congress of Oncologists of Uzbekistan]. Tashkent. 2015; 3: 7—8.
5. Miroshnikov B.I. Jezofagoplastika pri «ushherbnom» zheludke ili ego otsutstvii [Esophagoplasty with «flawed» stomach or lack]. Vestnik hirurgii [Bulletin of surgery]. 2004; 2: 24—28.
6. Chernousov F.A. Oslozhneniya stentirovaniya u bol'nyh s dobrokachestvennymi i zlokachestvennymi zabolovanijami pishhevoda [Complications of stenting in patients with benign and malignant diseases of the esophagus]. Endo Hirurgija: XI sezd hirurov Rossii [Endo Surgery: XI Congress of Russian surgeons]. Sbornik tezisov [Abstracts]. 2010; 15—18.
7. Kimura Y, Morita M, Saeki H. Minimally invasive total pharyng-laryngoesophagectomy and reconstruction with gastric tube: report of three cases. Fukuoka Igaku Zasshi. 2013; 104 (11): 442—448.
8. Koyanagi K, Igaki H, Iwabu J, Ochiai H, Tachimori Y. Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis after Esophagectomy: Respiratory Complications and Role of Nerve Reconstruction. Tohoku J Exp Med. 2015; 237 (1): 1—8.
9. Li B, Xiang J. Factors Affecting Hospital Mortality in Patients with Esophagogastric Anastomotic Leak: A Retrospective Study. World J Surg. 2015; 4: 176—182.

© Л.Б. Постникова, А.Л. Гудим, М.В. Болдина, Л.А. Коротаева, А.М. Абанин, 2016

УДК 616.24-002.282(470.341-25)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).44-51

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ НИЖНЕГО НОВГОРОДА

ПОСТНИКОВА ЛАРИСА БОРИСОВНА, докт. мед. наук, доцент, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области, руководитель Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ НО «Городская больница № 28», Россия, 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7, e-mail: plbreath@mail.ru

ГУДИМ АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская больница № 28», Россия, 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7, e-mail: Andr6665@mail.ru

БОЛДИНА МАРИНА ВИКТОРОВНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии, врач-пульмонолог Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ НО «Городская больница № 28», Россия, 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7, e-mail: mari.boldina@mail.ru

КОРОТАЕВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, врач-пульмонолог Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ НО «Городская больница № 28», Россия, 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7, e-mail: lyudmilakorotaeva@yandex.ru

АБАНИН АЛЕКСЕЙ МИХАЙЛОВИЧ, канд. мед. наук, доцент, докторант кафедры общественного здоровья и здравоохранения Нижегородской государственной медицинской академии, Россия, 603035, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1, e-mail: abanin.am1@gmail.com

Реферат. Цель исследования — изучить особенности клинического течения саркоидоза органов дыхания, оценить диагностический и терапевтический потенциал в условиях Городского пульмонологического консультативного центра (ГПКЦ) г. Нижнего Новгорода. **Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 121 пациента с саркоидозом органов дыхания, наблюдавшихся в ГПКЦ с 2007 по 2015 г.

Результаты и их обсуждение. С 2011 г. число пациентов с саркоидозом органов дыхания, направленных в ГПКЦ, увеличилось более чем в 2,5 раза. Среди больных саркоидозом преобладали женщины (73,5%). Возраст больных варьировал от 16 до 71 года. Средний возраст составил (42,4±14,2) года. Большинство женщин с саркоидозом составили группу старше 40 лет (68,5%), мужчины были более молодого возраста — 16—40 лет (78,2%) ($p < 0,001$). По результатам лучевой диагностики в большинстве случаев регистрировалась II стадия саркоидоза (77,7%), в 18,2% случаев установлена I стадия, 3,3% имели III стадию заболевания и 0,8% — IV стадию. Гистологически подтвержденный саркоидоз органов дыхания имели 46 (38%) пациентов. Дебют заболевания с острой формой саркоидоза отмечен у 4 (3,3%) пациентов. Частота наиболее значимых клинических проявлений саркоидоза (кашель — 83%, слабость — 46,6%, одышка — 35,2%) не зависела от пола больных и стадии болезни ($p < 0,05$). Почти у каждого пятого пациента (19,1%) отмечались внелегочные проявления саркоидоза, из которых чаще определялись поражения кожи (60,8%) и периферических лимфатических узлов (21,7%). Медикаментозную терапию получали 76,3% пациентов с саркоидозом органов дыхания, из них 29% нуждались в стероидной терапии. **Заключение.** Анализ распространенности саркоидоза, структуры пациентов, клинических проявлений, алгоритма диагностики саркоидоза свидетельствуют о повышении внимания к проблеме саркоидоза и оптимизации оказания помощи данной категории больных в Нижегородской области.

Ключевые слова: саркоидоз, диагностика, рентгенологическая стадия, лечение.

Для ссылки: Клинические проявления, аспекты диагностики и лечения саркоидоза легких в условиях Нижнего Новгорода / Л.Б. Постникова, А.Л. Гудим, М.В. Болдина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С. 44—51.

CLINICAL MANIFESTATIONS AND THE ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF LUNG SARCOIDOSIS IN NIZHNY NOVGOROD

POSTNIKOVA LARISA B., D. Med. Sci., associate professor, Head supernumerary pulmonologist of Nizhny Novgorod region, Head of Municipal pulmonology advisory center of City Hospital № 28, Russia, 603035, Nizhny Novgorod, Chaadaev str., 7, e-mail: plbreath@mail.ru

GUDIM ANDREY L., general practitioner of City Hospital № 28, Russia, 603035, Nizhny Novgorod, Chaadaev str., 7, e-mail: Andr6665@mail.ru

BOLDINA MARINA V., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Nizhny Novgorod State Medical Academy, pulmonologist of Municipal pulmonology advisory center of City Hospital № 28, Russia, 603035, Nizhny Novgorod, Chaadaev str., 7, e-mail: mari.boldina@mail.ru

KOROTAeva LYUDMILA A., pulmonologist of Municipal pulmonology advisory center of City Hospital № 28, Russia, 603035, Nizhny Novgorod, Chaadaev str., 7, e-mail: lyudmilakorotaeva@yandex.ru

ABANIN ALEXEY M., C. Med. Sci., associate professor of the Department of public health and health care of Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1, e-mail: abanin.am1@gmail.com

Abstract. Aim — to study clinical features of sarcoidosis, to evaluate the diagnostic and therapeutic resources of Nizhny Novgorod Pulmonary Consulting Centre (Centre). **Material and methods.** Hospital records of 121 patients with sarcoidosis followed-up in the Centre between 2007 and 2015 were analyzed retrospectively. **Results and discussion.** The number of patients with sarcoidosis increased more than 2,5 times since 2011. Women prevailed among the patients with sarcoidosis — 73,5%. The age of patients ranged from 16 to 71 years. The mean age was (42,4±14,2) years. Most women with sarcoidosis were older than 40 years (68,5%), men were younger — 16—40 years (78,2%) ($p < 0,001$). Chest X-ray stage I observed in 18,2% patients, stage II — in most patients (77,7%), stage III had 3,3% and IV had 0,7% of patients. 46 (38%) patients had histological verification of sarcoidosis. Lofgren's or Heerfordt's syndromes were revealed in 3,3%. The most frequent symptoms were cough — 83,0%, fatigue — 46,6%, shortness of breath — 35,2%. The frequency of symptoms did not depend on sex of the patients or on the stage of sarcoidosis ($p < 0,05$). Almost every fifth patient (19,1%) had extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. 60,8% of the patients had skin lesions whereas enlarged peripheral lymph nodes were determined in 21,7% of the patients. 76,3% of the patients were receiving medications. 29% of the patients needed steroid therapy. **Conclusion.** The analysis of the prevalence of sarcoidosis, patient characteristics, clinical manifestations, diagnostic algorithm of sarcoidosis showed an increased attention to the problem of sarcoidosis in Nizhny Novgorod region and optimizing healthcare organization for this group of patients. **Key words:** sarcoidosis, diagnosis, radiographic stage, treatment.

For reference: Postnikova LB, Gudim AL, Boldina MV, Korotaeva LA, Abanin AM. Clinical manifestations and the aspects of diagnostics and treatment of lung sarcoidosis in Nizhny Novgorod. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 44—51.

Введение. Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризуется образованием неказеифицирующихся гранулем с активацией Т-клеток, избыточным высвобождением хемокинов и провоспалительных цитокинов, мультисистемным поражением различных органов [1].

Заболевание встречается по всему миру, но в разных странах уровень распространенности сильно варьирует от 1 до 40 случаев на 100 тыс. населения и

достигает максимальных значений в скандинавских странах. Чаще саркоидоз поражает людей среднего возраста (20—40 лет) с пиком в возрасте от 20 до 29 лет, при этом женщины болеют в 2 раза чаще [3].

В России заболеваемость саркоидозом составляет от 22 до 47 на 100 тыс. населения [1]. Следует отметить, что в последние десятилетия определяется рост заболеваемости саркоидозом в РФ, что во многом связано с улучшением выявляемости при флюорографии органов грудной клетки и ис-

пользованием высокотехнологичных исследований. В Татарстане распространенность саркоидоза за последние 15 лет увеличилась в 8—10 раз, а по данным дополнительного и выверенного регистра больных саркоидозом в 2014 г. составила 51,3 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 2,72 на 100 тыс. [4]. В Санкт-Петербурге с 1998 по 2008 г. заболеваемость и распространенность саркоидозом увеличились с 2,6 до 3,9 и с 16,5 до 25,1 на 100 тыс. соответственно [5]. Среди городского населения Новгородской области выявляемость саркоидоза за последние 10 лет выросла с 0,24 до 1,80 на 100 тыс., а распространенность — с 1,2 до 5,6 на 100 тыс. населения [6]. В Омске заболеваемость саркоидозом за период с 2003 по 2010 г. увеличилась в 5 раз: с 4,08 до 18,9 на 100 тыс. населения [7], в Амурской области в 2008 г. среди 880 тыс. жителей число вновь заболевших саркоидозом составило 3,8 на 100 тыс., а распространенность — 8,2 на 100 тыс. [8].

Трудности ранней диагностики для специалистов первичной медицинской практики чаще возникают при первично-хроническом течении саркоидоза со скудной клинической картиной, что связано с отсутствием специфических неинвазивных диагностических критериев. В то же время многообразие клинических проявлений и системный характер заболевания также нередко сопровождаются диагностическими ошибками и поздней верификацией диагноза. Поэтому необходимым условием при первичной постановке диагноза саркоидоза и с целью эффективного ведения больных является создание специализированных центров.

Другой до конца нерешенной проблемой саркоидоза является отсутствие специфической терапии. Используемые лечебные методы влияют лишь на следствие болезни, а не на ее причину [9]. Поэтому при бессимптомном течении саркоидоза I—III стадий, при отсутствии нарушений легочной функции и внелегочных проявлений саркоидоза необходимо использовать тактику «отсроченной медикаментозной терапии» [2].

Несмотря на пристальное внимание медицины к этому заболеванию до настоящего времени в Нижегородской области отсутствуют точные данные о заболеваемости и распространенности саркоидоза, особенностях течения, возможностях диагностики и приоритетах в выборе терапии.

Цель исследования — изучить особенности клинического течения саркоидоза, оценить диагностический и терапевтический потенциал в условиях Городского пульмонологического консультативного центра (ГПКЦ) г. Нижнего Новгорода.

Материал и методы. Проанализированы амбулаторные карты 121 пациента с саркоидозом органов дыхания (СОД) в возрасте от 16 до 71 года [средний возраст (42,4±14,2) года], находившихся на диспансерном наблюдении в ГПКЦ ГБУЗ НО «Городская больница № 28» г. Н. Новгорода за период 2007—2015 гг. Выборочная совокупность была сформирована сплошным методом. Диагноз саркоидоза устанавливали в соответствии с Федеральными согласительными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению саркоидоза [1, 2]. Ретроспек-

тивно у всех пациентов с саркоидозом оценивали частоту клинических симптомов, лабораторные показатели (общий анализ крови, функциональные пробы печени, мочевины, креатинин, уровень кальция в суточной моче), параметры функции внешнего дыхания: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁/ФЖЕЛ, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки. Гистологическое подтверждение диагноза имели 46 (38%) пациентов, из них 12 (37,5%) мужчин и 34 (38,2%) женщины. В случаях отказа пациента от инвазивных вмешательств или наличия противопоказаний для проведения торакоскопии или трансбронхиальной фибробронхоскопии диагноз СОД устанавливали на основании исключения других заболеваний и совокупности клинико-рентгенологических критериев болезни. По данным амбулаторных карт проанализировали выбор и объем начальной терапии пациентов с СОД.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS 19.0. В целях описательной статистики данные представлялись в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Для определения подчинения закону нормального распределения количественных данных использовался критерий Шапиро—Уилка, при сравнении групп — U -критерий Манна—Уитни. Различия между качественными (номинальными) признаками оценивались с помощью точного критерия Фишера. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На момент выявления саркоидоза средний возраст пациентов составил (42,4±14,2) года (от 16 до 71 года), из них 92,6% больных были в трудоспособном возрасте. Женщин было более чем в 2,5 раза больше — 89 (73,5%), чем мужчин — 32 (26,5%). Большая часть пациентов с саркоидозом были жителями Сормовского (26,4%), Московского (19,8%), Канавинского (14,9%) и Ленинского (12,4%) районов (Заречная часть г. Н. Новгорода). При этом наибольшее число случаев с гистологической верификацией диагноза (>50%) было зарегистрировано в Нагорной части Н. Новгорода (Приокский, Советский и Нижегородский районы).

Частота выявленных случаев СОД с 1991 по 2015 г. представлена на рис. 1. Отчетливо видно, что с 2011 г. число пациентов с установленным диагнозом СОД, обследованных в ГПКЦ, значительно увеличилось. Общее количество пациентов за 2011—2015 гг. увеличилось более чем в 2,5 раза и составило 88 новых случаев, из них мужчин — 28 (31,8%), женщин — 60 (68,2%). При этом общее число больных саркоидозом с 1991 по 2010 г. не превышало 33 случая. Такие различия произошли благодаря инициативной работе сотрудников ГПКЦ и введению в действие приказа МЗ Нижегородской области от 26.11.2013 г. № 2878 «О создании Городского консультативного пульмонологического центра», в положение которого внесено дополнение

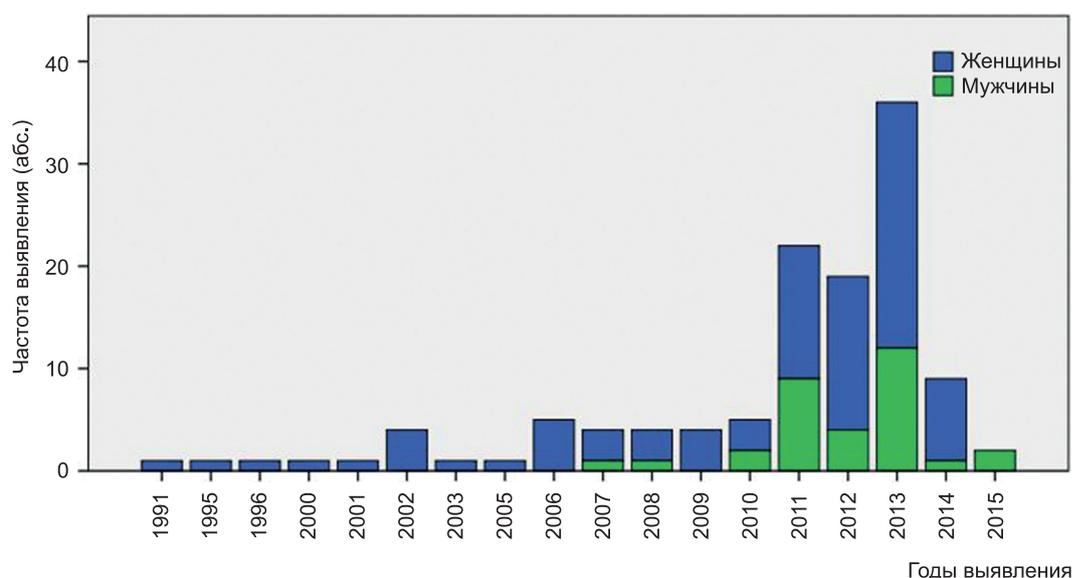


Рис. 1. Динамика выявленных случаев саркоидоза в Нижнем Новгороде

об оказании консультативной медицинской помощи и диспансерного наблюдения больных саркоидозом.

По результатам *табл. 1* можно отметить, что в общей группе пациентов саркоидоз выявлялся в равной степени в возрасте от 16 до 60 лет (16—27%), а доля больных старше 60 лет не превышала 11,6%. В то же время установлены статистически значимые различия между возрастом мужчин и женщин. Большинство мужчин, больных СОД (78,1%), были моложе 40 лет ($p < 0,001$), а пик заболеваемости у женщин превышал 40 лет (68,5%). Медиана возраста у мужчин составила 30 (от 25 до 37) лет и была на 18 лет меньше, чем медиана женщин — 48 (от 36 до 55) лет ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с регистром больных Татарстана и

результатами наблюдения пациентов с саркоидозом в Омске [4, 10].

Саркоидоз является доброкачественным заболеванием и у части пациентов длительно протекает бессимптомно [11]. По нашим данным, у 27,3% больных саркоидозом клинические симптомы не отмечались. 72,7% пациентов с СОД с клиническими проявлениями на момент обращения чаще предъявляли жалобы на кашель (83%), слабость (46,6%) и одышку (35,2%) (*табл. 2*). Кашель у большинства больных (75%) был непродуктивным. Другие симптомы саркоидоза (удушьё, субфебрильная лихорадка, тахикардия, боли в грудной клетке) выявлялись значительно реже (8—20%). Отличительной особенностью клинического течения СОД у мужчин

Таблица 1

Распределение пациентов с саркоидозом с учетом возраста и гендерных различий

Возраст, лет	Все пациенты, $n=121$		Мужчины, $n=32$		Женщины, $n=89$		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
16—30	33	27,3	18	56,3	15	16,9	<0,001
31—40	20	16,5	7	21,9	13	14,6	0,406
41—50	26	21,5	3	9,4	23	25,8	0,077
51—60	28	23,1	2	6,3	26	29,2	0,007
61 и старше	14	11,6	2	6,3	12	13,5	0,350

Примечание: p — достоверность различий между мужчинами и женщинами.

Таблица 2

Частота клинических симптомов у пациентов с саркоидозом с учетом гендерных различий

Симптом	Все пациенты, $n=121$		Женщины, $n=89$		Мужчины, $n=32$		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кашель	73	83,0	56	62,9	17	53,1	0,401
Мокрота	22	25,0	19	21,3	3	9,4	0,181
Одышка	31	35,2	24	27,0	7	21,8	0,643
Слабость	41	46,6	31	34,8	10	31,6	0,829
Лихорадка	13	14,8	9	10,1	4	12,5	0,743
Сердцебиение	17	19,3	11	12,4	6	18,8	0,384
Удушье	12	13,6	10	11,2	2	6,3	0,514
Боли в грудной клетке	10	8,2	5	5,5	5	15,6	0,021

Примечание: p — достоверность различий между мужчинами и женщинами.

было преобладание более чем в 3 раза частоты болей в грудной клетке по сравнению с женщинами ($p=0,021$).

Обращает на себя внимание тот факт, что 52 (43%) пациента имели хроническую патологию. Наиболее часто саркоидоз сочетался с гипертонической болезнью (24,8%), патологией желудочно-кишечного тракта (9,4%), бронхиальной астмой (7,4%), патологией щитовидной железы (7,4%), ИБС (5,8%), сахарным диабетом (2,5%). Две пациентки были прооперированы по поводу злокачественной опухоли почки и молочной железы. У женщин саркоидоз в 2 раза чаще сопровождался коморбидными состояниями ($p=0,022$), а гипертоническая болезнь выявлялась в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами ($p=0,018$), что можно объяснить «вторым пиком» заболевания после 50 лет [3] (табл. 3).

Анализ показателей общего анализа крови выявил лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ у 7 (5,7%) больных, у 32 (26,4%) пациентов — увеличение СОЭ более 15 мм/ч. При активном течении СОД у 54 (44,6%) обследованных определяли содержание кальция в суточной моче (маркер активности воспаления [2] и критерий для назначения глюкокортикостероидов). Гиперкальциурия свыше 7,5 ммоль за 24 ч установлена у 19 (35,2%) больных.

У 22 (18,2%) пациентов по данным ЭКГ были выявлены нарушения ритма (синусовая тахикардия, предсердная или желудочковая экстрасистолия) или проводимости (АВ-блокада I степени, нарушения проводимости по предсердиям, блокады ножек пучка Гиса).

Обязательным методом обследования больных СОД является проведение компьютерной спирометрии. Анализ амбулаторных карт пациентов с саркоидозом обнаружил изменения параметров функции внешнего дыхания у каждого пятого обследованного (табл. 4). 7 (31,8%) больных имели только рестрик-

тивные нарушения, 5 (22,7%) — изолированные obstructивные и 12 (54,5%) пациентов — вентиляционные нарушения по смешанному типу.

Статистически значимых различий по частоте выявления нарушений показателей ФВД между мужчинами и женщинами не установлено.

Для верификации диагноза и уточнения стадии СОД всем пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) грудной клетки. Большинство больных (94; 77,7%) имели II стадию (лимфаденопатия средостения с синдромом мелкоочаговой диссеминации и матового стекла) (рис. 2).

Доля больных с гистологически подтвержденным СОД II стадии составила 45,7%. Средний возраст женщин с гистологически верифицированным СОД II стадии составил ($52,6 \pm 8,3$) года, мужчин — ($35,0 \pm 11,7$) года ($p < 0,001$). Поражение внутригрудных лимфоузлов (I стадия) зарегистрировано у 22 (18,2%) пациентов, из которых только в 2,2% случаев диагноз был подтвержден гистологически. Изолированные изменения легочной ткани (III стадия) и стадия сотового легкого (IV стадия) определялись в 3,3 и 0,8% случаев. У половины пациентов с III стадией СОД был подтвержден гистологически. Общее число случаев гистологической верификации саркоидоза составило 38%.

Острое течение саркоидоза (синдромы Лефгрена и Хеерфорда — Вальденстрема) по данным анамнеза отмечали 4 (3,3%) пациента. В последующем у всех больных с дебютом острой формы саркоидоза произошла трансформация болезни в хроническое течение, что, возможно, связано с назначением коротких курсов системных ГКС при инициации патологического процесса [2].

Учитывая, что саркоидоз относится к системным гранулематозам, в программу обследования всем пациентам включали дополнительные методы диагностики и при необходимости консультацию узких

Таблица 3

Частота сопутствующей патологии у больных саркоидозом

Хронические заболевания	Все пациенты, n=121		Женщины, n=89		Мужчины, n=32		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Всего	52	43	44	49,4	8	25	0,022
Гипертоническая болезнь	30	24,8	27	30,3	3	9,4	0,018
Сахарный диабет	3	2,5	2	2,2	1	3,1	1
Болезни ЖКТ	8	6,6	5	5,6	3	9,4	0,435
Патология щитовидной железы	9	7,4	8	9	1	3,1	0,442
ИБС	7	5,8	7	7,9	0	0	0,188
Бронхиальная астма	9	7,4	9	10,1	0	0	0,11

Примечание: p — достоверность различий между мужчинами и женщинами.

Таблица 4

Частота нарушений параметров функции внешнего дыхания (ФВД) у больных СОД

Показатели ФВД (% от д.в.)	Все пациенты, n=121		Женщины, n=89		Мужчины, n=32		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ФЖЕЛ <80%	18	14,9	13	14,6	5	15,6	1
ЖЕЛ <80%	18	14,9	12	13,5	6	18,8	0,563
ОФV ₁ <80%	24	19,8	16	18,0	7	21,9	0,609
ОФV ₁ /ФЖЕЛ <70%	10	8,3	7	7,9	3	9,4	0,723

Примечание: p — достоверность различий между мужчинами и женщинами.

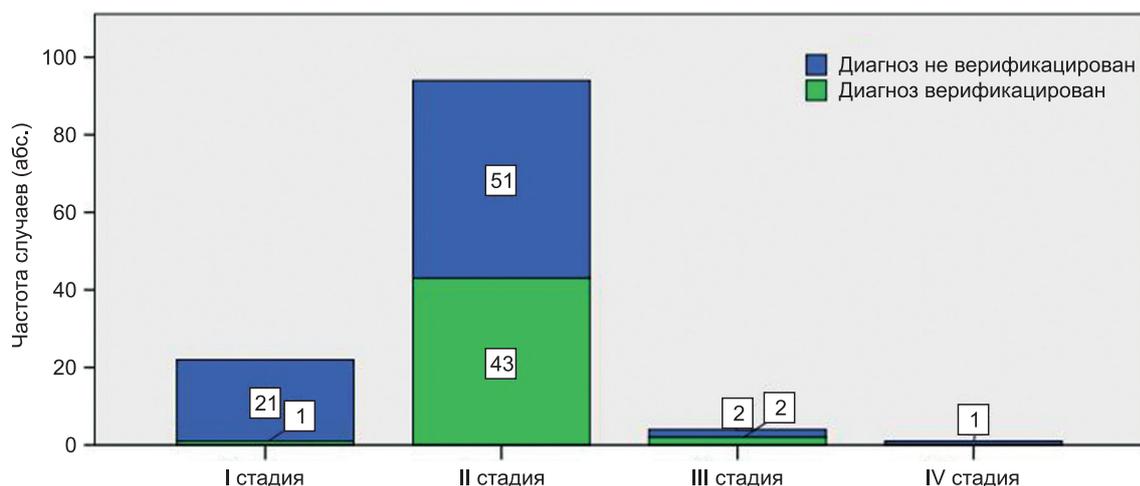


Рис. 2. Распределение пациентов с СОД с учетом рентгенологической стадии

специалистов для выявления внелегочных проявлений болезни. Установлено, что 23 (19%) пациента имели признаки внелегочного саркоидоза, которые чаще регистрировались у женщин (78%). Преимущественной локализацией внелегочных изменений при саркоидозе были кожа (60,9%) (нодозная эритема, *lupuspernio*, поражение рубцовых изменений кожи) и периферические лимфатические узлы (21,7%). У 6 (26,1%) пациентов по данным УЗИ органов брюшной полости были выявлены изменения печени (гепатомегалия, увеличенные лимфоузлы в воротах печени), у 8 (34,8%) больных — изменения селезенки (спленомегалия, округлые образования в селезенке). Во всех случаях внелегочные проявления сочетались с СОД.

В соответствии с рекомендациями больным с впервые установленным саркоидозом без критериев активности болезни в первые 3—6 мес назначать медикаментозную терапию не требуется [12]. Такой подход в ведении пациентов саркоидозом направлен на повышение случаев спонтанной ремиссии и снижение частоты рецидивов. По нашим данным, больных, которым исходно не назначали медикаментозную терапию, было 23,1% [мужчин — 8 (25%), женщин — 20 (22,5%)]. Системные ГКС в умеренных

дозах (не более 20 мг/сут) получали 22,3% больных [мужчин — 8 (25%), женщин — 19 (21,3%)] из 94 пациентов, применявших какие-либо лекарственные препараты (рис. 3). Среди других лекарственных средств, рекомендованных для лечения саркоидоза, были использованы витамин Е 400 мг/сут — 56,2% [мужчины — 19 (59,4%), женщины — 49 (55,1%)], пентоксифиллин 600 мг/сут — 38% [мужчины — 13 (40,6%), женщины — 33 (37,1%)], флуимуцил 600 мг/сут — 15,7% [мужчины — 3 (9,4%), женщины — 16 (18%)]. В 14% случаев у пациентов с длительным сухим кашлем, бронхообструктивными нарушениями по данным ФВД и/или сопутствующей бронхиальной астмой назначали ИГКС (будесонид 800 мкг/сут). Более половины больных получали комбинации: витамина Е + пентоксифиллин или витамина Е + флуимуцил. Длительность медикаментозной терапии составляла от 3 до 12 мес.

Заключение. В настоящем исследовании установлено, что среди больных саркоидозом по данным ГКПЦ г. Нижнего Новгорода преобладали женщины трудоспособного возраста. Однако мужчины были достоверно моложе, чем женщины. У трети пациентов с СОД наблюдалось бессимптомное течение болезни. Наиболее распространенными симптома-

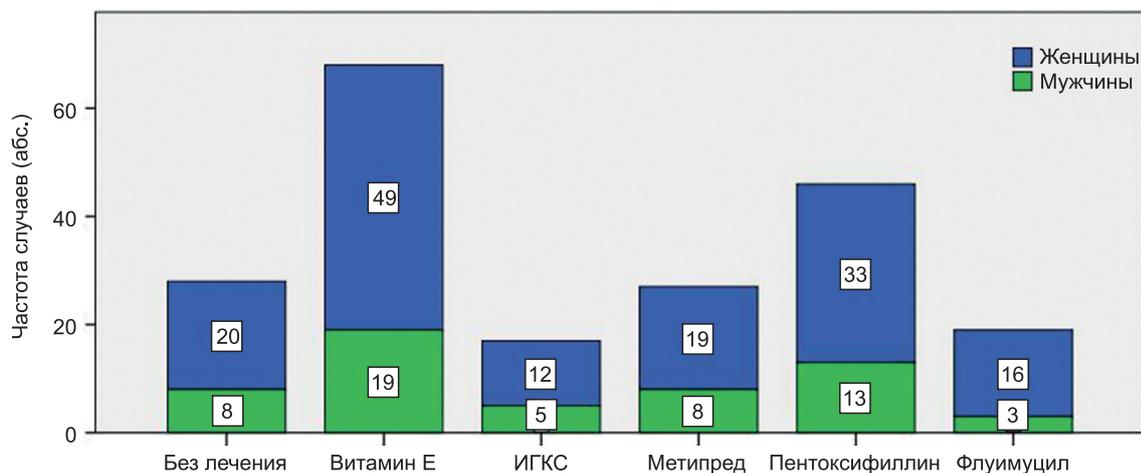


Рис. 3. Медикаментозная терапия при саркоидозе по данным ГКПЦ г. Н. Новгорода

ми клинически позитивного саркоидоза были непродуктивный кашель, слабость и одышка. Обращает на себя внимание тот факт, что саркоидоз чаще дебютировал в виде первично-хронической формы и только в 3,3% случаев — с классической картины синдрома Лефгрена или Хеерфордта—Вальденстрема. У 36,5% пациентов саркоидоз сочетался с другой хронической патологией (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, ИБС, патология щитовидной железы и сахарный диабет). В структуре установленных случаев СОД наиболее частыми рентгенологическими признаками было сочетание лимфаденопатии средостения с синдромом мелкоочаговой диссеминации и матового стекла — II стадия (77,7%), на долю саркоидоза внутригрудных лимфоузлов приходилось не более 18% случаев. Методы гистологической верификации саркоидоза были использованы у 38% больных. При этом пациентам со II стадией СОД гистологическое подтверждение проведено в 45,7%. До 20% больных имели сочетание СОД с внелегочным саркоидозом, при этом наиболее часто отмечалось поражение кожи и периферических лимфоузлов. Выбор терапии СОД определялся с учетом выраженности клинической симптоматики, рентгенологической стадии, наличия лабораторных и/или функциональных нарушений, признаков внелегочного саркоидоза и хронической сопутствующей патологии. Индивидуальный подход в определении тактики лечения саркоидоза позволил отсрочить назначение медикаментозной терапии у 23,1% пациентов и ограничить длительную стероидную терапию в 22,3% случаев.

Таким образом, организация учета и наблюдения больных саркоидозом в условиях ГККЦ г. Нижнего Новгорода позволила впервые определить проблемы диагностики СОД, внедрить в клиническую практику Федеральные согласительные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза, использовать индивидуальный подход в терапии, оптимизировать диспансерное наблюдение данной категории пациентов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1. Классификация, этиопатогенез, клиника / А.Г. Чучалин, А.А. Визель, М.М. Илькович [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — Т. 7, вып. 4. — С.62—70.
2. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 2. Диагностика, лечение, прогноз / А.Г. Чучалин, А.А. Визель, М.М. Илькович [и др.] // Вестник

современной клинической медицины. — 2014. — Т. 7, вып. 5. — С.73—81.

3. Thomeer, M. Epidemiology of sarcoidosis / M. Thomeer, M. Demedts, W. Wuyts // European Respiratory Monograph. — 2005. — Vol. 32. — P.23—32.
4. Визель, И.Ю. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 5. — С.18—26.
5. Баранова, О.П. Эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге (1998—2008) / О.П. Баранова, Н.В. Рефицкая [и др.] // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. — М., 2009. — С.216—217.
6. Межебовский, А.В. Проявления саркоидоза у городского и сельского населения: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Межебовский. — М., 2011. — 101 с.
7. Петров, Д.В. Заболеваемость и возможности диспансерного наблюдения больных саркоидозом в г. Омске / Д.В. Петров, Н.В. Овсянников, С.М. Мажбич, А.М. Кочетов // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Т. 3, вып. 4. — С.29—32.
8. Леншин, А.В. Внутригрудной саркоидоз. Оптимизация амбулаторно-поликлинической лучевой диагностики / А.В. Леншин, А.Г. Гребенник, Ю.В. Суслова, О.А. Каракулова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2009. — № 4/5. — С.105—108.
9. Robert, P. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches / P. Robert, R.P. Baughman, J.C. Grutters // The Lancet Respiratory Medicine. — 2015. — Vol. 3, № 10. — P.813—822.
10. Петров, Д.В. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске / Д.В. Петров, Н.В. Овсянников, А.Ю. Кононенко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, вып. 2. — С.42—46.
11. Valeyre, D. Sarcoidosis / D. Valeyre, A. Prasse, H. Nunes [et al] // Lancet. — 2013. — Published online October 1. — P.1—13. — URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60680-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7)
12. Визель, А.А. Азбука саркоидоза. Беседа четвертая. Саркоидоз: что и как мы лечим / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2013. — № 3. — С.63—65.

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Vazel AA, Ilkovich MM et al. Diagnostika i lechenie sarkoidoza: rezjume federalnyh soglasitelnyh klinicheskikh rekomendacij; chast 1: Klassifikaciya, etiopatogenez, klinika [Diagnosis and treatment of sarcoidosis: a summary of federal consensus clinical guidelines; Part 1: Classification, etiopathogenesis, clinic]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical]. 2014; 7 (4): 62-70.
2. Chuchalin AG, Vazel AA, Ilkovich MM et al. Diagnostika i lechenie sarkoidoza: rezjume federalnyh soglasitelnyh klinicheskikh rekomendacij; chast 2: Diagnostika, lechenie, prognoz [Diagnosis and treatment of sarcoidosis: a summary of federal consensus clinical guidelines; Part 2: Diagnosis, treatment, prognosis]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2014; 7 (4): 62-70.
3. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. European Respiratory Monograph. 2005; 32: 23-32.
4. Vazel' IJu, Vazel' AA. Harakteristika registra bol'nyh sarkoidozom v Respublike Tatarstan [Characteristics of patients with sarcoidosis register in the Republic of

- Tatarstan]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2015; 8 (5): 18-26.
5. Baranova OP, Refickaja NV et al. Jependiologija sarkoidoza organov dyhanija v Sankt-Peterburge (1998-2008) [Epidemiology of a sarkoidoz of respiratory organs in St. Petersburg (1998-2008)]. Sbornik trudov kongressa: XIX Nacional'nyj congress po boleznyam organov dyhanija [Collection of works of the congress: the XIX National congress by diseases of respiratory organs]. M. 2009; 216-217.
 6. Mezhebovskij AV. Projavlenija sarkoidoza u gorodskogo i sel'skogo naselenija: dis kand med nauk [Manifestations of sarcoidosis in the urban and rural population: thesis of the candidate of medical sciences]. M. 2011; 101 p.
 7. Petrov DV, Ovsjannikov NV, Mazhbich SM, Kochetov AM. Zabolevaemost' i vozmozhnosti dispansernogo nabljudenija bol'nyh sarkoidozom v Omske. [Sickness rate and dispensary examination potential of sarcoidosis in Omsk]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2010; 3 (4): 29-32.
 8. Lenshin AV, Grebennik AG, Suslova JuV, Karakulova OA. Vnutrigrudnoj sarkoidoz. Optimizacija ambulatorno-poliklinicheskoj luchevoj diagnostiki [Intrathoracic sarcoidosis. Optimization of out-patient and policlinic roentgen diagnostics]. Zdorov'e; Medicinskaja jekologija; Nauka [Health; Medical Ecology; The science]. 2009; 4-5: 105-108.
 9. Robert P, Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. Lancet. 2015; 3 (10): 813-822.
 10. Petrov DV, Ovsjannikov NV, Kononenko AJu, P'jannikova NG, Kapust'jan OV et al. Rezul'taty vnedrenija «Porjadka okazanija medicinskoj pomoshhi bol'nym sarkoidozom» v gorode Omske [Result of the introduction of «Order of medical care of sarcoidosis patients» in Omsk city]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2013; 6 (2): 42-46.
 11. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P et al. Sarcoidosis. Lancet. 2013. Published online October 1; 1 — 13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60680-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7)
 12. Vazel' IJu, Vazel' AA. Azbuka sarkoidoza; Beseda chetvertaja: Sarkoidoz: chto i kak my leчим [The ABCs of sarcoidosis; The fourth talk; Sarcoidosis: what and how we treat]. Atmosfera; Pul'monologija i allergologija [Atmosphere; Pulmonology and Allergology]. 2013; 3: 63- 65.

© М.И. Тимерзянов, А.Н. Галиуллин, Ф.В. Валиев, 2016

УДК 343.828(470.41)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).51-56

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСУЖДЕННЫХ К ЛИШЕНИЮ СВОБОДЫ ПО ДАННЫМ УГЛУБЛЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОСМОТРА, ЗАНЯТЫХ НА СТОЛЯРНЫХ И ШТУКАТУРНО-МАЛЯРНЫХ РАБОТАХ, НАХОДЯЩИХСЯ В УГОЛОВНО-ИСПРАВИТЕЛЬНЫХ КОЛОНИЯХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

ТИМЕРЗЯНОВ МАРАТ ИСМАГИЛОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: Marat.Timerzanov@tatar.ru

ГАЛИУЛЛИН АФГАТ НАБИУЛЛОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры менеджмента в здравоохранении ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: kybm@mail.ru

ВАЛИЕВ ФАСИЛЬ ВАСИЛЕВИЧ, врач медицинского отдела Медико-санитарной части уголовно-исправительной системы России по Республике Татарстан, Россия, 420111, Казань, ул. Кремлевская, 12/1

Реферат. Цель исследования — изучить заболеваемость осужденных к лишению свободы, занятых на столярных, штукатурно-малярных работах, в колониях Федеральной службы исполнения наказаний на территории Республики Татарстан. **Материал и методы.** Анализ заболеваемости проводился по данным результатов углубленного медицинского осмотра 708 осужденных к лишению свободы в зависимости от возраста, стажа работы на производстве с учетом условий труда, особенностей трудового процесса, производственной среды. В работе использованы гигиенические и статистические методы исследования. **Результаты и их обсуждение.** Осужденные к лишению свободы, занятые на ремонтно-строительных работах, были подвержены воздействию на организм древесной пыли, физической, динамической нагрузки, шума от дисковых пил, норматив которых превышал в 1,8 раза. Установлено, что наиболее высокие уровни заболеваемости среди осужденных были выявлены по артериальной гипертонии (46,6%), хроническому тонзиллиту (20,3%), хроническому ринофарингиту (20,9%), хроническому бронхиту (17,2%). У осужденных, занятых на производстве, при стаже работы от 1 до 20 лет заболеваемость артериальной гипертензией выросла с 15,7 до 36,6%, хроническим бронхитом — с 2,0 до 13,4%. **Заключение.** Полученные данные о заболеваемости осужденных, занятых на столярных и штукатурно-малярных работах, находящихся в уголовно-исправительных колониях на территории Республики Татарстан, являются основой разработки мероприятий по охране их здоровья.

Ключевые слова: углубленные профилактические медицинские осмотры, заболеваемость, осужденные к лишению свободы, тяжесть трудового процесса, ремонтно-строительные работы.

Для ссылки: Тимерзянов, М.И. Анализ заболеваемости осужденных к лишению свободы по данным углубленного медицинского осмотра, занятых на столярных и штукатурно-малярных работах, находящихся в уголовно-исправительных колониях на территории Республики Татарстан / М.И. Тимерзянов, А.Н. Галиуллин, Ф.В. Валиев // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.51—56.

ANALYSIS OF MORBIDITY OF PEOPLE SENTENCED TO IMPRISONMENT IN PENAL COLONY IN TATARSTAN, ENGAGED IN JOINERY, PLASTERING AND PAINTING WORK, ACCORDING TO A THOROUGH MEDICAL EXAMINATION

TIMERZYANOV MARAT I., *C. Med. Sci.*, associate professor of the Department of epidemiology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: Marat.Timerzanov@tatar.ru

GALIULLIN AFGAT N., *D. Med. Sci.*, professor of the Department of management in health care of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: kybm@mail.ru

VALIYEV FASIL V., physician of the Department of Medical Station of penal correction system of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420111, Kazan, Kremlevskaya str., 12/1

Abstract. Aim — to study the incidence of convicts engaged in carpentry, plastering and painting works in the colonies of the Federal Penitentiary Service in the Republic of Tatarstan. **Material and methods.** Incidence analysis was conducted according to in-depth medical examination results of 708 convicts, depending on age, work experience, taking into account the working conditions, the characteristics of the labor process and the environment. We used hygienic and statistical methods. **Results and discussion.** Persons sentenced to imprisonment employed in construction and repair works have been exposed to wood dust, body, physical, dynamic load, noise from the saws, the specification of which is greater than 1,8 times. It was found that the highest incidence rates among prisoners were identified by arterial hypertension (46,6%), chronic tonsillitis (20,3%), chronic rhinitis and pharyngitis (20,9%) and chronic bronchitis (17,2%). Prevalence of hypertension increased from 15,7 to 36,6% in convicts employed in manufacturing at the experience of work from 1 to 20 years whereas chronic bronchitis incidence rose from 2,0 to 13,4%. **Conclusion.** The obtained data on incidence of convicts engaged in carpentry and painting works in penal colonies of the Republic of Tatarstan serves as the basis for development of measures to protect their health.

Key words: the profound routine medical examinations, incidence condemned to imprisonment, weight of labor process, repair construction works.

For reference: Timerzyanov MI, Galiullin AN, Valiyev FV. Analysis of morbidity of people sentenced to imprisonment in penal colony in Tatarstan, engaged in joinery, plastering and painting work, according to a thorough medical examination. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 51—56.

Введение. Известно, что медицинские осмотры дают наиболее полную информацию о всех имеющихся на момент осмотра хронических и острых заболеваниях [1, 2, 3]. Они направлены на выявление заболеваний среди различных групп населения и позволяют оценить влияние на них различных факторов риска с целью проведения в последующем лечебно-оздоровительных и профилактических мероприятий [4, 5, 6]. Однако в литературе имеется недостаточно сведений о заболеваемости среди осужденных, выявленных при медицинских осмотрах [4]. Поэтому проведение углубленных медицинских осмотров позволит провести динамическое наблюдение за состоянием здоровья работающих в условиях воздействия профессиональных вредностей, своевременно установить начальные заболевания, выявить общие заболевания, препятствующие продолжению работы с вредными, опасными веществами и производственными факторами, для проведения профилактики, гигиенических, медицинских и других мер. С учетом этого анализ заболеваемости осужденных по данным углубленного медицинского осмотра имеет важное значение.

Цель исследования — анализ заболеваемости осужденных к лишению свободы по данным углубленного медицинского осмотра, находящихся в уголовно-исправительных колониях Федеральной службы исполнения наказаний по Республике Татарстан.

Материал и методы. В работе использованы гигиенические и статистические методы исследования. При оценке условий труда осужденных, занятых на ремонтно-строительных работах,

учитывались тяжесть трудового процесса, производственный микроклимат, источники шума, пыли, факторы охлаждения и перегревания в процессе работы. Углубленные медицинские осмотры осужденных проводились с участием следующих врачей: терапевта, хирурга, офтальмолога, отоларинголога, санитарного врача, дерматовенеролога, уролога, врача-стоматолога, невропатолога и психиатра в соответствии приказами МЗ РФ от 14.03.1996 № 9 и Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 16 Федеральной службы исполнения наказаний» России от 18.09.2014 № 49 «Об организации ведомственного контроля качества медицинской помощи, безопасности медицинской деятельности в медицинских частях Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 16 Федеральной службы исполнения наказаний» России» и в соответствии с положениями о врачах-экспертах, утвержденных Федеральным казенным учреждением здравоохранения «Медико-санитарная часть № 16 Федеральной службы исполнения наказаний» России.

Анализ выявленных заболеваний по данным углубленных медицинских осмотров среди осужденных проводился в зависимости от возраста, стажа их работы на производстве у 708 человек. По результатам медицинских осмотров изучалась распространенность заболеваемости среди осужденных, определялись средние величины заболеваемости, рассчитывались стандартные отклонения, оценивалась достоверность частоты выявленных отдельных заболеваний путем расчета средней величины распространенности заболеваний.

Результаты и их обсуждение. При изучении условий работы осужденных, занятых ремонтно-строительными работами, было установлено, что при обработке древесины в лесопильных, столярных и отдельных цехах, где использовались строительные, фуговальные, обрезочные станки, пилорамы и дисковые пилы, шум от этого оборудования был превышен от норматива в 1,8 раза. Кроме того, древесная пыль, имеющая пылевые частицы вытянутой формы, с резкими изломами и ответвлениями с острыми краями, оказались способными травмировать оболочки верхних дыхательных путей и глаз, а также содержали экстракционные вещества, которые могут быть токсичны и аллергенны для организма человека. На малярном участке осужденные занимались побелкой потолков известковыми растворами, окраской стен, оконных переплетов, дверных блоков с помощью краскопультов, либо валика и кисти вручную. Штукатурно-маляры в течение рабочей смены проводили ошкуривание рабочих поверхностей, побелку, покраску, приготовление цементных растворов, доставку их на места в пределах 2—3 этажей. При выполнении указанных работ отмечался низкий уровень механизации. При выполнении штукатурных работ отмечалось превышение допустимых показателей по ряду признаков, характеризующих тяжесть трудового процесса, а именно: подъем и перемещение грузов вручную, нахождение в фиксированной рабочей позе с поднятыми руками до 50% смены, наличие вынужденных наклонов корпуса достигало до 300 (табл. 1).

Малярные работы проводились при переменных температурах, открытых оконных и дверных проемах, поэтому микроклимат помещений, где расположены рабочие места, максимально был приближен к климату местности и зависел от сезона года.

При анализе выявленных заболеваний при углубленных медицинских осмотрах в зависимости от возраста было обнаружено очевидное нарастание с возрастом числа случаев артериальной гипертензии. Данный феномен общеизвестен, доказана связь возраста и числа случаев хронического бронхита с увеличением возраста. Наиболее высокий уровень выявляемой артериальной гипертензии (не считая возрастную группу 60 лет и старше, поскольку там всего 4 человека) имеет место у лиц возрастной группы 50—59 лет [(46,4±6,6) случая на 100 обследованных], что достоверно выше, чем у лиц 40—49 лет [(29,2±2,8) случая ($p<0,05$)], 30—39 лет [(18,3±2,5) случая ($p<0,01$)], 20—29 лет [(12,0±2,8) случая ($p<0,01$)] (табл. 2).

Хронический тонзиллит — патология, более свойственная молодому возрасту. Выявляемость хронических тонзиллитов у лиц до 19 лет составила (10,5±7,0) случая (при нетипичной средней величине), а в возрасте 20—29 лет — (20,3±3,5) случая на 100 обследованных. Если объединить эти группы, то частота выявления хронических тонзиллитов до 29 лет составит (19,0±3,2) случая, что достоверно выше, чем среди 30—39-летних — (10,0±1,9) случая ($p<0,05$) и 40—49-летних — (10,5±1,9) случая ($p<0,05$). Показатель 50—59-летних — [(3,6±2,5) случая] — нетипичен, а для группы 60 лет и старше некорректен из-за малого числа наблюдений.

Частота выявленных хронических фарингитов и ринитов составила (32,6±1,7) случая на 100 обследованных и, как видно из табл. 2, возрастные показатели существенно не различаются ($p<0,05$).

В частоте выявляемости хронических бронхитов четко прослеживается зависимость от возраста

Таблица 1

Показатели тяжести трудового процесса при выполнении штукатурных и малярных работ в учреждениях уголовно-исполнительной системы по Республике Татарстан за 2014 г.

Наименование показателя	Класс условий труда	Величина показателя		
		Допустимая	Фактическая	Разница
Физическая динамическая нагрузка с участием мышц рук или корпуса, кгм	2	15 000	12 382	-2 618
Вес поднимаемого и перемещаемого груза при чередовании с другой работой, кг	3,2	10	12	+2
Подъем и перемещение тяжести в течение смены, км	2	7	3,5	-3,5
Статическая нагрузка одной рукой, кгс·с	2	20 000	19 020	-980
Статическая нагрузка за смену при удержании груза, приложения усилий двумя руками, кгс·с	2	42 000	36 796	-15 204
Стереотипные рабочие движения (количество) с региональной нагрузкой с преимущественным участием мышц рук плечевого пояса, кгс·с	2	20 000	20 000	0
Рабочая поза, фиксированная с поднятыми обеими руками выше 90°	3,1	—	До 50% смены	До 50% смены
Наклоны корпуса (вынужденные более 30°), раз	3,2	—	>300	>300
Перемещения в пространстве, обусловленные технологическим процессом, км	1	—	До 4	До 4

Частота выявления отдельных заболеваний при углубленных медосмотрах в зависимости от возраста работающих в учреждениях уголовно-исполнительной системы по Республике Татарстан за 2014 г.

Возрастная группа, лет	Общая численность осмотренных, чел	Наименование нозологий заболеваний в случаях на 100 обследованных ($M \pm \sigma$)*			
		Артериальная гипертензия	Хронический тонзиллит	Хронический ринофарингит	Хронический бронхит
До 19	19	40,5±7,0	40,5±7,0	31,5±10,6	—
20—29	133	12,0±2,8	20,3±3,5	30,9±4,2	0,8±0,7
30—39	229	18,3±2,5	10,0±1,9	30,9±3,0	9,2±1,9
40—49	267	29,2±2,8	10,5±1,9	32,2±2,8	17,2±2,3
50—59	56	46,4±6,6	3,6±2,5	21,4±5,5	46,1±4,9
60 и старше	4	50,0±25,0	25,0±21,6	25,0±21,6	50,0±25,0
Итого	708	23,4±1,6	11,7±1,4	32,6±1,7	11,2±1,2

Источник: рассчитано по данным углубленного медицинского осмотра.

Примечание: *зачеркнутые значения ($M \pm \sigma$) со стандартным отклонением (σ) превышающей 20% средней величины (M) свидетельствуют о нетипичности приводимой средней величины.

обследованных. Так, среди 30—39-летних показатель составляет (9,2±1,9) случая, 40—49-летних — (17,2±2,3) случая ($p < 0,001$).

Изучение выявляемости указанных заболеваний при углубленных медицинских осмотрах в зависимости от стажа работы показало, что частота артериальной гипертензии наиболее высока среди лиц со стажем работы 20 лет и более — (35,6±5,7) случая на 100 обследованных. У лиц со стажем работы 10—14 и 15—19 лет показатели составили (26,4±3,1) и (29,7±4,0) случая на 100 обследованных, что не отличается от лиц со стажем 20 лет и более ($p < 0,05$).

Существенные различия прослеживаются между частотой выявляемости артериальной гипертензии у лиц со стажем до 1-го года — (15,7±5,0) случая на 100 обследованных (что является нетипичной средней) и 15—19 лет — (29,7±4,0) случая ($p < 0,01$), а также 20 лет и более — (35,6±5,7)

случая ($p < 0,01$), между частотой этой патологии у лиц со стажем 1—4 года — (14,8±2,9) случая и со стажем 10—14, 15—19 и 20 лет и более ($p < 0,01$) (табл. 3).

В частоте выявляемости при углубленных медицинских осмотрах хронических тонзиллитов, хронических ринофарингитов и ринитов достоверные различия между стажевыми группами не прослеживаются.

Наиболее распространенными оказались артериальная гипертензия (23,4% осмотренных) и заболевания верхних дыхательных путей — хронические ринофарингиты (13,8%), тонзиллиты (11,7%), фарингиты (10,2%) и риниты (8,6%). Также у 11,2% работников ГУП УИН МЮ России по РТ имелись клинические проявления хронического бронхита. У 323 (45,6%) осужденных впервые установлены новые заболевания; 2 (0,28%) человека нуждались во временном переводе на другую работу,

Таблица 3

Частота выявления отдельных заболеваний при углубленных медосмотрах в зависимости от стажа работы работающих в учреждениях уголовно-исполнительной системы по Республике Татарстан за 2014 г.

Стаж работы, лет	Общая численность осмотренных, чел.	Наименование нозологий заболеваний в случаях на 100 обследованных ($M \pm \sigma$)*			
		Артериальная гипертензия	Хронический тонзиллит	Хронический ринофарингит	Хронический бронхит
До 1	51	45,7±5,0	43,7±4,8	43,1±6,9	2,0±1,9
1—4	142	14,8±2,9	43,4±2,8	34,6±4,0	9,2±2,4
5—9	120	18,3±2,5	42,5±3,0	29,1±4,1	40,8±2,8
10—14	197	26,4±3,1	10,7±2,2	28,0±3,2	12,2±2,3
15—19	128	29,7±4,0	40,9±2,7	35,0±4,2	43,3±3,0
20 и более	70	35,6±5,7	40,0±3,6	31,8±5,5	43,4±4,0
Итого	708	23,4±1,6	11,7±1,4	32,6±1,7	11,2±1,2

Источник: рассчитано по данным углубленного медицинского осмотра.

Примечание: *зачеркнутые значения ($M \pm \sigma$) со стандартным отклонением (σ) превышающей 20% средней величины (M) свидетельствуют о нетипичности приводимой средней величины.

не связанную с воздействием неблагоприятных факторов производства; 29 (4,1%) работникам необходимо постоянное трудоустройство. По итогам обследования на стационарное лечение были направлены 17 (2,4%) человек, 229 (32,3%) работникам рекомендовано лечение в санатории-профилактории. В диетпитании нуждались 44 (6,2%) осмотренных человека, состоящих на учете по заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что среди обследованных осужденных, занятых ремонтно-строительными работами, 55,5% осмотренных от общего числа, имеют заболевания респираторной системы. В структуре патологии органов дыхания лидируют заболевания верхних дыхательных путей (риниты, фарингиты, ринофарингиты). Результаты исследования использованы для разработки мероприятий по охране здоровья осужденных, планирования диспансеризации спецконтингента, занятого на ремонтно-строительных работах.

Выводы:

1. Осужденные к лишению свободы, занятые на ремонтно-строительных работах, были подвержены воздействию на организм древесной пыли, физической динамической нагрузки, шума от дисковых пил, норматив которых превышал 1,8 раза.

2. В результате проведенного углубленного медицинского осмотра осужденных наиболее высокий уровень заболеваемости среди них выявлен по поводу АГ в возрасте 50—59 лет — (46,6±6,6)%, хронического тонзиллита в возрасте 20—29 лет — (20,3±3,5)%, хронического ринофарингита в возрасте 20—29 лет — (30,9±4,2)%, хронического бронхита в возрастной группе 40—49 лет — (17,2±2,3)%.

3. Частота отдельных заболеваний при углубленных медосмотрах в зависимости от стажа работы у осужденных к лишению свободы в колониях Республики Татарстан имела тенденцию к росту. Так, АГ при стаже работы от 1 до 20 лет выросла с (15,7±5,0) до (35,6±4,2)%, хронический бронхит — с (2,0±1,9) до (13,4±4,0)%, хронический тонзиллит имел незначительное снижение с (13,7±4,8) до (10,0±3,6)%.

4. Полученные данные углубленного профилактического медицинского осмотра были использованы для разработки мероприятий по снижению заболеваемости среди осужденных к лишению свободы.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин, В.Г. Об итогах работы в 2000 году по организации медицинского обеспечения лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы Минюста России // Медицина в пенитенциарной системе России. — М.: Права человека, 2001. — С.55—82.
2. Ермолаева, Т.В. Медико-организационные аспекты совершенствования медицинского обеспечения осужденных в исправительных колониях строгого режима: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ермолаева Татьяна Вячеславовна; Рязанский гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. — Рязань, 2012. — 24 с.
3. Медик, В.А. Заболеваемость населения. История, современное состояние и методология изучения / В.А. Медик. — М.: Медицина, 2003. — 508 с.
4. Санитарно-гигиенические и социально-бытовые аспекты содержания ВИЧ-инфицированных женщин в местах лишения свободы // Физиологическая оценка условий военной службы женщин в Вооруженных силах РФ / под ред. В.С. Новикова. — СПб.: ВмедА, 1999. — С.82—83.
5. Санников, А.Л. Здоровье и социальная защищенность осужденных / А.Л. Санников // Российский медицинский журнал. — 1998. — № 5. — С.10—12.
6. Состояние здоровья контингентов, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации в 2002 году / Статистические материалы МЮ РФ, ГУИН. — М.: Медицинское управление, 2003. — 107 с.

REFERENCES

1. Borodulin VG. Ob itogah raboty v 2000 godu po organizacii medicinskogo obespechenija lic, sodержashhihsja v uchrezhdenijah ugovolno-ispolnitel'noj sistemy Minjusta Rossii; Medicina v penitenciarnoj sisteme Rossii [On the results of work in 2000 on the organization of medical provision of persons held in institutions of the penal system of the Ministry of Justice of Russia; Medicine in the Russian penitentiary system]. Moskva: Prava cheloveka [Moscow: Human Rights]. 2001; 55–82.
2. Ermolaeva TV. Mediko-organizacionnye aspekty sovershenstvovaniya medicinskogo obespechenija osuzhdennyh v ispravitel'nyh kolonijah strogogo rezhima: avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk [Medical and organizational aspects of perfection of medical maintenance of convicts in a penal colony: dissertation of the candidate of medical sciences]. Rjazan'. 2012; 18 p.
3. Medik VA. Zabolevaemost' naselenija: istorija, sovremennoe sostojanie i metodologija izuchenija [Morbidity: the history, current status and methodology of the study]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 2003; 508 p.
4. Novikova VS ed. Sanitarno-gigienicheskie i social'no-bytovye aspekty sodержanija VICH-inficirovannyh zhenshhin v mestah lishenija svobody: fiziologicheskaja ocenka uslovij voennoj sluzhby zhenshhin v vooruzhennyh silah RF [Sanitation and welfare aspects of HIV-positive women in prison: physiological assessment of the conditions of military service of women in the armed forces of the Russian Federation]. SPb: VmedA [St Petersburg: MMA]. 1999; 82–83.
5. Sannikov AL. Zdorov'e i social'naja zashhishennost' osuzhdennyh [Health and social protection of convicts]. Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. 1998; 5: 10–12.

6. Statisticheskie materialy MJu RF GUIN [Statistical materials MDPE MJ RF]. Sostojanie zdorov'ja kontingentov, sodержashihhsja v uchrezhdenijah ugolovno-ispolnitel'noj sistemy Rossijskoj Federacii v 2002 godu [Status

contingents health contained in the institutions of the penal system of the Russian Federation in 2002]. Moskva: Medicinskoe upravlenie [Moscow: Medical Management]. 2003; 107 p.

© И.С. Шпагин, О.С. Котова, Т.И. Поспелова, О.Н. Герасименко, Л.А. Шпагина, М.А. Ермакова, 2016

УДК 616.24-036.12:616.12-008.331.1

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).56-65

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

ШПАГИН ИЛЬЯ СЕМЕНОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

КОТОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: ok526@yandex.ru

ПОСПЕЛОВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА, докт. мед. наук, профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

ГЕРАСИМЕНКО ОКСАНА НИКОЛАЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

ШПАГИНА ЛЮБОВЬ АНАТОЛЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

ЕРМАКОВА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА, докт. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — выявить фенотипические особенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), оценить ассоциацию коморбидности с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) M235T гена AGT ангиотензиногена, ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора 1-го типа ангиотензина II, инсерционно-делеционным полиморфизмом I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента. **Материал и методы.** Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. Больных ($n=403$) включали параллельно в четыре страты: ХОБЛ в сочетании с АГ, только ХОБЛ, только АГ, контрольная группа — здоровые. Страты сопоставимы по возрасту, полу, доле курильщиков. Период наблюдения — 10 (4,5—12,5) лет. Первый этап исследования — сравнение фенотипических характеристик ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ. Второй этап — кластерный анализ по К-средним каждой страты и характеристика кластеров. Третий этап — ассоциативное генетическое исследование. Уровень значимости — $p=0,05$, количественные переменные — медиана и межквартильный интервал. **Результаты и их обсуждение.** ХОБЛ, коморбидная с АГ, отличалась от ХОБЛ без АГ большей тяжестью одышки, значительной легочной гипертензией (ЛГ) — среднее давление в легочной артерии (СДЛА) составило 38 мм рт.ст. (34—52 мм рт.ст.), эндотелиальной дисфункцией и повышением ангиотензина II сыворотки при одинаковой тяжести бронхообструкции и гиперинфляции легких. Кластерный анализ выявил в страте ХОБЛ и АГ субфенотип, характеризующийся редкими обострениями, меньшим ОФВ₁, но тяжелой одышкой — mMRC 3 (3—3), выраженной ЛГ — СДЛА 54 мм рт.ст. (48—65 мм рт.ст.), наибольшей концентрацией ангиотензина II. ХОБЛ, коморбидная с АГ, и ее субфенотип ассоциированы с ОНП M235T гена AGT, ОНП A1166C гена ATGR1, инсерционно-делеционным полиморфизмом I/D гена ACE. **Выводы.** ХОБЛ, коморбидная с АГ, может рассматриваться как отдельный фенотип. В группе ХОБЛ, коморбидной с АГ, выделяется субфенотип с редкими обострениями и выраженной ЛГ, патогенетической основой которого может быть гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно в условиях генетической предрасположенности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, фенотип, легочная гипертензия.

Для ссылки: Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности / И.С. Шпагин, О.С. Котова, Т.И. Поспелова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.56—65.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMORBID WITH ARTERIAL HYPERTENSION: CLINICAL, FUNCTIONAL, MOLECULAR AND GENETIC FEATURES

SHPAGIN ILIA S., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and hematology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

KOTOVA OLGA S., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: ok526@yandex.ru

POSPELOVA TATYANA I., D. Med. Sci., professor, pro-rector for scientific work, Head of the Department of internal medicine and hematology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

GERASIMENKO OKSANA N., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

SHPAGINA LUBOVA., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

ERMAKOVA MARGARITA A., D. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Abstract. Aim. To investigate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) comorbid with arterial hypertension as a phenotype and to assess the association of polymorphisms M235T of the angiotensinogen gene, A1166C of the angiotensin II type 1 receptor gene and I/D (insertion/deletion) of the ACE gene with COPD and arterial hypertension comorbidity development. **Material and methods.** It was a single center prospective observational study. A total of 403 patients were included in four strata: COPD with arterial hypertension, COPD without arterial hypertension, arterial hypertension without COPD and healthy controls. The strata were comparable in the means of age, sex and number of smokers. Duration of the study was 10 (4,5—12,5) years. COPD strata were compared by the signs of disease. K-means clustering was performed for each stratum. Genetic risk of COPD and arterial hypertension comorbidity was assessed by logistic regression. Data is present as median and quartiles. **Results and discussion.** COPD and arterial hypertension were characterized by higher dyspnea severity, pulmonary hypertension (PH) of moderate severity [mean pulmonary artery pressure (mPAP) was 38 (34—52) mmHg], endothelial dysfunction and high angiotensin II serum level whereas severity of airflow limitation and lung hyperinflation were the same. Cluster analysis revealed a subgroup in COPD and arterial hypertension stratum characterized by low exacerbation rate, higher FEV1 and severe dyspnea, severe PH [mPAP 54 (48—65) mmHg] and highest angiotensin II level. COPD comorbid with arterial hypertension and its subgroup was associated with all assessed polymorphisms. **Conclusion.** COPD comorbid with arterial hypertension can be considered a distinct phenotype with genetic susceptibility. Hypothetically, renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in pathogenesis of this phenotype.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, phenotype, pulmonary hypertension.

Forreference: Shpagin IS, Kotova OS, Pospelova TI, Gerasimenko ON, Shpagina LA, Ermakova MA. Chronic obstructive pulmonary disease comorbid with arterial hypertension — clinical, functional, molecular and genetic features. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 56—65.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний; в настоящее время это третья причина заболеваемости и смертности среди взрослого населения [1]. Являясь единой нозологической формой, ХОБЛ в то же время характеризуется значительной гетерогенностью проявлений [1—3], что нашло отражение в понятии фенотип. Фенотип — это любой признак, который позволяет отличить одну группу больных ХОБЛ от другой, связанный со значимыми исходами болезни. Фенотипы ХОБЛ требуют различного подхода к лечению и ведению больных [4], что определяет актуальность их исследований. Коморбидность — наличие у больного одновременно двух и более нозологических форм, патогенетически взаимосвязанных [5], что модифицирует течение ХОБЛ и влияет на прогноз [2, 3, 5], следовательно, может рассматриваться как фенотипический признак. Распространенность коморбидности при ХОБЛ значительна — до 90%, при этом среднее число за-

болеваний у одного пациента составляет $4 \pm 2,04$ [6]. Одно из наиболее частых коморбидных состояний при ХОБЛ — артериальная гипертензия (АГ) [5—8], распространенность которой оценивается выше 40% [6, 8]. Частое сочетание и взаимодействие этих заболеваний может быть объяснено несколькими причинами, но главная — это наличие общих звеньев патогенеза [5]. Воспаление в ткани легкого при ХОБЛ приводит к выбросу в системную циркуляцию молекул, обладающих провоспалительным, профибротическим, прокоагулянтным, вазоконстрикторным эффектами, способностью модифицировать функцию эндотелия, что создает условия для стойкого повышения артериального давления (АД) [8]. С другой стороны, гиперактивация нейрогормональной системы, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), характерная для АГ, также не безразлична для легких и может вмешиваться в воспаление, индуцированное экзогенными частицами, а также в процесс ремоделирования паренхимы и бронхиол. Ангиотензин II через рецепторы 1-го типа

способствует активации в легких иммунокомпетентных клеток и выбросу провоспалительных цитокинов [интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), моноцитарного хемотаксического фактора 1], индуцирует пролиферацию фибробластов, апоптоз эпителия бронхов, активирует процессы оксидативного стресса [9]. Существуют и другие причины частого сочетания АГ и ХОБЛ, в частности, общность эпидемиологических характеристик (чаще болеют лица пожилого возраста) и факторов риска (курение), но именно взаимодействие на молекулярном уровне позволяет объяснить не только одновременное существование, но и модификацию течения обоих заболеваний. Так, при исследовании больных ХОБЛ когорты ECLIPSE наличие АГ было ассоциировано с большей тяжестью одышки, меньшей тяжестью эмфиземы и худшими результатами теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) [8]. Несмотря на доказанный факт клинической значимости сочетания АГ и ХОБЛ, фенотип ХОБЛ, коморбидной с АГ, изучен недостаточно и необходимо дальнейшее исследование проблемы.

Артериальная гипертензия и ХОБЛ — заболевание с генетической предрасположенностью, которую составляют множество генов, их сочетания, межгенные взаимодействия и эпигенетические процессы. При взаимодействии «неблагоприятных» генетических и внешних факторов риска формируется болезнь [10, 11]. Большинство исследований в области генетики АГ или ХОБЛ сконцентрированы на одном заболевании, однако, учитывая патогенетическую связь заболеваний на молекулярном уровне, актуальны исследования генетических основ формирования именно коморбидного состояния.

Цель исследования — выявить фенотипические особенности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией, оценить ассоциацию коморбидности с однонуклеотидным полиморфизмом M235T гена AGT ангиотензиногена, ONP A1166C гена ATGR1 рецептора

1-го типа ангиотензина II, инсерционно-делеционным полиморфизмом I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. Больных, наблюдавшихся в амбулаторном консультативно-диагностическом центре ГБУЗ НСО ГKB № 2, включали параллельно в четыре страты: первая — больные ХОБЛ с АГ ($n=103$), вторая страта — больные ХОБЛ без АГ ($n=101$), третья — больные АГ без ХОБЛ ($n=99$), четвертая страта — контрольная группа, условно здоровые лица ($n=100$). Критерии включения и исключения в исследование представлены в *табл. 1*.

Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD-2011 [3]: соотношение постбронходилататорного объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$. Артериальную гипертензию диагностировали на основании критериев ESH/ESC-2013: по результатам суточного мониторирования АД среднесуточное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. [12]. Дизайн исследования и план характеристики фенотипа ХОБЛ представлены на *рис. 1*. Исходная характеристика больных — в *табл. 2*.

Обследование, наблюдение и лечение больных осуществляли в соответствии с действующими рекомендациями [2, 3, 7, 12]. Всем больным выполнены физикальное исследование, суточное мониторирование АД («Кардиотехника-04-АД-1», Россия), спирография согласно стандарту ATS/ERS 2005 [13] с определением постбронходилататорных ОФВ₁/ФЖЕЛ и ОФВ₁ (спирограф «MicroLab CareFusion», США), бодиплетизмография с определением функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), определение диффузионной способности легких (DLco) (бодиплетизмограф «Q-box», Германия), доплероэхокардиография с расчетом среднего давления в легочной артерии (СДЛА), размеров правого желудочка (ПЖ), толщины передней стенки ПЖ, с расчетом

Таблица 1

Критерии включения и исключения в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
<p>1. В первую страту вошел диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD-2011 [3], и одновременно диагноз эссенциальной АГ, соответствующий критериям ESH/ESC-2013 [12], во вторую страту — диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD-2011 [3], и отсутствие диагноза АГ, в третью страту — диагноз АГ, соответствующий критериям ESH/ESC-2013 [12], и отсутствие диагноза ХОБЛ [3], в четвертую — отсутствие острых или хронических заболеваний либо значимых врожденных дефектов.</p> <p>2. Средняя тяжесть и тяжелое ограничение воздушного потока по GOLD для больных ХОБЛ [3].</p> <p>3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет.</p> <p>4. Информированное согласие на участие в исследовании</p>	<p>1. Отсутствие информированного согласия больного.</p> <p>2. Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, за исключением простого хронического бронхита (бронхиальная астма как основной диагноз, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких).</p> <p>3. Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии.</p> <p>4. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы).</p> <p>5. ВИЧ-инфекция.</p> <p>6. Рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации.</p> <p>7. Профессиональные заболевания органов дыхания.</p> <p>8. Вторичная артериальная гипертензия.</p> <p>9. Левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IIA, IIB, III.</p> <p>10. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.</p> <p>11. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования</p>

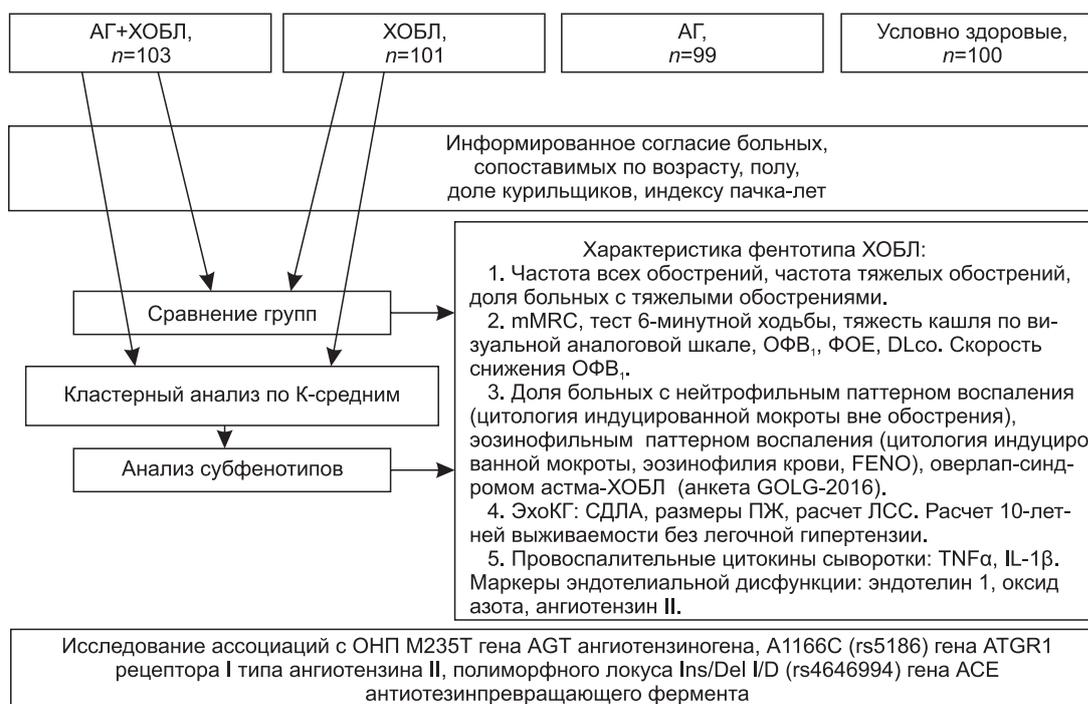


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 2

Исходная характеристика больных

Показатель	АГ+ХОБЛ, n=103	ХОБЛ, n=101	АГ, n=99	Контроль, n=100	p
Пол:					0,2
мужчины, %	70	75	67	68	
женщины, %	33	26	32	32	
Возраст, лет	65 (49—76)	66 (47—75)	68 (45—76)	67 (45—76)	0,8
Длительность АГ, лет	12 (1—22)	Не применимо	15 (1—23)	Не применимо	
Тяжесть АГ:		Не применимо		Не применимо	
1-я степень, %	0		0		
2-я степень, %	7		9		
3-я степень, %	93		91		
Тяжесть АГ:		Не применимо		Не применимо	
риск 3, %	7		9		
риск 4, %	93		91		
Длительность ХОБЛ, лет	9 (1—15)	11 (1—18)	Не применимо	Не применимо	
ОФВ ₁ , %	62 (55—68)	58 (55—62)	102 (98—107)	104 (95—115)	
Курящие, %	89	85	86	88	0,8
Индекс пачка-лет для курящих	13 (10—16)	14,5 (9—17)	12 (10—15)	12 (9—16)	0,6

легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) (ультразвуковой сканер «Mindray DC-7», Китай), оценка обострений [3], оценка тяжести одышки (вопросник mMRC), тест 6-минутной ходьбы согласно стандарту ATS 2002, оценка тяжести кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), цитологическое исследование индуцированной мокроты, эозинофилия крови, исследование фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO) [NIOX MINO (Aerocrine AB, Швеция)], оценка соответствия фенотипу оверлап-синдрома астма-ХОБЛ (анкета GOLG-2016) [3]. Твердофазным иммуноферментным методом типа сэндвич (ELISA) в сыворотке крови больных и участников контрольной группы определяли концентрацию TNF α , интер-

лейкина 1 β (ИЛ-1 β), ангиотензина II, эндотелина 1 («RnDSystems», США) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре «ExpertPlus» фирмы «Asyshitech» (Австрия), стандартная длина волны измерения составила 450 нм, оксид азота исследован биохимическим методом («RnDSystems», США) в микропланшетном формате (детекция), длина волны измерения — 540 нм.

На первом этапе исследования проведено сравнение фенотипических характеристик ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ. На втором этапе для определения однородности исследуемых групп выполнен кластерный анализ по К-средним каждой страты больных ХОБЛ по следующим параметрам:

частота обострений за 5 лет, ЛСС, СДЛА, размер ПЖ по короткой оси в систолу, mMRC, тяжесть кашля по ВАШ, результаты теста 6-минутной ходьбы, ОФВ₁ (%) и снижение ОФВ₁ (мл) за год, ФОЕ, DLco, ангиотензин II, эндотелин 1, оксид азота сыворотки. На третьем этапе проведено исследование ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) M235T гена AGT ангиотензиногена, ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора 1-го типа ангиотензина II, полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента с формированием коморбидной формы АГ в сочетании с ХОБЛ или только АГ, или только ХОБЛ, субфенотипов внутри групп. ДНК из образцов крови выделяли стандартным фенолхлороформным методом, генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы «Applied Biosystems» в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе «AB 7900HT» (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Критический уровень значимости составил $p=0,05$. Описательная статистика — медиана и межквартильный интервал для количественных и качественных переменных, определены их доли. Для сравнения количественных переменных двух независимых выборок применяли U-критерий Манна—Уитни, при сравнении показателей трех и более групп — метод Крускаллы—Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи критерия Данна. Для сравнения качественных переменных двух групп использован критерий χ^2 . Оценка десятилетней выживаемости без легочной гипертензии (ЛГ) выполнена методом Каплана—Майера, достоверность различий между группами — логранговый критерий. Кластерный анализ проведен методом К-средних. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов с формированием коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ, АГ, ХОБЛ или субфенотипов внутри групп определена методом логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Биоэтика. Дизайн исследования и текст информированного согласия утверждены локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» и ГБУЗ НСО ГКБ № 2.

Результаты и их обсуждение. Анализ симптомов ХОБЛ показал, что в группе АГ и ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ без АГ, была выше тяжесть одышки — mMRC 2 (2—3) балла и 1 (1—2) балл соответственно ($p=0,0001$), ниже толерантность к физической нагрузке — ТШХ 310 м (250—340 м) и 365 м (350—380 м) соответственно ($p=0,0001$), но меньше тяжесть кашля, оцениваемая по 10-сантиметровой ВАШ, — 5 см (3,3—5,5 см) и 6,6 см (6,1—7,0 см) соответственно ($p=0,001$).

При оценке обострений в группах больных ХОБЛ различий не выявлено. Число случаев всех обострений в группе АГ и ХОБЛ составило 1263/941 человеко-лет, в группе ХОБЛ — 1245/953 человеко-лет; $p=0,9$. Число случаев тяжелых обострений ХОБЛ в группе АГ и ХОБЛ составило 1018/941 человеко-лет, в

группе ХОБЛ — 1027/953 человеко-лет; $p=0,9$. В группе коморбидной патологии АГ и ХОБЛ больные переносили в среднем одно (0,3—2) обострение в год, в группе ХОБЛ — 0,5 (0,5—2) в год; $p=0,22$. В группе АГ и ХОБЛ тяжелых обострений на одного больного было 0,25 (0—2) в год, в группе ХОБЛ — 0,25 (0,25—1) в год; $p=0,17$. Доля больных с частыми обострениями также была одинаковой: в группе АГ и ХОБЛ было 35 (34%) человек, в группе ХОБЛ — 31 (31%) больной; $p=0,6$. Одинаковой была и распространенность основных паттернов воспаления. Частота эозинофильного воспаления в группе АГ и ХОБЛ составила 31%, нейтрофильного — 69%, в группе ХОБЛ — 35 и 65% соответственно; $p=0,5$. Оверлап-синдром астма-ХОБЛ также встречался с одинаковой частотой в обеих группах: АГ и ХОБЛ — 15%, ХОБЛ — 18%; $p=0,6$.

Исследование функции легких не выявило различий между группами по тяжести ограничения воздушного потока и гиперинфляции легких. В группе АГ и ХОБЛ исходный ОФВ₁ составил 62% (55—68%), в группе ХОБЛ — 58% (55—62%); $p=0,06$; в группе АГ и ХОБЛ исходная ФОЕ составила 130% (130—132%), в группе ХОБЛ — 132% (130—138%); $p=0,7$. Определены различия в прогрессировании степени ограничения воздушного потока: скорость снижения ОФВ₁ в течение года в группе АГ и ХОБЛ была меньше, чем в группе больных ХОБЛ — 50 мл (43—64 мл) и 70 мл (65—90 мл) соответственно ($p=0,0001$), а также различия DLco, которая оказалась меньше в группе АГ и ХОБЛ [70% (65—71%)], чем в группе больных только ХОБЛ [75% (75—76%)]; $p=0,0001$.

Исследуемые группы существенно отличались по параметрам, характеризующим состояние малого круга кровообращения. Так, в группе АГ и ХОБЛ были выше СДЛА — 38 мм рт.ст. (34—52 мм рт.ст.) по сравнению с 25 мм рт.ст. (24—32 мм рт.ст.) в группе только с ХОБЛ; $p=0,0001$, ЛСС — 302 дин/с/см⁵ (232—523 дин/с/см⁵) по сравнению с 86 дин/с/см⁵ (78—145 дин/с/см⁵) в группе только с ХОБЛ. Также в группе АГ и ХОБЛ оказались больше размеры ПЖ по короткой оси в систолу — 4,4 см (4,1—4,6 см) по сравнению с 3,3 см (2,8—3,7 см) у больных только ХОБЛ; $p=0,0001$, толщина передней стенки ПЖ в группе АГ и ХОБЛ была 0,8 см (0,5—0,9 см) по сравнению с 0,5 см (0,4—0,7 см) в группе с ХОБЛ; $p=0,01$.

При сравнении цитокинового спектра сыворотки выявлены отличия концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции, тогда как концентрация провоспалительных цитокинов в обеих группах с ХОБЛ была практически одинаковой (табл. 3). У больных АГ и ХОБЛ наблюдали повышение концентрации эндотелина 1 и снижение оксида азота, эти изменения были тяжелее по сравнению с больными только ХОБЛ или только АГ. Учитывая известные данные о роли РААС в формировании как АГ, так и ХОБЛ, исследована концентрация в сыворотке ангиотензина II — основного эффекторного белка РААС, которая оказалась повышена в группе с АГ и ХОБЛ — 13,8 пг/мл (13,5—22,0 пг/мл). В группе больных только ХОБЛ концентрация ангиотензина II достоверно не отличалась от контроля.

Концентрация TNF α , IL-1 β , ангиотензина II, эндотелина 1, оксида азота сыворотки

Параметр	АГ и ХОБЛ	ХОБЛ	Кластер 1 группы АГ и ХОБЛ (субфенотип)	АГ	Контроль	<i>p</i>
TNF α , пг/мл	34,5 (32,7—35,1)	35,1 (35,3—39,6)	33,9 (31,6—34,8)	33,2 (32,1—34,6)	3,1 (0—3,6)	0,01 ^{3,4}
IL-1 β , пг/мл	0,2 (0,1—0,4)	0,2 (0,1—0,3)	0,2 (0,2—0,4)	0,1 (0,1—0,2)	0,1 (0,1—0,2)	0,01 ^{2,3,4}
Ангиотензин II, пг/мл	13,8 (13,5—22,0)	9,8 (8,5—9,9)	22,0 (21,5—22,1)	11,9 (11,7—11,9)	9,2 (8,5—9,5)	0,00001 ^{11,2,3,5}
Эндотелин 1, мкг/мл	7,7 (7,7—7,8)	5,5 (5,4—5,6)	7,2 (7,1—7,7)	6,9 (6,8 0 7,0)	4,5 (4,2—4,6)	0,00001 ^{1,2,3,4}
Оксид азота, мкг/мл	75,3 (74,9—76,3)	104,5 (102,8—104,6)	75,4 (74,8—76,1)	87,4 (85,6—88,1)	110,3 (105,1—112,1)	0,00001 ^{1,2,3}

Примечание: 1 — достоверны различия между группами АГ в сочетании с ХОБЛ и ХОБЛ; 2 — достоверны различия между группами АГ в сочетании с ХОБЛ и АГ; 3 — достоверны различия АГ в сочетании с ХОБЛ по отношению к контролю; 4 — достоверны различия ХОБЛ по отношению к контролю; 5 — достоверны различия всей страты АГ и ХОБЛ кластера 1.

Кластерный анализ по К-средним выделил в страте АГ и ХОБЛ 2 кластера (в качестве меры расстояния между объектами использована стандартная евклидова мера, число итераций — 20). В кластер 1 ($n=46$) входили только случаи с редкими обострениями ХОБЛ. Число всех обострений в этом кластере составило 101/407 человеко-лет, тяжелых обострений не было. Частота обострений на 1 больного в год составила 0,3 (0—0,3). Доля больных с эозинофильным паттерном воспаления в кластере 1 составила 30% (14 человек), с нейтрофильным — 70% (32 человека) без отличий от остальных групп. Другие фенотипические характеристики кластера 1 соответствовали тенденциям, установленным для страты АГ и ХОБЛ в целом, но были выражены в большей степени (табл. 4).

У больных кластера 1 был выше счет mMRC, меньше оценка тяжести кашля по ВАШ. При оценке функции легких ОФВ₁ в кластере 1 оказалась несколько больше, а снижение ОФВ₁ за год меньше,

чем в остальных группах. Кластер 1 характеризовали высокие значения СДЛА, ЛСС, увеличение размеров ПЖ и толщины передней стенки ПЖ. Через 10 лет после появления первых симптомов ХОБЛ ЛГ развилась у 61% больных кластера 1, у 51% больных кластера 2 группы АГ и ХОБЛ и у 30% больных только ХОБЛ. Десятилетняя выживаемость без легочной гипертензии составила 39% у больных кластера 1, 49% у больных кластера 2 группы АГ и ХОБЛ и 70% у больных группы только с ХОБЛ (рис. 2); $p=0,00002$. Одновременно в кластере 1 оказалась наибольшей концентрация ангиотензина II сыворотки (см. табл. 3).

Кластерный анализ страты ХОБЛ выделил 2 кластера ($n=32$ и $n=69$), которые отличались частотой обострений; $p=0,001$. Так как фенотипы с частыми и редкими обострениями хорошо известны, подробный анализ этих кластеров не проводился.

Таким образом, в результате исследования выявлены отличительные характеристики ХОБЛ при

Таблица 4

Симптомы ХОБЛ, функция легких, показатели гемодинамики малого круга кровообращения

Параметр	АГ и ХОБЛ, $n=103$	ХОБЛ, $n=101$	Кластер 1 группы АГ и ХОБЛ (субфенотип), $n=46$	Кластер 2 группы АГ и ХОБЛ, $n=57$	АГ, $n=99$	<i>p</i>
mMRC, балл	2 (2—3)	1 (1—2)	3 (3—3)	2 (2—2)	Не применимо	0,0001 ^{1,3,4,6}
Тяжесть кашля по визуальной аналоговой шкале, см	5 (3,3—5,5)	6,6 (6,1—7,0)	3,5 (3,2—4,5)	5,5 (3,5—5,6)	Не применимо	0,0001 ^{1,3,4,6}
Тест 6-минутной ходьбы, м	310 (250—340)	365 (350—380)	250 (250—270)	320 (315—340)	410 (385—600)	0,0001 ^{1,2,3,5,6}
ОФВ ₁ , %	62 (55—68)	58 (55—62)	66,5 (65—68)	56 (50—60)	102 (98—107)	0,0001 ^{2,3,4,5,6}
ФОЕ, %	130 (130—132)	132 (130—138)	130 (130—135)	130 (130—132)	98 (92—102)	0,001 ^{2,5}
DLco, %	70 (65—71)	75 (75—76)	64,5 (64—65)	71 (70—72)	88 (85—95)	0,0001 ^{1,2,3,4,5,6}
Скорость снижения ОФВ ₁ , мл/год	50 (43—64)	70 (65—90)	45 (45—50)	56 (50—60)	Не применимо	0,0001 ^{1,3,4,6}
СДЛА, мм рт.ст.	38 (34—52)	25 (24—32)	54 (48—65)	36 (32—37)	18 (16—20)	0,0001 ^{1,3,4,5,6}
Размеры ПЖ, см	4,4 (4,1—4,6)	3,3 (2,8—3,7)	4,7 (4,5—4,8)	4,2 (4,1—4,3)	3,0 (2,6—3,4)	0,01 ^{1,2,3,4,5,6}
ЛСС, дин/с/см ⁵	302 (232—523)	86 (78—145)	532 (448—601)	240 (228—288)	68 (58—91)	0,0001 ^{1,2,3,4,5,6}

Примечание: 1 — достоверны различия между группами АГ в сочетании с ХОБЛ и ХОБЛ; 2 — достоверны различия между группами АГ в сочетании с ХОБЛ и АГ; 3 — достоверны различия всей страты АГ и ХОБЛ и кластера 1; 4 — достоверны различия ХОБЛ и кластера 1; 5 — достоверны различия АГ и кластера 1; 6 — достоверны различия кластера 1 и кластера 2.

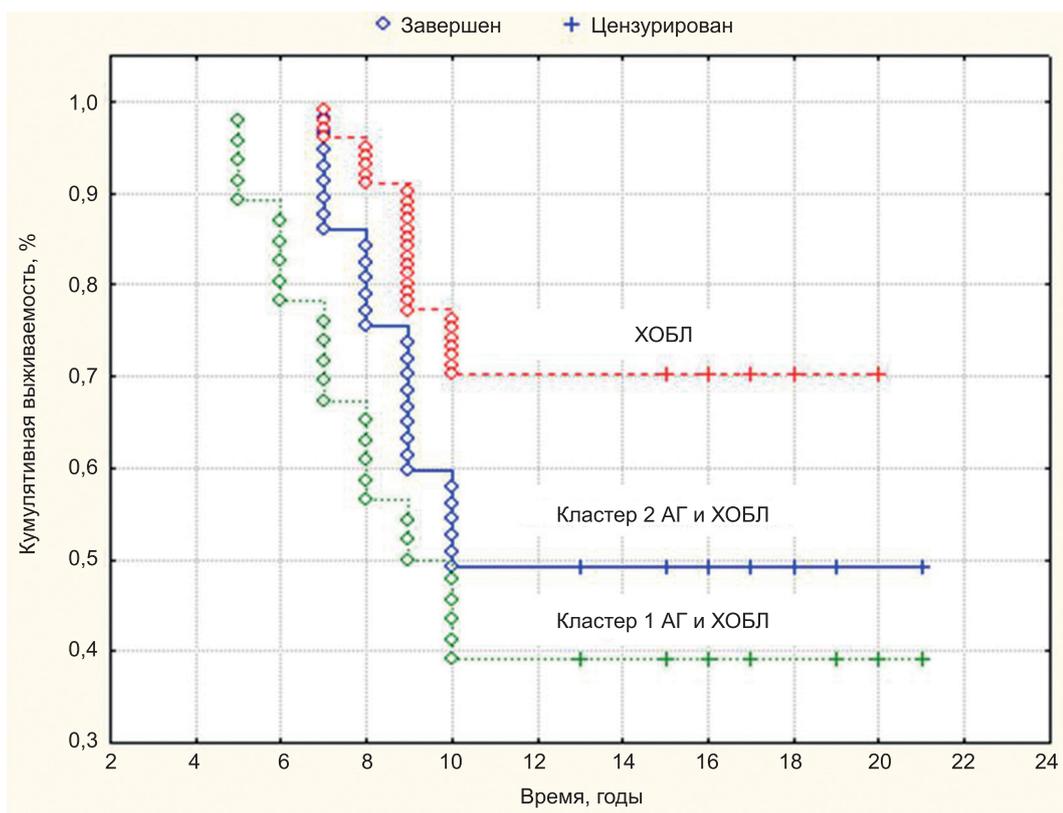


Рис. 2. 10-летняя выживаемость без легочной гипертензии

коморбидности ее с АГ по сравнению с ХОБЛ без АГ. При одинаковой тяжести бронхообструкции и гиперинфляции легких, сопоставимой частоте обострений, отсутствии различий в распределении основных паттернов воспаления ХОБЛ, коморбидная с АГ, отличалась большей тяжестью одышки и худшей переносимостью физических нагрузок, меньшей тяжестью кашля, что сопоставимо с литературными данными [8]. Было выявлено, что ХОБЛ, коморбидная с АГ, характеризуется большей тяжестью легочной гипертензии (ЛГ) и структурных нарушений правых отделов сердца. Также для больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, в большей степени, чем для больных только ХОБЛ или только АГ, была характерна эндотелиальная дисфункция при отсутствии различий в концентрации воспалительных факторов. У больных АГ и ХОБЛ была выше концентрация ангиотензина II по сравнению с больными только ХОБЛ, у которых концентрация этого белка была наименьшей, и с больными только АГ. Выявленные особенности позволяют говорить о фенотипе ХОБЛ, коморбидной с АГ. Кластерный анализ выявил в страте АГ и ХОБЛ субфенотип ХОБЛ, характеризующийся течением заболевания без обострений, более легким ограничением воздушного потока, но тяжелой одышкой, низкой толерантностью к физической нагрузке, сниженной диффузионной способностью легких, высокими значениями СДЛА и ЛСС и наибольшей концентрацией ангиотензина II.

Легочная гипертензия — один из компонентов ХОБЛ, в основе которого лежит ремоделирование и эндотелиальная дисфункция сосудов малого круга кровообращения. Сосудистый компонент ХОБЛ на-

чинает формироваться на самых ранних стадиях болезни одновременно с ремоделированием бронхоил и паренхимы легких и завершается формированием ЛГ на поздних стадиях [14]. При определении СДЛА методом эхокардиографии выделяют три степени тяжести ЛГ: умеренную (СДЛА — 20—40 мм рт.ст.), значительную (СДЛА — 40—60 мм рт.ст.) и выраженную (СДЛА более 60 мм рт.ст.) [15]. В большинстве случаев ХОБЛ ЛГ достигает только легкой или средней степени, но у части больных формируется тяжелая ЛГ [16], что еще раз подчеркивает гетерогенность заболевания. В нашем исследовании значения СДЛА в группе больных АГ и ХОБЛ соответствовали значительной ЛГ, у части больных кластера 1 достигали выраженной степени, а в группе больных только ХОБЛ — умеренной степени. Вероятно, механизмы развития ЛГ, также как и других компонентов ХОБЛ, могут различаться в зависимости от фенотипа. Сегодня известно несколько механизмов развития ЛГ при ХОБЛ. Это действие хронической гипоксемии, прямое токсическое действие экзогенных частиц, избыток провоспалительных цитокинов [14]. На сегодня достаточно данных, позволяющих считать гиперактивацию РААС одним из звеньев патогенеза ЛГ при ХОБЛ. В опыте на животных ремоделирование сосудов системы легочной артерии и ЛГ ассоциированы с повышенной экспрессией ренина, ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, рецепторов ангиотензиногена 1-го типа. У больных ЛГ, которым проводилась трансплантация легких, выявлено повышение активности как системной, так и локальной легочной РААС [9]. По данным некоторых исследований, применение ин-

гибиторов РААС при ХОБЛ улучшает толерантность к физической нагрузке [9]. Полученные в нашем исследовании данные об отличительных особенностях ХОБЛ, коморбидной с АГ, могут быть объяснены тем, что гиперактивация РААС и эндотелиальная дисфункция, вероятно, играют значительную роль в патогенезе этого фенотипа, при этом для фенотипа ХОБЛ, коморбидной с АГ, с редкими обострениями и значительной ЛГ основное значение имеет именно высокий уровень ангиотензина II.

Результаты сравнения групп и кластерного анализа, показавшие существенные отличия гемодинамики малого круга и концентрации ангиотензина II при ХОБЛ, коморбидной с АГ, определили целесообразность проведения 3-го этапа исследования — оценки ассоциации генов РААС однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) M235T гена AGT ангиотензиногена, ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора I типа ангиотензина II, полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента как факторов риска развития коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ, а также субфенотипа АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и высокой ЛГ. Функция РААС во многом зависит от генотипа, и роль генома в развитии ее патологии несомненна. На сегодняшний день хорошо известна роль генов РААС и как факторов риска АГ

[17, 18], и как факторов риска ХОБЛ. Так, генотип DD гена ACE ингибитора АПФ (иАПФ) в два раза повышает риск развития ХОБЛ у курильщиков [19], этот же генотип ассоциирован с АГ, с быстрым развитием гипертрофии левого желудочка и определяет повышенную концентрацию ангиотензина II [20], генотип TT ОНП M235T гена AGT ангиотензиногена ассоциирован с АГ [17], аллель С ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора I типа ангиотензина II ассоциирована как с самой АГ, так и с резистентными формами болезни [18]. Однако влияние данных полиморфизмов на формирование коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ не изучено.

Результаты генетического исследования суммированы в табл. 5, 6. С развитием коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ были ассоциированы все 3 полиморфизма. В качестве генотипов риска определены генотип TT ОНП M235T гена AGT и генотип DD полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE. Протективными генотипами оказались генотип MM ОНП M235T гена AGT, генотип AA ОНП A1166C гена ATGR1, генотип ID полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE.

С развитием субфенотипа АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и ЛГ также были ассоциированы все три исследуемых гена, при этом ассоциации были

Таблица 5

Результаты ассоциативного исследования ОНП M235T гена AGT, ОНП A1166C гена ATGR1, полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE, фермента и развития коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ

Генотип	ОШ	95% ДИ	p
<i>ОНП M235T гена AGT ангиотензиногена</i>			
TT	2,34	1,16—4,8	0,02
TM	1,01	0,6—1,8	0,9
MM	0,53	0,29—0,96	0,03
<i>ОНП A1166C гена ATGR1</i>			
CC	2,27	0,67—7,69	0,2
AC	1,73	0,98—3,01	0,06
AA	0,48	0,27—0,85	0,01
<i>Полиморфный локус Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента</i>			
DD	2,27	1,11—4,64	0,02
ID	0,5	0,29—0,89	0,02
II	1,2	0,65—2,28	0,5

Примечание: выделены генотипы, ассоциированные с одновременным развитием АГ и ХОБЛ.

Таблица 6

Результаты ассоциативного исследования ОНП M235T гена AGT, ОНП A1166C гена ATGR1, полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE и развития субфенотипа коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и ЛГ

Генотип	ОШ	95% ДИ	p
<i>ОНП M235T гена AGT ангиотензиногена</i>			
TT	7,23	3,19—16,36	0,00001
TM	0,8	0,39—1,65	0,5
MM	0,10	0,03—0,34	0,00001
<i>ОНП A1166C гена ATGR1</i>			
CC	5,8	1,66—20,13	0,003
AC	2,28	1,11—4,67	0,02
AA	0,22	0,1—0,48	0,00005
<i>Полиморфный локус Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента</i>			
DD	4,7	2,10—10,53	0,00011
ID	0,59	0,29—1,21	0,15
II	0,22	0,06—0,77	0,006

Примечание: выделены генотипы, ассоциированные с одновременным развитием субфенотипа АГ и ХОБЛ.

более значимыми, чем для всей группы АГ и ХОБЛ. Генотипами риска были генотип ТТ ОНП M235T гена AGT, генотипы СС и АС гена ATGR1 и генотип DD полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE. Протективные генотипы — ММ ОНП M235T гена AGT, АА ОНП A1166C гена ATGR1, генотип II полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE.

С формированием только АГ ассоциирован генотип ТТ ОНП M235T гена AGT (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,04—3,83). С формированием только ХОБЛ ассоциирован генотип II Ins/Del I/D гена ACE. Полученные данные позволяют говорить о возможной генетической основе коморбидной патологии ХОБЛ и АГ и ее субфенотипа.

Выводы:

1. ХОБЛ, коморбидная с АГ, может рассматриваться как отдельный фенотип болезни.

2. В группе ХОБЛ, коморбидной с АГ, выделяется субфенотип, для которого характерны редкие обострения, меньше бронхообструкция, но тяжелая одышка, низкая переносимость физических нагрузок, развитие значительной легочной гипертензии и высокая концентрация ангиотензина II сыворотки. В патогенезе этого субфенотипа, вероятно, имеет значение генетически обусловленная гиперактивация РААС.

3. Субфенотип ХОБЛ, коморбидной с АГ, с редкими обострениями и значительной легочной гипертензией ассоциирован с ОНП M235T гена AGT ангиотензиногена, ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора 1-го типа ангиотензина II, инсерционно-делеционным полиморфизмом Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. — URL: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/publications/policy-report/global-burden-disease-generating-evidence-guiding-policy> (дата обращения: 27.05.2016).
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. — 2014. — № 3. — С.15—36.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016). — URL: <http://www.goldcopd.com> (дата обращения: 27.05.2016).
4. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M.K. Han, A. Agusti, P.M. Calverley [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 182. — P.598—604.
5. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghé, K.F. Rabe // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P.204—212.

6. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study / L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala [et al.] // BMC Fam. Pract. — 2013. — Vol. 14. — P.11.
7. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества) / И.Е. Чазова, А.Г. Чучалин, К.А. Зыков [и др.] // Системные гипертензии. — 2013. — Т. 10. — С.5—34.
8. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Miller, L.D. Edwards, A. Agustí [et al.] // Respir. Med. — 2013. — Vol. 107. — P.1376—1384.
9. Reninangiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease / D. Shrikishna, R. Astin, P.R. Kemp, N.S. Hopkinson // Clin. Sci. (Lond). — 2012. — Vol. 123. — P.487—498.
10. Генетика бронхолегочных заболеваний / Н.Г. Бердникова, С.В. Буйкин, Е.Б. Букреева [и др.]. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.
11. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk / G.B. Ehret, P.B. Munroe, K.M. Rice [et al.] // Nature. — 2011. — Vol. 478. — P.103—109.
12. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. — 2013. — Vol. 31. — P.1281—1357.
13. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26. — P.319—338.
14. Blanco, I. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component / I. Blanco, L. Piccari, J.A. Barberà // Respirology. — 2016. — URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12772/pdf> (дата обращения: 27.05.2016).
15. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / Т.В. Мартынюк, А.А. Белевская, З.Х. Дадачева [и др.] // Лечебное дело. — 2015. — № 1. — С.111—121.
16. Chaouat, A. Pulmonary hypertension in COPD / A. Chaouat, R. Naeije, E. Weitzenblum // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 32. — P.1371—1385.
17. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard, M.L. Gronholdt [et al.] // Hypertension. — 2003. — Vol. 41. — P.1202—1211.
18. Baudin, B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension / B. Baudin // Exp. Physiol. — 2005. — Vol. 90 — P.277—282.
19. Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease / X. Busquets, N.G. MacFarlane, D. Heine-Suner [et al.] // Int. J. Chronic. Obstruct. Pulm. Dis. — 2007. — Vol. 2. — P.329—334.
20. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study / L.N. Cosenso-Martin, R.O. Vaz-de-Melo, L.R. Pereira [et al.] // Eur. J. Med. Res. — 2015. — Vol. 20. — P.74.

REFERENCES

1. Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. — URL: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/publications/policy-report/global-burden-disease-generating-evidence-guiding-policy>

2. Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR et al. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo: Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Russian Respiratory Society: Federal clinical guidelines on diagnostic and treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Pul'monologija [Pulmonology]*. 2014; 3: 15–36.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016). URL: <http://www.goldcopd.com>.
4. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Resp Crit Care Med*. 2010; 182: 598–604.
5. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31(1): 204–212.
6. García—Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013; 14: 11.
7. Chazova IE, Chuchalin AG, Zykov KA et al. Diagnostika i lechenie pacientov s arterial'noj gipertoniej i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkih (Rekomendacii Rossijskogo medicinskogo obshhestva po arterial'noj gipertonii i Rossijskogo respiratornogo obshhestva) [The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society)]. *Sistemnye Gipertenzii [System Hypertension]*. 2013; 10: 5–34.
8. Miller J, Edwards LD, Agustí A et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013; 107: 1376–1384.
9. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin—angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 123: 487–498.
10. Berdnikova NG, Bujkin SV, Bukreeva EB. Genetika bronholegichnyh zabolevanij [Genetic of bronchopulmonary diseases] *M: Atmosfera*. 2010: 160p.
11. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011; 478: 103–109.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31: 1281–1357.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319–338.
14. Blanco I, Piccari L, Barberà JA. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component *Respirology*. 2016; URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12772/pdf>
15. Martynjuk TV, Belevskaja AA, Dadacheva ZH et al. Vozmozhnosti jehokardiografii v diagnostike legochnoj gipertenzii i ocenke remodelirovanija serdca [The Role of Echocardiography in Diagnosis of Pulmonary Hypertension and Assessment of Heart Remodeling]. *Lechebnoe delo [Internal medicine]*. 2015; 1: 111–121.
16. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1371–1385.
17. Sethi AA, Nordestgaard BG, Gronholdt ML, Steffensen R et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003; 41: 1202–1211.
18. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Exp Physiol*. 2005; 90: 277–282.
19. Busquets X, MacFarlane NG, Heine—Suner D et al. Angiotensin—converting—enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis*. 2007; 2: 329–334.
20. Cosenso—Martin LN, Vaz—de—Melo RO, Pereira LR et al. Angiotensin—converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24—h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross—sectional study. *Eur J Med Res*. 2015; 20: 74.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТРОЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

ТАРАСОВ ИВАН ВАЛЕРЬЕВИЧ, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, тел. +7-926-819-58-06, e-mail: martini-87@list.ru

НИКИТИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

ПЕРОВА НАДЕЖДА ВИКТОРОВНА, докт. биол. наук, зам. директора по научно-практической работе АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Россия, 123557, Москва, Большой Тишинский пер., 43/20, стр. 2, тел. +7-926-607-66-25, e-mail: 89266076625@mail.ru

ЧУКУМОВ РИНАТ МАРАТОВИЧ, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

ГУСАРОВ ДАНИИЛ ЭДУАРДОВИЧ, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Реферат. Височно-нижнечелюстной сустав является одним из часто используемых суставов человеческого организма. Одной из наиболее распространенных патологий височно-нижнечелюстного сустава являются дегенеративно-дистрофические заболевания — остеоартрозы, приводящие к ограничению активности, а часто и к инвалидизации и снижению качества жизни больных. **Цель** — оценить эффективность консервативного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава биополимерным гетерогенным гидрогелем «Сферогель-light», medium и long. **Материал и методы.** Приводится личный опыт и клинический случай использования в консервативном лечении артроза височно-нижнечелюстного сустава биополимерного гетерогенного гидрогеля «Сферогель-light», medium и long. «Сферогель» получается из гидролизата эмбриональных или постнатальных коллагеносодержащих тканей сельскохозяйственных животных и содержит коллаген, гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, гепарин, ряд белков (белки системы комплемента и плазмы крови, интерфероны и анти-тела) и моносахаридов (глюкозу, фруктозу, маннозу, глюкозамин, галактозамин, фруктозамин, сиаловую кислоту). **Результаты и их обсуждение.** Представлен обзор современных методов консервативного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава, включая использование системно и местно нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетаминофена, препаратов замедленного хондропротективного действия, внутрисуставных инъекций кортикостероидов, анестетиков или биополимерных препаратов, таких как коллаген, гиалуроновая кислота, смесь стволовых клеток и плазмы крови либо комбинированные препараты биополимеров. **Заключение.** Препарат «Сферогель» позволяет достигать эффективного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава с длительным положительным эффектом.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, остеоартроз, биополимерный гетерогенный гидрогель, регенерация, хондроциты.

Для ссылки: Консервативное лечение артроза височно-нижнечелюстного сустава / И.В. Тарасов, А.А. Никитин, Н.В. Перова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.66—71.

CONSERVATIVE TREATMENT OF ARTHROSIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

TARASOV IVAN V., postgraduate student of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2, tel. +7-926-819-58-06, e-mail: martini-87@list.ru

NIKITIN ALEXANDER A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of maxillofacial surgery, Head of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str, 61/2

PEROVA NADEZHDA V., D. Biol. Sci., deputy director of the Institute of Biomedical Research and Technology, Russia, 123557, Moscow, Bolshoy Tishinskiy lane, 43/2, bld. 2, tel. +7-926-607-66-25, e-mail: 89266076625@mail.ru

CHUKUMOV RINAT M., C. Med. Sci., researcher of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2

GUSAROV DANIIL E., postgraduate student of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2

Abstract. Temporomandibular joint (TMJ) is one of the frequently used joints of the human body. The most common TMJ pathologies are degenerative-dystrophic diseases, such as osteoarthritis, leading to restriction of activity, and often to disability and reduced quality of life. **Aim.** To assess the effectiveness of conservative treatment of osteoarthritis of

the temporomandibular joint with heterogeneous biopolymer hydrogel Sferogel-light, medium and long. **Material and methods.** The article provides a personal experience in conservative treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint with heterogeneous biopolymer hydrogel Sferogel-light, medium and long. Sferogel is obtained from the hydrolyzed embryonic or postnatal collagen containing tissues of farm animals and comprises collagen, hyaluronic acid, chondroitin sulfate, heparin, a number of proteins (proteins of the complement system and blood plasma, interferons and antibodies) and monosaccharides (glucose, fructose, mannose, glucosamine, galactosamine, fructosamine and sialic acid). **Results and discussion.** The article presents an overview of modern methods of conservative treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint including the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs systemically and topically as well as acetaminophen, chondroprotectors, intra-articular injections of corticosteroids, anesthetics or biopolymer drugs, such as collagen, hyaluronic acid, a mixture of stem cells and plasma or a combination of biopolymers. **Conclusion.** Sferogel is effective in treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint with a long positive effect. **Key words:** temporomandibular joint, osteoarthritis, heterogeneous biopolymer hydrogel, regeneration, chondrocytes. **For reference:** Tarasov IV, Nikitin AA, Perova NV, Chukumov RM, Gusarov DE. Conservative treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 66—71.

Височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) является одним из часто используемых суставов человеческого организма. Одной из наиболее распространенных патологий ВНЧС являются дегенеративно-дистрофические заболевания — остеоартрозы, приводящие к ограничению активности, а часто и к инвалидизации и снижению качества жизни больных.

С возрастом распространенность заболевания увеличивается. Так, в популяции пожилых людей она может достигать 36%. При этом, по мнению Х. Томас, распространенность остеоартроза ВНЧС во всех возрастных группах может быть недооценена из-за сложности клинической и инструментальной диагностики [1].

Этиологическими факторами остеоартроза ВНЧС могут являться возраст и генетическая предрасположенность, аномалии или нарушения работы сустава и окружающих мышц, перенесенные травмы сустава или нижней челюсти, системные факторы [1].

Повреждение хряща, вызванное механическими или метаболическими факторами, запускает иммунный ответ и приводит к нарушению биомеханики ВНЧС, изменениям твердых и мягких тканей сустава. Текущее воспаление потенцируется иммунными клетками. Повреждения хряща усугубляются действием матриксных металлопротеиназ и простагландина E, выделяющихся за счет активации системы комплемента. Результатом вышеперечисленных факторов является деградация суставного хряща и ремоделирование субхондральной пластинки кости. При этом хрящ истончается, сужается суставная щель, формируются остеофиты и субхондральные кисты [2].

Клиническими симптомами остеоартроза ВНЧС являются боль в суставе, ограничение его функций и суставные звуки. В течении заболевания выделяют три стадии. Начальная стадия, длящаяся до 4 лет, проявляется наличием скрипа и хруста при нагрузке на ВНЧС. Промежуточная стадия длится от 6 мес до года и ассоциируется с разрушением сустава. При этом появляются боли в суставе в покое или при нагрузке, ограничение открывания рта, скрежещущие звуки в суставе. От начальной до конечной стадии в среднем проходит 5,5 года [1].

Диагностика остеоартроза ВНЧС, помимо анамнестических данных и физикального осмотра, включает в себя инструментальные методы исследования: рентгенографию по Шюллеру, Майеру,

зонографию, ультрасонографию, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Морфологические изменения ВНЧС, обнаруживаемые инструментальными методами, включают в себя эрозии суставной поверхности (до 31% случаев), уплощение поверхностей мышечного отростка нижней челюсти и суставной ямки (до 77% случаев), субхондральные кисты и остеофиты (до 77% случаев) [3].

По данным М. Ahmad et al., диагностика остеоартроза ВНЧС методом рентгенографии достигается в 19% случаев, методом МРТ — в 59% случаев, РКТ — в 84% случаев. При использовании ультрасонографии патология ВНЧС диагностируется в 83% случаев по сравнению с применением МРТ [4].

Лечение остеоартроза ВНЧС проводится с учетом клинической картины, стадии заболевания и направлено на купирование боли, подавление активности воспалительного процесса, предотвращение деградации сустава и восстановление его функции [2]. Фармакологическое лечение ВНЧС включает в себя применение селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы-2 [нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)] местно и системно, а также ацетаминофена, препаратов замедленного хондропротективного действия (глюкозамина, хондроитинсульфата, диацереина), внутрисуставные инъекции кортикостероидов и биополимеров [2].

НПВП обладают умеренной кратковременной эффективностью при лечении остеоартроза ВНЧС, уменьшая воспалительный процесс и тормозя дегенеративные процессы в суставе [9]. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, эторикоксиб) сравнимы по эффективности с традиционными НПВП и применяются для лечения больных с остеоартрозом височно-нижнечелюстного сустава с высокими сердечно-сосудистыми и гастроинтестинальными рисками [4]. Ацетаминофен часто используется для купирования болевых ощущений средней силы из-за безопасности применения по сравнению с НПВП, несмотря на более низкую эффективность.

Использование НПВП местно в виде мазей и гелей обычно назначается до пероральных НПВП или же вместе с ними. Применение НПВП местно дает значимый клинический эффект, сравнимый по силе с пероральными формами, при гораздо меньшей

частоте развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Препараты замедленного хондропротективного действия отличаются структурным модифицирующим эффектом, продолжающимся после окончания приема препарата. Диацереин ингибирует продукцию IL-1 и уменьшает повреждение хряща, а также замедляет сужение суставной щели. Эффекты применения глюкозамина и хондроитинсульфата схожи и также приводят к значимому уменьшению процесса сужения суставной щели, что в отдаленной перспективе может снизить необходимость хирургического лечения остеоартроза [4]. В случае недостатка эффективности местного и перорального применения НПВП используют внутрисуставные инъекции анестетиков и кортикостероидов. Методами хирургического лечения остеоартроза ВНЧС могут быть лаваж сустава с удалением поврежденных тканей, артропластика или эндопротезирование [4].

Перспективным методом фармакологического лечения остеоартроза ВНЧС является виско-supплементация — внутрисуставные инъекции биополимеров, являющихся компонентами нормальной синовиальной жидкости и хряща. Влияние виско-supплементации на прогрессирование заболевания обуславливается противовоспалительным, хондропротективным и анаболическим действием [2]. Коллаген является основным компонентом твердой части суставного хряща, поэтому в лечении остеоартроза должен использоваться коллаген. В настоящее время внутрисуставное применение коллагена исследовано только на животных моделях индуцированного остеоартроза. Так, M.L. Di Cesare et al. в исследовании на крысах оценили эффективность коллагена при остеоартрозе, индуцированного введением в сустав моноиодацетата (MIA). Через 2 нед приема препарата у животных было отмечено снижение боли, уменьшение постурального дисбаланса и общее улучшение двигательной активности. Снижение в крови уровня пептида СТХ-II, возникающего при разрушении коллагенсодержащих структур, отражало уменьшение структурных повреждений суставов.

T. Naraoka et al. изучили эффекты внутрисуставного применения коллагена трипептида при остеоартрозе у кроликов, индуцированного повреждением связок. После лечения препараты суставов исследовались гистологически и гистохимически. Все животные, принимавшие коллаген, показали большую сопротивляемость к развитию остеоартроза по сравнению с плацебо. Гистологическое исследование препаратов показало значительное уменьшение степени дегенерации сустава. Иммуногистохимически отмечалось значительно большее количество коллаген-позитивных хондроцитов. Таким образом, было показано, что внутрисуставные инъекции коллагена существенно замедляют прогрессирование дегенерации хряща в раннем периоде остеоартроза [6].

В ряде исследований на пациентах с остеоартрозом показано, что прием препаратов коллагена может уменьшать суставную боль при назначении внутрь. Так, D.C. Crowley et al. сообщают о сниже-

нии у пациентов, принимавших коллаген, оценки по WOMAC на 33%, а оценки по VAS — на 40%. Кроме того, по данным метаанализа 4 открытых двойных слепых исследований, прием коллагена внутрь значительно увеличивает синтез внеклеточного матрикса хондроцитами у больных остеоартрозом [4].

Гиалуроновая кислота является главным компонентом синовиальной жидкости, отвечающим за ее вязкость, и также присутствует в хондроцитах. При разрушении хряща в процессе развития остеоартроза количество гиалуроновой кислоты в хряще уменьшается. Наиболее исследованными препаратами гиалуроновой кислоты являются гилан и гиластан. Так, в исследовании применения гилана GF-20 на больных остеоартрозом ВНЧС и со смещением суставного диска было показано статистически значимое уменьшение интенсивности боли и улучшение открывания рта по сравнению с плацебо [4].

L. Housman et al. в двойном слепом рандомизированном исследовании сравнили эффективность применения инъекций гиластана и метилпреднизолона. Статистически значимое уменьшение боли и изменение оценки по WOMAC отмечалось у всех больных. При этом, хотя инъекции гиластана эффективно облегчали боль, статистически значимых различий с введением кортикостероидов показано не было [4]. Отсутствие различия эффектов гиалуроновой кислоты и кортикостероидов также было показано A. Moystad et al. Было проведено сравнение структурных изменений костей при остеоартрозе ВНЧС на РКТ до и после лечения гиланом и кортикостероидами. При оценке результатов через полгода у больных со средней и тяжелой степенью остеоартроза отмечалась регрессия радиографических изменений костей, у больных с более тяжелыми ранними стадиями — прогрессия изменений. При этом не отмечалось статистически значимых различий между гиланом и кортикостероидами по клиническому и структурному эффектам [4].

Отечественные исследователи в основном говорят о хорошей эффективности применения препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе. В исследовании С.М. Майоровой было показано статистически значимое уменьшение болевых ощущений по WOMAC на 23,5% и VAS на 43,8%, а также уменьшение утренней скованности на 15,6% при введении препарата гиалуроновой кислоты суплазина [4].

В рандомизированном многоцентровом исследовании А.Г. Беленького также показаны положительные статистически значимые эффекты внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты. У 70% пациентов уменьшились интенсивность боли, утренняя скованность и общая функциональная недостаточность при оценке по WOMAC [4]. Часто для лечения остеоартроза применяются и другие биополимеры животного происхождения — различные белки, протеогликаны, факторы роста, плазма и сыворотка крови. Так, D.R. Sagar et al. исследовали эффекты остеопротегерина на развитие индуцированного остеоартроза у крыс. Остеопротегерин тормозит формирование остеокластов, являясь растворимой частью фактора некроза

опухоли. Введение препарата параллельно с веществом, разрушавшим хрящ, привело к значительному уменьшению структурных повреждений сустава по сравнению с контрольной группой. Терапевтическое введение остеопротегерина после индукции остеоартроза статистически значимо уменьшало развитие боли, не влияя при этом на уже развившиеся структурные изменения.

G.D. Jay et al. исследовали внутрисуставное применение лубрицина у крыс при остеоартрозе, вызванном повреждением связок сустава. Введение лубрицина привело к значительному снижению оценки дегенерации хряща по критерию OARSI по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отмечалось существенное снижение уровня СТХ-II в моче, что означало уменьшение дегградации коллагеновых структур хряща.

В исследовании D. Xiao et al. на кроликах с остеоартрозом ВНЧС был доказан стимулирующий эффект Nell-1 протеина на хондрогенез. Степень остеоартроза у животных, получавших препарат, была значительно ниже по сравнению с контрольной группой. При этом в экспериментальной группе также отмечалось увеличение экспрессии коллагена II и агрекана, что свидетельствовало о положительном влиянии Nell-1 протеина на регенерацию хряща при уже развившемся остеоартрозе ВНЧС [4].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta), по мнению B. Ying, может защищать субхондральную костную пластинку от повреждения и содействовать восстановлению хряща при остеоартрозе ВНЧС. Гипотеза была доказана в исследовании применения TGF-beta на кроликах с индуцированным остеоартрозом. В суставах животных контрольной группы присутствовали типичные повреждения хряща и склероз субхондральной пластинки. Суставы животных, получавших TGF-beta, были покрыты слоем хорошо организованной хрящевой ткани и имели увеличенное количество протеогликанов [4].

Некоторые исследователи применяют различные стволовые клетки при лечении остеоартроза. Так, Y. Mifune et al. исследовали внутрисуставное введение смеси плазмы и стволовых клеток из мышц при химически индуцированном остеоартрозе у крыс. Регенерация поврежденного хряща после введения смеси улучшалась. Гистологически отмечалось уменьшение апоптоза хондроцитов и вовлечение трансплантированных стволовых клеток в процесс восстановления хряща [5].

При лечении остеоартроза могут быть использованы комбинированные препараты, объединяющие в себе преимущества различных биополимеров животного происхождения. Отечественными учеными под руководством докт. биол. наук, профессора Н.В. Перовой был разработан «Сферогель» — биополимерный гетерогенный препарат с регенераторными свойствами для лечения больных остеоартрозом [4]. Препарат является гидрогелем и состоит из гидролизата эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей сельскохозяйственных животных. Гидролизат присутствует в виде двух частей: жидкой части из исходного гидролизата и

твердой части из микрочастиц сшитого гидролизата. Основные компоненты «Сферогеля» включают в себя коллаген, гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, гепарин, ряд белков (белки системы комплемента и плазмы крови, интерфероны и антигены) и моносахаридов (глюкозу, фруктозу, маннозу, глюкозамин, галактозамин, фруктозамин, сиаловую кислоту). Основное действие гидрогеля заключается в регенеративном и трофическом воздействии на окружающие ткани, а также в стимуляции процессов дифференциации и пролиферации клеток. При введении в суставы гидрогель уменьшает механическую нагрузку на суставные поверхности, восстанавливает смазывающие и демпферные свойства синовиальной жидкости, повышая ее вязкость, потенцирует процессы восстановления суставного хряща и синовиальной оболочки, опосредованно влияя на факторы воспаления, а также продлевает действие других лекарственных препаратов, введенных вместе с гелем.

Основными показаниями использования «Сферогеля» при остеоартрозе различных суставов являются неэффективность медикаментозного лечения, невозможность применения НПВП, лечение остеоартроза на ранних стадиях, а также профилактика остеоартроза после операционных вмешательств. Противопоказания применения «Сферогеля» при остеоартрозе включают в себя наличие воспалительных процессов в пораженном суставе и окружающих его тканях, нейропатии различного генеза, венозный или лимфостаз конечности на стороне пораженного сустава, а также сепсис, подагру, сахарный диабет и мочекаменную болезнь [4].

Формы выпуска «Сферогеля» для применения при ОА различаются по времени резорбции препарата: «Сферогель-лайт» резорбируется в пределах 1—4 нед, «Сферогель-медиум» — от 1 до 6 мес, «Сферогель-лонг» — от 6 мес до 1 года. Рекомендуемый курс «Сферогеля-лайт» включает три инъекции в полость сустава с интервалом в 2—3 нед. В случае положительного ответа на лечение длительность эффекта составляет минимум 6,5 мес. При этом системный эффект не развивается и воздействие ограничивается только пораженным суставом. «Сферогель-медиум» вводится однократно, эффект заключается в восстановлении общей функции сустава, снижении интенсивности болевого синдрома и длится до 6 мес. «Сферогель-лонг» рекомендуется использовать только после последовательного прохождения курсов «Сферогеля-лайт» и медиум. Его эффект длится до 1 года.

Эффекты применения «Сферогеля» при остеоартрозе суставов показаны в результатах двойного слепого рандомизированного исследования, проведенного Р.С. Сайковским и соавт. Результаты внутрисуставного введения препарата оценивались по WOMAC и VAS в горизонте до 12 нед. У больных, получавших препарат, статистически значимо по сравнению с плацебо уменьшились оценки интенсивности боли по VAS и WOMAC и утренняя скованность. Также возросли общие функциональные способности суставов. Согласно результатам исследования действие «Сферогеля» в кратко-

срочном периоде основывается на удержании в полости сустава биологически активных веществ и стимуляции регенерации хряща [6].

При лечении остеоартроза ВНЧС по-прежнему остается потребность в препаратах, облегчающих рефрактерную боль, замедляющих дегенерацию сустава и восстанавливающих поврежденный хрящ. Разработанные для этих целей препараты коллагена, гиалуроновой кислоты, факторов роста и стволовых клеток различаются по эффектам и оценкам исследователей.

В отделение челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского с 2014 г. успешно применяется метод консервативного лечения артроза ВНЧС с использованием биополимерного гетерогенного гидрогеля. Пациентам проводится поэтапное лечение, начиная с внутрисуставных введений форм «Сферогеля-light», затем medium и long, учитывая индивидуальную переносимость препаратов. За данный период нами проведено 37 внутрисуставных введений «Сферогеля» различных форм. В результате проводимого нами консервативного лечения у больных остеоартрозом ВНЧС отмечается значительная положительная динамика в виде купирования или уменьшения болевого синдрома (92%), увеличения объема открывания рта до пределов нормы (85%), купирования девиации нижней челюсти (87%), исчезновения или уменьшения шумовых симптомов (95%), отсутствия чувства скованности по утрам (82%) [7].

Клинический случай. Больная Н., 1959 года рождения. Жалобы на невозможность пережевывания

пищи, умеренную боль в области ВНЧС с обеих сторон, хруст в области ВНЧС слева. Анамнез: считает себя больной с февраля 2014 г. после ортопедического лечения. Обратилась к хирургу-стоматологу по месту жительства, направлена на консультацию к челюстно-лицевому хирургу в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Неоднократно получала курс консервативной терапии с незначительным положительным эффектом. Местный статус: конфигурация лица не изменена. При пальпации височной мышцы слева, жевательных мышц, латеральных крыловидных мышц имеются триггерные пункты, тонус мышц повышен. Пальпация в области ВНЧС болезненна с обеих сторон. Экскурсия головок ВНЧС снижена. Открывание рта — до 3,6 см, болезненно слева. Хруст в области левого ВНЧС.

Диагноз: двусторонний артроз ВНЧС. Двусторонний вентральный вывих дисков ВНЧС без репозиции. Миофасциальный болевой синдром лица. Лечение: проведена двусторонняя артропункция ВНЧС с введением по 0,3 мл биополимерного гетерогенного гидрогеля. Инъекцию перенесла удовлетворительно.

Результаты лечения: купирование болевого синдрома; увеличение открывания рта до 4,8 см; исчезновение суставного шума; купирование девиации нижней челюсти.

На рисунке представлены фотографии пациентки до лечения (слева) и после лечения (справа).

С учетом результатов лечения в нашей клинике предпочтительней всего является консервативный метод лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава с применением биополимерного гетерогенного гидрогеля, поскольку его применение



Пациентка до (слева) и после (справа) лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава с помощью введения биополимерного гетерогенного гидрогеля «Сферогель»

оказывает положительное действие на симптомы заболевания. Препарат показал очень хорошую биосовместимость. Побочных эффектов применения не отмечено ни в одном случае. Есть необходимость дополнительных исследований применения комбинированных биополимерных препаратов и оценки отдаленных результатов лечения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Association between radiographic findings in the mandibular condyle and temporomandibular dysfunction in an elderly population / H. Sato, T. Osterberg, M. Ahlqwist [et al.] // Acta odontologica Scandinavica. — 1996. — Vol. 54, № 6. — P.384—390
2. Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint / X.D. Wang, X.X. Kou, J.J. Mao [et al.] // Journal of Dental Research. — 2012. — Vol. 91, № 5. — P.499—505.
3. Anatomy of the temporomandibular joint / X. Alomar, J. Medrano, J. Cabratosa [et al.] // Seminars in Ultrasound, CT and MRI. — 2007. — № 28. — S.170—183.
4. Перова, Н.В. Дифференцированный подход к доклинической оценке биологической безопасности имплантатов: дис. ... д-ра биол. наук / Перова Надежда Викторовна; ГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов». — М., 2004. — 221 с.
5. Брюховецкий, И.С. Морфохимическая характеристика спинного мозга крыс после торакальной сегментэктомии и трансплантации полимерного коллагенового нейроматрикса «Сферогель-Э»™ с инкорпорированными обкладочными нейроэпителиальными клетками / И.С. Брюховецкий, И.В. Дюйзен, П.А. Мотавкин // Гены и клетки. — 2008. — Т. 3, № 2. — С.57—62.
6. Биодegradуемый коллагенсодержащий матрикс «Сферогель» для биоискусственных органов и тканей

/ Ю.В. Порунова, Н.В. Перова, В.Ф. Урьяш [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2003. — № 4. — С.46—49.

7. Эффективность применения препарата «Сферогель» для лечения гонартроза / Р.С. Сайковский, Н.А. Савенкова, А.В. Аверьянов, А.В. Лисица // Клиническая практика. — 2013. — № 3. — С.4—10.

REFERENCES

1. Sato H, Osterberg T, Ahlqwist M, Carlsson GE, Grondahl HG, Rubinstein B. Association between radiographic findings in the mandibular condyle and temporomandibular dysfunction in an elderly population. Acta Odontol Scand. 1996; 54 (6): 384–90.
2. Wang XD, Kou XX, Mao JJ, Gan YH, Zhou YH. Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint. J Dent Res. 2012; 91 (5): 499–505.
3. Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero J, Lorente M, Serra I, Monill J, Salvador A. Anatomy of the temporomandibular joint. Seminars in Ultrasound, CT, and MRI. 2007; 28: 170–183.
4. Perova, N.V. Differencirovannyj podhod k doklinicheskoj ocenke biologicheskoj bezopasnosti implantatov [Differentiated approach to the pre-clinical evaluation of biological safety of implants]. Moskva (Moscow). 2004; 221 p.
5. Brjuhoveckij IS, Djujzen IV, Motavkin PA. Morfohimicheskaja harakteristika spinnogo mozga krysz posle torakal'noj segmentjektomii i transplantacii polimernogo kollagenovogo nejromatriksa «Sferogel'-Je»™ s inkorporirovannymi obkpadochnymi nejrojepitelial'nymi kletkami [Morphochemical characteristic of the spinal cord of rats after transplantation of thoracic segmentectomy and polymeric collagen neyromatriksa «Sferogel-E»™ with incorporated obkpadochnymi neuroepithelial cells]. Geny i kletki [Genes and cells]. 2008; 3 (2): 57-62.
6. Porunova JuV, Perova NV, Ur'jash VF et al. Biodegradiruemyj kollagensoderzhashhij matriks Sferogel' dlja bioiskusstvennyh organov i tkanej [Biodegradable collagen-containing matrix Spherogel for bioartificial organs and tissues]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov [Journal of Transplantology and Artificial Organs]. 2003; 4: 46–49.
7. Sajkovskij RS, Savenkova NA, Aver'janov AV, Lisica AV. Jefferktivnost' primenenija preparata Sferogel' dlja lechenija gonartroza [The effectiveness of Spherogel drug for the treatment of gonarthrosis]. Klinicheskaja praktika [Clinical practice]. 2013; 3: 4–10.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ (обзор литературы)

АТАБИЕВА ДЖАМИЛЯ АСЛАНОВНА, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-968-565-08-80, e-mail: atabieva.jamilya@gmail.com

ПИКУЗА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА, врач-акушер-гинеколог акушерского observationalного отделения Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-903-170-63-30, e-mail: tatapikuza@mail.ru

ЧИЛОВА РАИСА АЛЕКСЕЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог лечебно-диагностического отделения № 1 Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-761-91-35, e-mail: rtchilova@gmail.com

ЖУКОВА ЭЛЬВИРА ВАЛЕНТИНОВНА, акушер-гинеколог, врач высшей категории, зав. лечебно-диагностическим отделением № 1 Университетской клинической больницы № 2 Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-998-04-41, e-mail: zhukova.elvira@mail.ru

ТРИФОНОВА НАТАЛЬЯ СИЯТОВНА, канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-903-773-72-20, e-mail: trifonova.natalya@mail.ru

Реферат. Заболевания шейки матки являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не имеют тенденции к снижению. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, изучены данные клинических исследований. **Результаты и их обсуждение.** Изменения состояния шейки матки приводят к возникновению множества нарушений во время беременности и усложняют ее ведение. В обзоре представлено современное состояние проблемы патологических состояний шейки матки. Описываются изменения шейки матки при беременности, риск развития патологии шейки матки среди беременных. Приводятся современные международные классификации патологических состояний шейки матки, включая воспалительные заболевания, фоновые и предраковые состояния. Указываются особенности течения патологии шейки матки у беременных, приводятся современные методы диагностики и лечения. **Заключение.** Данный обзор актуален в современном акушерстве и гинекологии в связи с учащением случаев возникновения патологии шейки матки во время беременности и вне ее, а также отсутствием строгих критериев диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: шейка матки, беременность, патология шейки матки, осложнения беременности.

Для ссылки: Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы) / А.Д. Атабиева, Т.В. Пикуза, Р.А. Чилова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.72—83.

DISEASES OF THE CERVIX DURING PREGNANCY AND MODERN DIAGNOSTIC METHODS (the review of literature)

ATABIYEVA ZHAMILIA A., graduate student of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of medical faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-968-565-08-80, e-mail: atabieva.jamilya@gmail.com

PIKUZ TATYANA V., obstetrician-gynecologist of the Department obstetric observation of V.F. Snegirev clinic of obstetrics and gynecology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-903-170-63-30, e-mail: tatapikuza@mail.ru

CHILOVA RAISA A., D. Med. Sci., professor of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, obstetrician-gynecologist of V.F. Snegirev clinic obstetrics and gynecology, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-985-761-91-35, e-mail: rtchilova@gmail.com

ZHUKOVA ELVIRA V., obstetrician-gynecologist, the highest category physician, Head of the Department of clinical and diagnostic № 1 of the University clinic № 2 of Clinic of obstetrics and gynecology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-985-998-04-41, e-mail: zhukova.elvira@mail.ru

TRIFONOVA NATALYA S., C. Med. Sci., obstetrician-gynecologist of Clinic of obstetrics and gynecology of the University hospital № 2 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-903-773-72-20, e-mail: trifonova.natalya@mail.ru

Abstract. Aim. To study cervical disease as it is one of the most common pathological conditions of the female reproductive system that does not tend to decrease. **Material and methods.** Review of local and foreign publications has been performed. The data from clinical trials has been studied. **Results and discussion.** The changes in cervical state

give rise to numerous irregularities during pregnancy and make the management complicated. This review presents the current state of the problem of cervical pathological state. It describes the changes in the cervix during pregnancy as well as the risk of cervical disease among pregnant women. We provide the modern international classification of pathological cervical conditions including inflammatory diseases, background and precancerous state. The peculiarities of cervical disease in pregnant women are specified, advanced diagnostic and treatment methods are provided. **Conclusion.** This review is relevant in modern obstetrics and gynaecology due to the increasing incidence of emerging cervical pathology during pregnancy and beyond, as well as the absence the strict criteria for the diagnosis and treatment of this pathology.

Key words: cervix, pregnancy, cervical pathology, complications of pregnancy.

For reference: Atabiyeva JA, Pikuza TV, Chilova RA, Zhukova EV, Trifonova NS. Diseases of the cervix during pregnancy and modern diagnostic methods (the review). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 72—83.

Анатомические особенности шейки матки и их влияние на беременность

Заболевания шейки матки (ШМ) являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не имеют тенденции к снижению. Любые гинекологические заболевания могут сочетаться с патологией ШМ [1, 2, 3, 4]. Именно поэтому, несмотря на современные достижения в диагностике и лечении, патология ШМ остается важнейшей проблемой в акушерстве и гинекологии. Структурные особенности ШМ вне беременности изложены во множестве монографий и руководств [1, 2, 3, 5, 6, 7]. В данном обзоре освещается влияние патологии ШМ на течение беременности и роды.

Проблема заболеваний ШМ у беременных является актуальной. ШМ при беременности — чрезвычайно важная анатомическая и функциональная структура, представляющая собой гладкомышечный орган, образованный соединительной тканью (стромой) с сосудами. Влагалищная часть ШМ (экзоцервикс) покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ), тонким, практически бесцветным, без сосудов. Цервикальный канал в норме выстлан однослойным цилиндрическим эпителием (ЦЭ) красного цвета из-за просвечивающихся подлежащих сосудов. В цервикальном канале и в экзоцервиксе истинных трубчатых желез нет. Основным элементом цилиндрического эпителия являются псевдожелезы, представляющие собой щели и углубления, клетки которых секретируют слизь. Секрет ШМ является сложноорганизованной биологической жидкостью, изменяющейся в течение менструального цикла и содержащей как иммунологические факторы, так и аминокислоты, липиды, белки, гликопротеины. ШМ является пограничным органом между стерильной полостью матки и бактериально обсемененным влагалищем. Содержимое двух верхних третей цервикального канала в физиологических условиях является стерильным [8, 9].

Любая патология ШМ потенциально оказывает то или иное влияние на течение беременности, состояние плода, течение родов и состояние ребенка и матери. В настоящее время остается актуальной проблема выбора оптимальных методов диагностики и своевременного лечения патологии ШМ с целью предотвращения осложненного течения и исходов беременности [3, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Изменения шейки матки при беременности

Шейка матки беременных содержит от 5 до 15% гладкомышечных клеток [12—14]. Исследование физиологических свойств миоцитов шейки матки показало, что они обладают спонтанной сократительной активностью, особенно во время беременности, обеспечивая запирательную ее функцию. Накануне родов миоциты ШМ существенно снижают свою чувствительность к гистамину, окситоцину, ацетилхолину, благодаря чему сократительный аппарат ШМ не препятствует течению родового процесса. При этом многие авторы заключают, что накануне родов миоциты ШМ снижают характерную для беременности α -адренореактивность и приобретают способность к релаксации под влиянием адренергических факторов, в том числе содержащихся в околоплодных водах.

Во время беременности во всех структурах ШМ происходят изменения. В начале беременности ШМ сохраняет обычную плотную консистенцию. В дальнейшем, благодаря усилению кровообращения в ней развиваются застойные явления, вызывающие отек, в связи с этим ШМ увеличивается и размягчается [16]. Многослойный плоский эпителий гиперплазируется, появляется большое количество делящихся клеток, нередко с нарушением дифференцировки. В клетках содержится большое количество гликогена, возрастает концентрация глюкозаминогликанов. У 19% беременных происходит утолщение базального слоя. Слизистая оболочка цервикального канала (эндоцервикс) также утолщается (за счет увеличения размеров клетки), клетки цилиндрического эпителия становятся выше, ядра их перемещаются в середину клетки, наблюдается усиление секреции. Резервные клетки (субпризматические) гиперплазируются, при этом образуются полиповидные выросты в железах. В эндоцервиксе встречаются многочисленные железы и сосуды. Железистые компоненты увеличиваются как в своем размере, так и в количестве, железы приобретают выраженную извилистость. В третьем триместре беременности эндоцервикс трансформируется в губкообразную массу с арборизованными контурами, просветы желез заполнены слизью [17, 18].

Значительные изменения происходят в строении шейки матки. Из-за деструкции коллагеновых волокон и накопления внеклеточной гликопротеиновой субстанции ШМ увеличивается и размягчается. Строма ШМ при беременности становится отечной, богата снабжена сосудами из-за обильной васкуляризации, в ней отмечается децидуоподобная

реакция, т.е. появляются клетки, морфологически не отличающиеся от децидуальных клеток в полости матки [9, 19]. Увеличенное количество сосудов в соединительной ткани создает впечатление, что они располагаются у самой поверхности, образуя сети и сосудистые петли; характерен отек, гиперемия и лейкоцитарная инфильтрация. Во второй половине беременности кровеносные сосуды еще больше расширяются и располагаются в виде сетей, вследствие этого кольпоскопическая картина влагалищной части ШМ приобретает «мраморный оттенок».

На фоне увеличенной в размерах шейки матки четко выявляется цианотичная окраска экзоцервикса, связанная с выраженным полнокровием субэпителиальных сосудов. Многослойный плоский эпителий из-за гиперплазии выглядит утолщенным, рыхлым, поверхность его отечная. Как вариант нормы у беременных может встречаться децидуоз шейки матки. Очаги децидуальной ткани впервые были описаны Вауер в 1855 г. С.А. Фрайман (1938) описал макроскопическую картину децидуальной реакции ШМ, она напоминала кровоточащую эктопию и рак шейки матки. Grimpeau назвал эти изменения децидуозом. Макроскопическая картина децидуальной реакции ШМ — это разрастание децидуальной ткани, обусловленное гормональной перестройкой, которое спонтанно исчезает в течение нескольких недель после родов. Э.А. Тарнаускас в 1971 г. выделил 2 формы децидуоза: опухолевидную и полиповидную.

Вследствие увеличения ШМ в размерах и изменения ее структур стык эпителиев во втором и третьем триместрах перемещается в сторону экзоцервикса, визуализируется физиологическая эктопия (*ectopia gravidarum*). Физиологическая эктопия при беременности сопровождается выраженной гипертрофией, отеком и васкуляризацией сосочков, в которых наблюдаются извитые терминальные сосуды, что при кольпоскопии имитирует малигнизацию.

Риск развития патологии шейки матки среди беременных

За последнее десятилетие накоплен большой фактический материал в отношении гистофизиологии и патологии шейки матки. Наиболее полно патология ШМ представлена в ГКО, которая значительно отличается от первой редакции (ВОЗ, 1995). В новой редакции научная группа в составе R.E. Scully, T.A. Bonfiglio, R.J. Kurmann, S.G. Siilverberg, E.J. Vilkinson при определении заболеваний ШМ, особенно при определении типа опухолей и опухолевидных процессов в ШМ, учитывала их гистогенез.

На основании многочисленных исследований [9, 19] выделены факторы риска развития заболеваний шейки матки, большинство из которых связаны с фертильностью:

1. Особенности становления менструальной функции: раннее или позднее менархе, раннее половое созревание увеличивают риск развития заболеваний ШМ в 5—7,5 раза.

2. Сексуальный анамнез: раннее начало половой жизни, искусственные аборты, чрезмерная сексуальная активность, большое число половых партнеров

создают условия для инфицирования и усугубляют течение заболеваний.

3. Инфицированность женского организма патогенной бактериальной, вирусной инфекцией: вагинальная микрофлора — это динамичная микроэкосистема, которая играет чрезвычайно важную роль в поддержании эпителия ШМ на оптимальном уровне. Изменения в составе нормальной генитальной микрофлоры способствует снижению колонизационной резистентности и функциональной активности защитных барьеров организма по отношению к условно-патогенной микрофлоре, что может лежать в основе последующих патологических сдвигов, приводящих к дисплазии эпителия шейки матки [3, 4, 9, 20, 21].

4. Репродуктивная функция: ранняя первая беременность и роды, большое число беременностей и родов, раннее менархе, гормональные нарушения, применение гормональных контрацептивов в течение 5—9 лет, травмы шейки матки. Показано, что риск развития плоскоклеточного рака достоверно выше у женщин, имеющих семь родов и более [6, 21].

5. Низкий уровень половой гигиены, низкий социальный уровень, курение. В настоящее время имеются убедительные данные о высоком риске рака ШМ у курящих женщин. Отмечается ассоциация курения с ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, допускается коканцерогенная роль содержащегося в табачном дыме никотина и котинина, обладающих способностью превращаться в канцерогенные агенты (нитрозамины) в присутствии специфической бактериальной инфекции [4, 6, 20, 21].

Патология шейки матки

Частота патологии ШМ у женщин репродуктивного возраста составляет 12—20% [1—3, 5, 16, 19, 21].

Вопросы терминологии и классификации заболеваний ШМ остаются дискуссионными. В настоящее время предложено множество различных классификаций патологических изменений шейки матки, которые основаны на данных гистологического исследования, а также на результатах кольпоскопии и цервикоскопии.

Многочисленные исследования показали связь между патологией ШМ и дисфункцией местного иммунитета, что имеет большое значение для подбора адекватной иммунокорректирующей терапии у беременных с заболеваниями шейки матки. Течение различных заболеваний ШМ у беременных имеет общие особенности: тенденция к прогрессированию и наличие клинических проявлений, основными из которых являются патологические выделения из половых путей [9, 19].

Наиболее полно морфологическая характеристика патологии ШМ представлена в «Гистологической классификации опухолей женской половой системы» (2-я редакция, 1994).

Плоскоклеточные новообразования. Папиллома; остроконечная кондилома с морфологическими признаками папилломавирусной инфекции; плоскоклеточная метаплазия; метаплазия переходо-клеточного типа; плоскоклеточная атипия,

состоящая в увеличении ядер, появляющаяся при цервиците и репаративном процессе.

Как правило, возникновению рака ШМ предшествует появление предраковых изменений эпителиального покрова органа. К ним относятся эпителиальные дисплазии трех степеней выраженности. По последней зарубежной классификации принято выделять три степени предраковых состояний ШМ. Диспластические изменения и преинвазивная карцинома шейки матки, обозначенные в зарубежной литературе как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), объединены под названием плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (*squamous intraepithelial neoplasia*). CIN I соответствует эпителиальной дисплазии легкой степени, CIN II — эпителиальной дисплазии средней степени, CIN III — тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме шейки матки. CIN I используют также для обозначения плоской кондиломы, вызванной папилломавирусом. Термин лейкоплакия с атипией заменяет CIN с кератинизацией. Среди плоскоклеточных карцином выделяют ороговевающую, неороговевающую, веррукозную, бородавчатую (кондиломатозную) с признаками ПВИ, папиллярную, а также лимфоэпителиооподобную карциному.

Железистые поражения шейки матки: полип слизистой шеечного канала; мюллерова папиллома; атипия эндоцервикса; железистая гиперплазия; аденокарцинома *in situ*.

Мезенхимальными стромальными опухолями ШМ являются леиомиома, леиомиосаркома, эндоцервикальная стромальная саркома, ботриоидная саркома, эндометриальная стромальная саркома, альвеолярная саркома и другие опухоли.

К опухолеподобным состояниям относят кисты шейки матки, железистую гиперплазию, кистозную гиперплазию, микрожелезистую гиперплазию, разнообразные метаплазии (мерцательно-клеточная, кишечно-клеточная, эпидермальная), эндометриоз, эктопическую децидуа, стромальный полип (ботриоидная псевдосаркома), послеоперационный веретенчатый узелок, травматическую неврому и др. [3, 6, 21].

Однако в данной классификации отсутствуют указания на воспалительные процессы в шейки матки.

В Международной статистической классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра (1992) патология ШМ представлена следующим образом:

• Воспалительная болезнь шейки матки: цервицит, экзоцервицит, эндоцервицит.

• Эндометриоз.

• Полип цервикального канала.

• Эрозия и эктропион шейки матки.

• Дисплазия шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN): слабовыраженная дисплазия — CIN I; умеренная дисплазия — CIN II; резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках — CIN III.

• Лейкоплакия шейки матки.

• Старые разрывы шейки матки.

• Спайки шейки матки.

• Стриктура и стеноз шейки матки.

• Недостаточность шейки матки ИНН.

• Гипертрофическое удлинение шейки матки.
• Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки.

• Невоспалительная болезнь шейки матки не уточненная.

• Кондилома (экзо-, эндофитный рост).

• Ретенционные кисты.

• Выпадение шейки матки.

• Аномалии развития и деформации.

В структуре изменений шейки матки ведущее место занимают воспалительные процессы (экзо- и эндоцервициты) — 90%. Инфекции, передаваемые половым путем, нарушают процесс замещения цилиндрического эпителия на многослойный плоский при эктопии ШМ и способствуют развитию различных патологических состояний. Хроническим цервицитам нередко сопутствуют эндометриты и сальпингофориты.

При хронических воспалительных изменениях эндоцервикса различной этиологии отмечается изменение местного гуморального иммунитета, снижение уровня IgA, повышение количества IgG и появление IgM в цервикальной слизи, а также изменения соотношения иммуноглобулинов различных классов [4, 9, 19].

Полипами цервикального канала, согласно руководству МКБ-10, называют гиперпластические образования складки эндоцервикса в виде древовидных выростов соединительной ткани, покрытых цилиндрическим эпителием, на тонкой или широкой соединительнотканной ножке, которые выступают в просвет шеечного канала или за его пределы. Полипы цервикального канала занимают одно из первых мест среди доброкачественных патологических процессов шейки матки, наблюдаются у 22,8% гинекологических больных и часто встречаются у беременных [10, 11, 13].

Лейкоплакия ШМ — патологический процесс, связанный с кератинизацией (ороговением) многослойного плоского эпителия. За рубежом клиницисты и патоморфологи предпочитают термин «дискератоз». Частота лейкоплакии ШМ в популяции составляет 1,1%, в структуре заболеваний ШМ — 5,2%, у женщин с нарушениями менструального цикла — 12—13%. Злокачественную трансформацию наблюдают у 31,6% больных с лейкоплакией. Причины возникновения лейкоплакии точно неизвестны. В этиологии лейкоплакии ШМ выделяют экзогенные (инфекционные, вирусные, химические и травматические) и эндогенные факторы (нарушение гормонального гомеостаза и изменение иммунного статуса). Известно, что процесс слущивания поверхностных клеток, происходящий за счет разрыва дисульфидных мостиков, наблюдается при дефиците прогестерона.

Эрозия ШМ, или, как ее называют в настоящее время, эктопия, характеризуется истинным отсутствием (дефектом) покровного эпителия в результате воспаления, химического воздействия, диатермокоагуляции и радиационной терапии. В структуре заболеваний ШМ данная патология составляет 5—10%.

Следует отметить, что в Международной номенклатуре болезней (МНБ) эктопия относится к

гистофизиологическим особенностям ШМ и характеризуется наличием высокого цилиндрического эпителия на влажной части шейки матки. В МКБ-10 эктопия ШМ не внесена. Эктопию ШМ выявляют у 38,8% женского населения и у 49% гинекологических пациенток [21]. Эктропион — это выворот слизистой оболочки цервикального канала. Эпидемиологических данных (отдельно от эктопии шейки матки) не представлено. Согласно классификации Е.Б. Рудаковой (1996), эктопию ШМ трактуют как эктропион в случае ее сочетания с нарушением эпителиально-стромальных взаимоотношений ШМ [3, 4, 6, 8, 22].

Распространенность в мире CIN I степени, по данным ВОЗ, составляет 30 млн случаев, а CIN II—III степени — 10 млн. Наиболее часто диагностируют CIN II степени, частота перехода CIN в CIS варьирует от 40 до 64%. Все представленные классификации взаимно дополняют друг друга [23, 24].

К предраковым состояниям ШМ относят дисплазию эпителия, предшествующую инвазивному раку шейки матки. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии характеризуются нарушением дифференцировки клеток эпителия в результате пролиферации камбиальных элементов с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением гистоструктуры [3, 4, 6, 17, 21]. По данным ВОЗ, «дисплазия — это изменение, при котором часть толщи эпителия замещена клетками с различной степенью атипии, утратой стратификации и полярности без изменения стромы».

При деформациях ШМ нарушается физиологический барьер, образующийся сомкнутым наружным зевом, сужением в области внутреннего зева и слизистой пробкой, обладающей бактерицидной и протеолитической активностью; создаются условия для восходящей инфекции гениталий [4, 9, 19, 25]. Нарушение анатомического строения ШМ поддерживает хронический воспалительный процесс, который приводит к разрастанию соединительной ткани, гипертрофии ШМ [9]. Воспалительные изменения ШМ при рубцовой деформации и эрозированном эктропионе наблюдаются у 91,2% пациенток вне беременности [19].

Последствием акушерских травм ШМ может быть органическая истмико-цервикальная недостаточность, являющаяся у 15,5—42,7% женщин причиной невынашивания беременности [10, 11, 23, 26, 27, 28]. По данным ряда авторов, патологические изменения эпителия (лейкоплакия, дисплазия различной степени, преинвазивный рак шейки матки) наблюдаются в 3 раза чаще при деформации шейки матки, чем при отсутствии в ней анатомических изменений [2, 3, 5, 11].

Патологии шейки матки при беременности

Течение беременности у женщин с изменениями ШМ характеризуется высокой частотой невынашивания и фетоплацентарной недостаточностью и при наличии полиповидных образований цервикального канала наблюдается соответственно у 72 и 8% женщин, после инвазивных методов лечения предрака

ШМ — у 74 и 38%, при эктопии и эктропионе — у 32 и 11%, при лейкоплакии — у 16 и 8%, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии — у 17 и 11% пациенток [10—12].

Необходимо отметить, что наличие доброкачественных заболеваний ШМ сопровождается урогенитальной инфекцией, резким снижением местного иммунитета, что наиболее выражено при CIN. Оно проявляется уменьшением продукции секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который является основным показателем иммунологической защиты, увеличением продукции иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG [3]. Полипами цервикального канала, согласно руководству МКБ-10, называют гиперпластические образования складки эндоцервикса в виде древоподобных выростов соединительной ткани, покрытых цилиндрическим эпителием, на тонкой или широкой соединительнотканной ножке, которые выступают в просвет шеечного канала или за его пределы. Полипы цервикального канала занимают одно из первых мест среди доброкачественных патологических процессов шейки матки и наблюдаются у 22,8% гинекологических больных и часто встречаются у беременных. Истинные полипы цервикального канала, как правило, имеют длинную тонкую либо широкую ножку, это связано с тем, что они расположены в узком цервикальном канале. Именно поэтому рост полипа вынужденно происходит не только за счет пролиферации и нарастания объема полипа, но и за счет вытягивания его в каудальном направлении. А тело полипа, как правило, располагается на уровне наружного зева или выступает за его пределы [3, 26]. Децидуальные псевдополипы впервые были описаны А. Ferenczy в 1982 г. и представляют собой локальные децидуальные изменения стромы шейки матки, имеющие вид выступающей бляшки или псевдополипа. Децидуальные псевдополипы — это округлые образования без сосудистой ножки, преимущественно состоят из децидуальной ткани, в составе которой определяются узкие железы эндометриального типа с незначительным содержанием секрета. Особенностью этих желез является отсутствие резервных клеток и соответственно способности к пролиферации и гиперплазии. В большинстве псевдополипов (71,4%) происходят выраженные нарушения кровообращения, приводящие к деструкции, которая проявляется участками в виде изъязвлений и некроза [5]. Описаны случаи экспульсии децидуализированных полипов на ранних сроках беременности в связи с пороками развития матки, при двурогой матке.

В литературе имеются сведения о возникновении во время беременности гигантских полипов цервикального канала до 5,0—7,0 см, выступающие за пределы вульвы, выявлении редких псевдосаркоматозных фиброэпителиальных стромальных полипов.

Особый интерес представляют сведения о малигнизации полипов цервикального канала при беременности. Согласно исследованиям А. Golanetal (1994), у пациенток с бессимптомно протекающими полипами практически не встречаются их злокачественные изменения, в то время как у женщин с клиническими проявлениями в виде кровянистых

выделений иногда наблюдается атипичная гиперплазия и эндометриальная аденокарцинома [5].

В 2001 г. M. Ohwada et al. описали клинический случай выявления крайне агрессивной и редкой патологии ШМ — нейроэндокринной мелкоклеточной карциномы, впервые диагностированной при беременности. По данным Е.Б. Рудаковой и соавт. (2004), на фоне децидуоза у беременных диспластические изменения эпителия возникают в 19,3% случаев [14].

В течение долгого времени большинство авторов придерживались тактики наблюдения за беременными с полиповидными образованиями цервикального канала, мотивируя это отсутствием их влияния на состояние ШМ в период гестации и родов [7]. Некоторые работы показывают, что полипы цервикального канала во время беременности приводят к изменению консистенции и ферментного состояния шейечной слизи, активности гранулоцитов эластазы, что отражается на состоянии местного иммунитета и вызывает не только развитие цервицита, но и создает условия для восходящей инфекции и хориоамнионита [9]. По данным В.И. Краснопольского (1997), тактика ведения беременных с полипами цервикального канала зависит от размеров полипа, его расположения, характера окружающей ткани. Одним из показаний для полипэктомии во время беременности может являться угроза ее прерывания, возникающая вследствие рефлекторного раздражения ШМ.

Кондиломы во время беременности нередко увеличиваются и могут достигать больших размеров, однако часто регрессируют после родов. Большинство авторов рекомендуют их активное лечение, поскольку они представляют собой очаг инфекции, увеличивающий опасность инфицирования плода. Кроме того, образования больших размеров могут служить причиной obstructивных и геморрагических осложнений во время родов, у детей повышен риск папилломатоза гортани и других органов. Криотерапия, солкодерм и ТХУ являются методами выбора при лечении. Возможен лазер, электро- или хирургический метод. Вопрос о необходимости родоразрешения путем кесарева сечения решается индивидуально, так как операция не спасает плод от инфицирования, о чем свидетельствуют случаи рождения детей с папилломатозом гортани путем операции кесарева сечения. Лечение целесообразно проводить в ранние сроки беременности. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что тактика ведения пациенток с заболеваниями, обусловленными папилломавирусами, определяется их высокой онкогенностью и способностью передаваться половым путем от матери к плоду. При выявлении остроконечных кондилом анальной и генитальной области необходимым этапом обследования является расширенная кольпоскопия и цитологическое исследование мазка по Папаниколау с кондилом и шейки матки [1, 12, 13].

Течение беременности у пациенток с доброкачественными заболеваниями ШМ характеризуется большой частотой гестационных осложнений. Особенно высока была частота невынашивания и ФПН, которые доминировали у беременных с полиповидными образованиями цервикального канала.

По мнению зарубежных авторов, при обнаружении полиповидного образования во время беременности, особенно с его быстрым ростом, необходимо его обязательное удаление с последующим гистологическим исследованием.

Диагностика патологии шейки матки у беременных

По мнению L.G. Koss (1987), патология ШМ подобна айсбергу: лишь незначительная часть процессов находится на поверхности и может быть замечена глазом. Зарубежные исследователи указывают на необходимость комплексного обследования беременных с целью выявления патологии шейки матки, с обязательным взятием соскобов с экзо- и эндоцервикса, проведением кольпоскопии, при необходимости — взятием биопсии [6, 8, 22].

Осмотр шейки матки. Рутинный осмотр ШМ в зеркалах далеко не всегда позволяет выявить наличие ее патологии, но кольпоскопическое исследование является базовым методом, определяющим дальнейшую диагностическую тактику и режим наблюдения. При визуальном осмотре важно оценить форму шейки матки, наличие анатомических особенностей, видимых патологических изменений, характер выделений. Однако отсутствие визуальных изменений на ШМ не является абсолютным показателем отсутствия патологии.

Кольпоскопия. Одним из ведущих высокоинформативных и общедоступных методов для диагностики патологии ШМ является кольпоскопия. Основная цель кольпоскопии состоит в оценке состояния эктоцервикса, вульвы и влагалища, выявлении очагов и границ поражения, дифференцировке доброкачественных изменений от злокачественных для осуществления прицельной биопсии и взятия цитологических соскобов, что повышает информативность диагностики. Критерии оценки эпителия ШМ при кольпоскопии: цвет эпителия, очаговые изменения, полипообразные образования, опухолевидные и опухолевые образования и их границы, состояние сосудистого рисунка, оценка состояния желез, реакция на раствор уксусной кислоты, реакция на раствор Люголя. Метод позволяет выявлять и конкретизировать патологию визуально не измененного эпителия. В настоящее время для оценки кольпоскопической картины используется классификация, предложенная Международной федерацией по патологии ШМ и кольпоскопии (IFCPC), принятая в 1990 г. на VII Всемирном конгрессе в Риме, обновленная Международной ассоциацией по патологии ШМ и кольпоскопии в Барселоне (2003).

Цитологическое исследование. В настоящее время одним из основных базовых общепризнанных методов диагностики заболеваний ШМ является цитологический метод исследования [2, 3, 6, 8, 22]. Его основной целью является выявление морфологических особенностей клеток, их взаиморасположение в тканевых комплексах, характеризующих конкретный процесс. Достоинствами цитологического метода являются: простота, безболезненность и безопасность получения материала, возможность исследования патологического очага в динамике, возможность

диагностики злокачественного процесса в самой начальной стадии, оценка состояния клеток в разном жизненном состоянии, экономичность [17].

Цитологический метод дает возможность оценить структуру и клеточный уровень повреждения тканей, попавших в мазок-отпечаток. При этом изучаются 4 основных цитоморфологических критерия: клеточный, функциональный, структурный, цитологический фон [18].

Цитологическая характеристика соскоба включает анализ состояния многоклеточного плоского эпителия, цилиндрического эпителия, эндометриальных железистых клеток, цитохимические особенности клеток МПЭ и ЦЭ. Цитологический метод диагностики позволяет оценить степень дегенерации, пролиферации, малигнизации и атипии эпителиальных клеток.

В настоящее время насчитывается до 80 признаков атипичной клетки, при этом только около 10 из них наиболее постоянны.

Эффективность метода исследования, по данным разных авторов, колеблется от 79,2 до 96,3% и зависит от количества и качества полученного материала и квалификации цитолога. Цитологический метод не является совершенным, а его ошибки, равные 5—40%, охватывают как безобидную вирусную пролиферацию, так и подлинные предвестники рака.

Трактовка цитологических мазков в настоящее время затруднена для практического врача ввиду путаницы в терминологии, поскольку в мировой практике одновременно используется несколько классификаций. В 1989 г. рабочей группой Национального института рака, заседавшей в г. Бетесда (Мэриленд, США), была предложена двустадийная система оценки результатов цитологического исследования, впоследствии названная мэрилендской, или Бетесда-системой. В классификации нет новых терминов, она основана на разной степени плоскоклеточного интраэпителиального повреждения (*squamous intraepithelium lesion — SIL*), вызываемого различными патогенными агентами.

Цитологический метод исследования позволяет определить гормональное воздействие на экзо- и эндоцервикс. Для оценки эстрогенного влияния на шейку матки также используется стандартизованная классификация по Папаниколау (Пап-тест), при исследовании влажных соскобов — кариопикнотический индекс (КПИ), индекс созревания (*Maturation index*), представляющий собой численное соотношение парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток [3, 6, 17]. И.А. Фридман и соавт. в своих работах (1974) доказали зависимость эпителия ШМ от гормонального воздействия. Соскобы при беременности характеризуются наличием многочисленных промежуточных клеток, богатых гликогеном, большим числом лактобактерий, вызывающих цитолитический процесс промежуточного слоя, а также наличием клеток цилиндрического эпителия, иногда децидуальных клеток. В послеродовом периоде в соскобах обнаруживают парабазальные клетки с примесью лейкоцитов.

Наличие дистрофически измененных клеток может свидетельствовать о дисплазии многослойного

плоского эпителия (МПЭ) или раковой трансформации. Вопрос об андрогенном влиянии на МПЭ остается до конца не изученным. Известно, что гормональные препараты с андрогенной активностью способствуют пролиферации клеток в базальном, парабазальном и промежуточных слоях МПЭ и блокируют процессы клеточной дифференцировки в поверхностных слоях. Характерно появление так называемых андрогенных клеток с крупными ядрами [17].

В 1996 г. в США была предложена новая технология приготовления цитологических препаратов — жидкостная цитология. При выполнении Пап-теста в растворе мазки забираются с помощью щеточек и сразу же помещаются в специальный раствор в пробирке, которая отправляется в лабораторию, где и происходит приготовление препарата. Перед нанесением клеток на предметное стекло, раствор взбалтывают и фильтруют, т.е. микроскопии подвергается один пласт эпителиальных клеток. Повышение точности жидкостной цитологической диагностики достигается за счет преодоления всех погрешностей, связанных с приготовлением препарата, и проведения микроскопии одного пласта клеток. По данным Г.Н. Минкиной, частота, ложнонегативных результатов при использовании жидкостной цитологии составляет 7%, в то время как при использовании традиционной методики — 25% [17, 18].

Принцип автоцитологической системы (Auto Cyte PREP System) состоит в автоматизированной компьютерной дифференциальной диагностике Пап-мазков. Сканируемые клетки, прошедшие предварительную дисперсию и центрифугирование с целью отделения от них крови и других компонентов, сравниваются с заложенными в память компьютера эталонами по различным морфологическим признакам. В результате значительно повышается достоверность диагноза, а также уменьшается доля ложноотрицательных результатов цитологического исследования.

До сих пор среди гинекологов существует мнение об опасности углубленного цитологического обследования ШМ у беременных из-за возможных осложнений беременности [13]. В связи с этим у беременных не исследуется слизистая цервикального канала, не производится исследование на вирус папилломы человека (ВПЧ). В США было проведено исследование 222 беременных с применением двойного цитологического исследования, которое подтвердило безопасность и эффективность метода: у 15,9% беременных были обнаружены атипичные клетки.

Амниоцентез. В то время как у различных методик есть значительные показатели ложных положительных сторон и ложных отрицаний, последние диагностические анализы инвазивны и несут значительный риск эмбриональной потери. F. Mujezinovic (2007) провел систематический анализ 45 исследований и сообщил об эмбриональных потерях: 1,9% при амниоцентезе и 2% для хориального ворсинчатого осуществления выборки. Поэтому научный поиск является важным и очень необходимым, чтобы развивать более безопасные методы,

чтобы получить генетический материал из плода. Отделяемое из цервикального канала, получаемое различными методами, может быть использовано для цитологического, гистологического, иммуногистохимического и молекулярного анализа [21].

В литературе описаны следующие методы забора материала цервикального отделяемого [15, 21]:

- забор цервикальной слизи при помощи ватных палочек (свабов);
- забор специальными щетками, применяемыми для цитологического исследования;
- аспирация цервикальной слизи трехмиллиметровым катетером после предварительного промывания цервикального канала 3—5 мл физиологического раствора (метод лаважа);
- лаваж цервикального канала и области нижнего маточного сегмента стерильным физиологическим раствором.

Исследователи едины во мнении, что наилучшие результаты по выявлению клеток плодового происхождения получаются при заборе материала в сроки от 7 до 10 нед беременности. Описаны единичные случаи выявления клеток трофобласта в цервикальном отделяемом в более ранние сроки беременности, в частности в 5 нед [7].

Впервые в 1971 г. Shettles высказал предположение о том, что клеточные элементы хориона попадают в содержимое цервикального канала вследствие «дегенерации» ворсин. Забор материала проводился при использовании сваба с последующим тестированием на Y-хромосому флюоресцентным методом. Таким способом был определен пол 10 плодов. В последующем, в 1970—1990 гг., была проведена серия исследований, в основном касающихся идентификации клеток трофобласта по Y-хромосоме различными методами. Принцип выполненных исследований состоял в выявлении клеток трофобласта, аккумулирующихся в цервикальной слизи, ближе к области внутреннего зева при регрессе ворсин хориона. Выделение клеток эмбрионального происхождения из цервикального отделяемого открывает широкие возможности для диагностики различных состояний, и не только анеуплоидии.

Гистологическое исследование. Строгое соответствие кольпоскопической и гистологической картине отсутствует. Решающее значение в диагностике предраковых состояний эндоцервикса принадлежит гистологическому методу исследования биопсийного материала, поэтому биопсия необходима во всех случаях.

Гистологический метод диагностики заболеваний ШМ является чрезвычайно важным и заключительным этапом диагностики патологических изменений в ШМ. Наличие патологических изменений шейки матки, выявленных в результате РКС и цитологического исследования и требующих более точной диагностики, является показанием к проведению гистологических исследований. Материалом для гистологических исследований является биоптат ШМ, полученный путем прицельной или расширенной ножевой биопсии и соскобы с цервикального канала ШМ. Гистологический метод дает возмож-

ность провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными заболеваниями ШМ и определить распространенность патологического процесса.

Для получения достоверных результатов необходимо проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопа из пораженных участков ШМ с выскабливанием слизистой цервикального канала. Считается, что кольпоскопически ориентированная биопсия повышает точность диагностики CIN на 25%. Некоторые авторы рекомендуют брать несколько образцов тканей, особенно при наличии множественных и кольпоскопически неоднородных патологических очагов. Ревизия цервикального канала необходима для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эндоцервикса. Уточнение морфологических критериев поражений ШМ и полноценное гистологическое заключение имеют первоначальное значение для определения рациональной тактики ведения больной и определения прогноза заболевания [6, 21].

Считается, что диагностика 10—15% опухолей и предопухолевых состояний требует применения дополнительных методов исследования: гистохимии, иммуногистохимии, цистохимии и электронной микроскопии, так как гистохимические реакции не являются строго специфичными в определении отдельных клеточных типов опухоли [8]. Электронная микроскопия во многих случаях может помочь выявить плоскоклеточную, мышечную, железистую и другую дифференцировку в опухолях. Возможность такого анализа значительно расширилась с появлением иммуногистохимии. Гибридная технология позволила достичь значительных успехов в изучении антигенного фенотипа новообразований человека.

Бактериологическое исследование. Обычно производят бактериоскопическое и бактериологическое исследования отделяемого из шеечного канала и заднего свода влагалища [4, 9, 19, 20, 29]. По данным И.А. Куликова (2011), при бактериологическом и молекулярно-биологическом исследовании ВПЧ у беременных с патологией ШМ встречалось в 59—65,5%, т.е. в 5 раз чаще, чем у беременных без этой патологии. ВПГ у беременных с патологией ШМ встречались у 11—12,2%, т.е. в 6 раз чаще, чем у беременных без этой патологии (1—2%). В 2 раза чаще у беременных с патологией ШМ встречались микоплазмы, гарднереллы и грибы рода кандиды [1, 4].

Ультразвуковое исследование. В настоящее время для оценки состояния ШМ достаточно объективным признан ультразвуковой метод исследования (УЗИ) [5, 26, 30]. Благодаря относительной простоте, неинвазивности, безвредности для матери и плода, высокой информативности эхографии отводится ведущая роль в современном родовспоможении. Наиболее объективным, по мнению большинства авторов [5, 23, 26, 27], признан трансвагинальный способ исследования шейки матки, поскольку информативность трансабдоминального способа ограничена в пределах физических возможностей ультразвука, особенно у женщин с ожирением и спаечным процессом малого таза.

Большинство ультразвуковых исследований посвящено изучению состояния ШМ при угрозе прерывания беременности в различные сроки [27, 28]. При этом предложено измерять длину ШМ, ширину ее на уровне внутреннего зева, диаметр цервикального канала или внутреннего зева, а также отношение длины ШМ к ее ширине [5, 23]. Данные о длине ШМ при физиологической и осложненной беременности в литературе неоднозначны. Большинство исследователей считают нормальной длину шейки в сроке беременности от 10 до 36 нед более 30 мм (в среднем 36—37 мм) и не находят статистически значимых различий между этими данными у перво- и повторнородящих. В то же время M.E.S. Chanemetal (1999) отметил, что длина ШМ значительно увеличивалась к 24—29-й нед беременности (с 35 до 41 мм), затем уменьшалась по мере созревания и раскрытия ШМ в среднем до 36 мм. По данным A. Zorzolietal (1994), средняя длина ШМ в период с 12-й до 31-й нед составляла 43 мм и значительно не изменялась. Показано, что на длину ШМ не влияет число предыдущих беременностей и родов. Большинство сообщений свидетельствует о том, что длина ШМ менее 26 мм является патологической и представляет угрозу вынашивания беременности [26, 27, 28]. T.R. Varmaetal et al. (1986) установили, что диаметр цервикального канала существенно не изменяется на протяжении беременности и составляет 4,5 мм для срока беременности 10 нед и 5,5 мм — для 36 нед. Согласно результатам В.Б. Цхая и соавт. (1999), диаметр цервикального канала не должен превышать 6,2 мм. Увеличение диаметра цервикального канала до 10 мм и более является признаком угрозы невынашивания беременности или ИНН [5, 26, 28].

Для комплексной оценки состояния ШМ некоторые авторы предлагают также измерять ширину ШМ на уровне внутреннего зева [5]. M.E.S. Chanemetal (1999) описывает ее постепенное увеличение в динамике прогрессирования беременности в среднем от 25,8 до 40,3 мм. Л.Б. Маркин и соавт. (1991) предлагают вычислять отношение длины ШМ к ее ширине на уровне внутреннего зева. Нормальными они считают показатель 1,53 мм, а снижение его до 1,16 мм считают возможным расценивать как критерий цервикальной недостаточности или угрозы прерывания беременности. Предложено также измерять толщину передней стенки нижнего сегмента матки, которая в среднем составляет 15 мм в 15—19 нед беременности, уменьшаясь к 25—29-й нед до 9 мм и составляя к 35—40-й нед 5,9 мм.

M.E.S. Chanem et al. (1999) предложили оценивать величину заднего угла ШМ и установили, что она составляет в среднем при нормальной беременности менее 80° до 30—34-й нед, затем угол увеличивается до 89,2° к сроку родов. Ряд авторов предлагает оценивать форму внутреннего зева ШМ. Они показали, что при ИЦН или угрозе прерывания беременности в 30—60% случаев наблюдается V-образный внутренний зев, тогда как при физиологическом течении характерен T-образный или O-образный его вид. При O-образной форме

внутреннего зева риск развития угрозы прерывания беременности составляет 20%.

С.Л. Воскресенский и соавт. (1993) использовали УЗИ для оценки раскрытия ШМ и продвижения предлежащей части плода по родовому каналу в сочетании с кардиотокографией непосредственно в родах, что позволило авторам получить новые данные о взаимосвязи процессов раскрытия ШМ с динамикой продвижения предлежащей части плода.

Допплерометрия магистральных артерий функциональной системы мать—плацента—плод и внутривенной кровотока — патогенетически обоснованный и неинвазивный алгоритм ультразвукового обследования беременных, имеющих плацентарную недостаточность или риск ее развития. При нарушении процессов инвазии цитотрофобласта не происходит достаточной децидуальной трансформации в спиральных артериях, в результате чего значительно нарушается кровоток в межворсинчатом пространстве — снижается объемная скорость кровотока, что приводит к ухудшению газообмена между кровью матери и растущего эмбриона. В связи с этим ценным дополнением к ультразвуковым методам исследования во время беременности стала доплерометрия. Важность исследования фетоплацентарного кровотока на ранних и поздних сроках гестации в настоящее время приобретает большое значение, так как процесс цитотрофобластической инвазии и формирования полноценной плаценты определяет дальнейшее течение беременности [26, 30].

Иммуногистохимический анализ. В настоящее время применяется иммуногистохимический анализ с использованием широкого спектра тканеспецифических, цитоспецифических маркеров, маркеров пролиферации, опухолеассоциированных антигенов, гормонов, ферментов, а также белковых продуктов клеточных онкогенов, генов-супрессоров и др.

В качестве иммуногистохимических маркеров наибольшее распространение получили иммунные сыворотки, выявляющие в опухолях рецепторы, ростовые факторы, про- и антиапоптозные факторы P53 и BCL-2 [7]. В развитие плоскоклеточного рака ШМ могут быть вовлечены повреждения в механизмах контроля процессов гиперплазии эпителия и плоскоклеточной метаплазии, в том числе активация генов супрессоров опухолевого роста P53 и др. [18]. Кроме того, известно, что неопластические эпителиальные клетки шейки матки, как и их неизменные предшественники, обладают эстрогеновыми рецепторами. Однако роль эндокринной системы в гистогенезе опухолей и предопухолевых заболеваний ШМ до сих пор остается мало изученной. Иммуногистохимическое обнаружение 16 и 18 вариантов ВПЧ в образцах CIN дает возможность квалифицировать такие процессы, как неоплазии с высоким риском развития рака ШМ [21].

Молекулярно-биологические методы. До настоящего времени дискутируется целесообразность включения типирования вирусов папилломы человека (ВПЧ) в скрининговые программы. Дискуссии в отношении методов скрининга населения

для диагностики рака ШМ включают 3 основных направления: Пап-тест (большой опыт и много исследований), Пап-тест вместе с ВПЧ-тестом (утвержден FDA для женщин старше 30 лет в США, но не принят в других странах) и ВПЧ-тест вместе с кольпоскопией (отдельные исследования в некоторых странах). Большинство исследователей считают рациональным проведение тестов на ДНК ВПЧ у пациенток с изменениями плоского эпителия низкой степени или неклассифицируемыми атипичными клетками, выявленными при цитологическом исследовании [21].

Для идентификации вирусной ДНК используются различные методики гибридизации ДНК и молекулярного клонирования. В настоящее время наиболее распространенным методом тестирования ВПЧ является полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР с тип- и видоспецифическими праймерами признана наиболее чувствительным методом, который позволяет выявлять вирусные последовательности в геноме клеток неоплазии и опухолей ШМ в 95—100% случаев [8].

Профилактика заболеваний шейки матки

Для профилактики заболеваний ШМ необходимы своевременное лечение воспалительных процессов влагалища, шейки матки, матки и ее придатков; своевременная коррекция нарушений менструального цикла; рациональное ведение родов; предотвращение абортов; пропаганда культуры сексуальных отношений, использование современных методов контрацепции и, что особенно важно, своевременная и правильная тактика ведения больных с применением скринингового исследования.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Рудакова, Е.Б. Воспалительные заболевания ШМ и бесплодие. Клинические лекции / Е.Б. Рудакова; под ред. В.Н. Прилепской, Е.Б. Рудаковой. — Омск: МЕДпресс-информ, 2004. — 28 с.
2. Чилова, Р.А. Оптимизация антимикробной терапии и периоперационной антибиотикопрофилактики инфекций у беременных: дис. ... д-ра мед. наук / Чилова Раиса Алексеевна. — М., 2006. — 253 с.
3. Hetfild, A. Sonogrefik a cervical assessment to predict success of an odynagogue: the systematic review with the metaanalysis / A. Hetfild, L. Sanchez-Ramos [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 197, № 2. — P.14—17.
4. Буланов, М.Н. Современное представление о нормальной ультразвуковой анатомии и гемодинамике эндометрия / М.Н. Буланов, В.В. Митьков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2005. — № 2. — С.17—18.

5. Гусакова, Н.С. Заболевания шейки матки и беременность / Н.С. Гусакова, Г.С. Петухова, Т.А. Фокина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С.18—23.
6. Бахидзе, Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е.В. Бахидзе. — М.; СПб.: ДИЛЯ, 2004. — С.17—32.
7. Embriónel's rhabdomyosarcoma (a sarcoma botrioida) of the neck representing as a cervical polyp belonged with the surgery sparing a fertility and a useful chemotherapy / K.L. Bernal, L. Fahmy, S. Remmenga [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2004. — Vol. 95 (1). — P.24—29.
8. Патологические изменения шейки матки при беременности / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 4. — С.35—40.
9. Озерская, И.А. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки / И.А. Озерская, М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 2. — С.132—136.
10. Коломеец, Е.В. Беременность и заболевания шейки матки: частота, осложнения гестации, материнские и перинатальные исходы: дис. ... канд. мед. наук / Коломеец Елена Витальевна. — Орел; М., 2012. — С.18—23.
11. Прилепская, В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции / В.Н. Прилепская; под ред. проф. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С.4—16.
12. Comparison of two techniques for transcervical selection of a cell acted in the same population of research / R. Choni, C. Bussani, B. Skarselli [et al.] // Prenative Diagn. — 2005. — Vol. 25. — P.198.
13. Глебова, Н.Н. Патология шейки матки / Н.Н. Глебова, В.О. Вехновский, Т.Г. Корниенко // Здоровоохранение Башкортостана. — 1994. — № 1. — С.4—11.
14. Демидов, В.С. Клиническое значение доплерометрии в диагностике и прогнозировании плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Демидов Владимир Сергеевич. — М., 2000. — 42 с.
15. Прилепская, В.Н. Уреаплазменная инфекция в акушерстве и гинекологии: современный взгляд на проблему / В.Н. Прилепская, О.В. Быковская // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 2. — С.9—11.
16. Стрижаков, А.Н. Клиническая кольпоскопия / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. — М., 2002. — С.4—14.
17. Зароченцева, Н.В. Заболевание шейки матки при беременности: дис. ... д-ра мед. наук / Зароченцева Нина Викторовна. — М.: МОНИИАГ, 2009. — 275 с.
18. Липман, А.Д. Ультразвуковые критерии истмико-цервикальной недостаточности / А.Д. Липман, А.Ю. Черемных // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 4. — С.25—27.
19. Джоши, Б. Основы проведения ультразвукового исследования в первом триместре беременности / Б. Джоши // SonoAce Intern. Русская версия. — 1998. — № 2. — С.46—50.
20. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. — СПб.: SOTIS, 2000. — С.20—35.
21. Bucciantini, S. Embryonic cells in cervical slime in the first trimester of pregnancy / S. Bucciantini, F. Barkyulli, G. Skarselli // Prenatal. Diagnostic. — 2003. — Vol. 23. — P.15—23.
22. Duckitt, K. Recurrent miscarriage / K. Duckitt, A. Qureshi // Am. Fam. Physician. — 2008. — Vol. 78, № 8. — 978 p.

23. Тареева, Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогноз, профилактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Тареева Татьяна Геннадьевна. — М., 2000. — С.18—23.
24. Bulmer, J.N. HLA-G positive trophoblastic of a cell in transcervical samples and their isolation and the analysis a laser microsection and QF-PCR / J.N. Bulmer, R. Choni, C. Bussani [et al] // Prenatal. Diagnostic. — 2003. — Vol. 23. — P.8—35.
25. Унанян, А.Л. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / А.Л. Унанян, Ю.М. Косович // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 6. — С.40—45.
26. Аполихина, И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения / И.А. Аполихина, Е.Д. Денисова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — № 6 (6). — С.19—41.
27. Сидорова, И.С. Фоновые и предраковые процессы шейки матки / И.С. Сидорова, С.А. Леваков. — М.: МИА, 2006. — С.37—41.
28. Шабалова, И.П. Цитологический атлас диагностики заболеваний шейки матки / И.П. Шабалова, К.Т. Касоян. — М.: Триада-Х, 2006. — С.18—93.
29. Carp, H.J.A. Recurrent Loss of Pregnancy: Reasons, Spores and Treatment / H.J.A. Carp // Informa health care. — 2007. — № 3. — P.290.
30. Русакевич, П.С. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика / П.С. Русакевич, Т.М. Литвинова. — М.: МИА, 2006. — С.14—20.

REFERENCES

1. Rudakova EB, Prilepskaya VN ed. Vospalitelniye zabolevaniya sheyki matki i besplodiye: klinicheskiye lektsii [Inflammatory diseases of uteral cervix and sterility: clinical lectures]. Omsk: Medpress-inform. 2004; 1-15.
2. Chilova RA. Optimizatsiya antimikrobnoy terapii b ptrioperatsionnoy antibiotikoprofilaktiki byaektsiy u beremennih: dissertacia doktora medicinskih nauk [Antibiotic prophylaxis of infections in pregnant women: thesis of the doctor of medical sciences]. Moscow; 2006; 1-41.
3. Hetfild AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz M. Sonogrefik a cervical assessment to predict successof an odynagogue: the systematic review with the metaanalysis. Amer J Obstet Gynecol. 2007; 197 (2): 14-17.
4. Bulanov MN, Miřkov VV. Sovremennoe predstavlenie o normal'noj ul'trazvukovoj anatomii i gemodinamike jendocerviksa [Modern idea of normal ultrasonic anatomy and hemodynamics of an endotserviks]. Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika [Ultrasonic and functional diagnostics]. 2005; 2: 17-18.
5. Gusakova NS, Petukhov GS, Fokin TA et al. Zabolevaniya sheyki matki i beremennost [Diseases of a neck of a uterus and pregnancy]. Voprosi ginekologii, akusherstva i perinatalologii [Questions of gynecology, obstetrics and perinatology]. 2006; 5 (2): 18-23.
6. Bakhidze EV. Fertilnost, beremennost i ginekologicheskii rak [Fertility, pregnancy and gynecologic cancer]. Moskva-Sankt-Peterburg: DILJa [Moscow — Saint Petersburg: Dilya]. 2004; 17-32.
7. Bernal KL, Fahmy L, Remmenga S et al. Embrionel's rhabdomyosarcoma (a sarcoma botrioida) of the neck representing as a cervical polyp belonged with the surgery sparing a fertility and a useful chemotherapy. Gynecol Oncol. 2004; 95 (1): 24-29.
8. Krasnopolsky VI, Serova OF, Zarochentseva NV et al. Patologicheskiiye izmeneniya sheyki matki pri beremennosti [Pathological changes in the cervix during pregnancy]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]. 2006; 4; 35-40.
9. Ozyorskaya IA, Ageeva MI. Ultrazvukovaya diagnostika zabolevaniy sheyki matki [Ultrasonic diagnosis of diseases of a neck of a uterus]. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika [Ultrasonic and functional diagnostics]. 2002; 2; 132-136.
10. Kolomeets EV. Beremennost i zabolevaniya sheyki matki: chastota, oslojneniya gestatsii, materinskiye i perinatalniye ishodi [Pregnancy and diseases of a neck of uterus: frequency, complications of a gestation, maternal and perinatal outcomes]. Oryel [Orel]. 2012; 18-161.
11. Prilepskaya VN ed. Patologiya sheyki matki i genitalniye infektsii [Ratologiya of a uterus neck and genital infections]. Moskva: MEDpress-inform [Moscow: Medical press-inform]. 2008; 4-16.
12. Cioni R, Bussani C, Skarselli B et al. Comparison of two echniques for transcervical selection of a cell acted in the same population of research. Prenative. 2005; 25: 198.
13. Glebova NN, Vekhnovsky VO, Korniyenko TG. Patologiya shejki matki [Uterus neck pathology]. Zdravoohranenie Bashkortostana [Health of Bashkortostan]. 1994; 1; 4-11.
14. Demidov BC. Klinicheskoye znachenie doplerometrii v diagnostike i prognozirovanii platsentarnoy nedostatochnosti vo vtorom trimester beremennosti: avtoref. diss. kand. med. nauk [Clinical value of a dopplerometriya in diagnostics and forecasting of a placental failure in the second and third trimesters of pregnancy: abstract of the candidat of medical sciences]. Moskva [Moscow]. 2000; 42; 19-38.
15. Prilepskaya VN, Bykovskaya OV. Ureaplazmennaja infekcija v akusherstve i ginekologii sovremennyj vzgljad na problem [Ureaplasma infection in obstetrics and gynecology modern view on the problem]. Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and Gynecology]. 2007; 2: 9-11.
16. Strizhakov AN, Davydov AI, Belotserkovtseva LD. Klinicheskaya kolposkopiya [Clinical kolposkopiya]. MediSICha. 2002; 4-14.
17. Zarochentseva NV. Zabolevaniya sheyki matki pri beremennosti: dissertacia doktora medicinskih nauk [Uterus neck diseases at pregnancy: thesis of the doctor of medical sciences]. Moskva [Moscow]. 2009; 275 p.
18. Lipman AD, Cheremnih AY. Ultrazvukoviye kriterii istmiko-tservikalnoy nedostatochnosti [Ultrasonic criteria of an istmiko-cervical failure]. Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and gynecology]; 1996; 4; 25-27.
19. Joshi B. Osnovy provedeniya ultrazvukovogo issledovaniya v pervom trimester beremennosti [Bases of carrying out ultrasonic research in the first trimester of pregnancy] SonoAce Intern — Russkaya versiya [Russian version]. 1998; 2; 46-50.
20. Khmelnytskyi OK. Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevaniy tela i sheyki matki [Cytologic and histological diagnostics of diseases of a neck and body of the womb]. SPb: SOTIS. 2000; 20-35.
21. Bucciantini S, Barkyulli F, Skarselli G. Embryonic cells in cervical slime in the first trimester of pregnancy. Prenatal Diagnostic. 2003; 23: 15-23.
22. Duckitt K, Qureshi A. Recurrent misbirth. Am Fam Physician. 2008; 78 (8): 20-78.
23. Tareeva TG. Perinatalniye protsessi smeshannoy urogenitalnoy infektsii (patogenez, prognoz, profilaktika): autoref diss dok med nauk [Perinatal aspects of the admixed urogenital infection (a pathogenesis, the forecast, prophylaxis): abstract of the thesis of the doctor of medical sciences]. Moskva [Moscow]. 2000; 18-23.
24. Bulmer JN, Choni R, Bussani C et al. HLA-G positive trophoblastic of a cell in transcervical samples and their

- isolation and the analysis a laser microsection and QF-PCR. Prenatal Diagnostic. 2003; 23: 8-35.
25. Unanyan AL, Kosovich YuM. Hronichesky cervicit: osobennosti etiologii, patogenez, diagnostiki i lecheniya [Chronic tservitsit: features of pathogenesis, diagnostics and treatment]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian messenger of the obstetrician-gynecologist]. 2012; 6: 40-45.
 26. Apolikhina IA, Denisova ED. Human Papillomavirusnaya infektsiya genitaliy: aktualnaya problema sovremennoy ginekologii i puti yeye resheniya [Papillomavirus infection of genitalias: actual problem of modern gynecology and way of its decision]. Voprosi ginekologii, akusherstva i perinatalogii [Questions of gynecology, obstetrics and perinatology]. 2007; 6 (6): 19-41.
 27. Sidorova IS, Levakov SA. Fonoviye i predrakoviye protsessi sheyki matki [Background and precancer processes of a neck of a uterus]. Moskva [Moscow]: MIA; 2006; 37-41.
 28. Shabalova IP, Kasoyan KT. Tsitologicheskiy atlas diagnostiki zabolevaniy sheyki matki [Cytologic atlas of diseases of a neck of a uterus]. Moskva [Moscow]: Triada — X. 2006; 18-93.
 29. Carp HJA. Recurrent Loss of Pregnancy: Reasons, Spores and Treatment. Informa health care. 2007; 290 p.
 30. Rusakevich PS, Litvinova TM. Zabolevaniya sheyki matki u beremennih: diagnostika, lecheniye, monitoring, profilaktika [Diseases of a neck of uterus at pregnant women: diagnostics, treatment, monitoring, prophylaxis]. Moskva [Moscow]: "Mia". 2006; 14-20.

© Н.С. Волчкова, С.Ф. Субханкулова, А.Ф. Субханкулова, 2016

УДК 618.3-06:616.12-007-053.1(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).83-88

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

ВОЛЧКОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11, e-mail: natalyavolchkova@mail.ru

СУБХАНКУЛОВА САИДА ФАРИДОВНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11, e-mail: sfs-kazan@yandex.ru

СУБХАНКУЛОВА АСИЯ ФАРИДОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: asia-sf@mail.ru

Реферат. Врожденные пороки сердца у беременных — достаточно распространенная патология в практике кардиолога и акушера-гинеколога, которая может вызвать осложнения на разных сроках беременности.

Цель — анализ современных данных по проблеме тактики ведения и родоразрешения беременных с врожденными пороками сердца. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, изучены данные клинических и эпидемиологических исследований. **Результаты и их обсуждение.** Представлены подходы к диагностике, немедикаментозной и медикаментозной коррекции нарушений гемодинамики, к профилактике осложнений и тактике родоразрешения с позиции доказательной медицины, которые должны быть руководством для практикующих врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациенток. **Заключение.** Раннее выявление, тщательное клиническое обследование на этапе прегравидарной подготовки, совместное наблюдение кардиологом и акушером-гинекологом во время гестации, своевременное проведение лечебных мероприятий позволят предупредить возможные осложнения у беременных с врожденными пороками сердца и выбрать оптимальную тактику родоразрешения (через естественные родовые пути или оперативно).

Ключевые слова: беременность, врожденные пороки сердца, тактика родоразрешения.

Для ссылки: Волчкова, Н.С. Ведение беременных с врожденными пороками сердца / Н.С. Волчкова, С.Ф. Субханкулова, А.Ф. Субханкулова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С. 83—88.

MANAGEMENT OF PREGNANT PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

VOLCHKOVA NATALYA S., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal and family medicine of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, e-mail: natalyavolchkova@mail.ru

SUBKHANKULOVA SAIDA F., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal and family medicine of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, e-mail: sfs-kazan@yandex.ru

SUBKHANKULOVA ASIA F., C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology № 2 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: asia-sf@mail.ru

Abstract. Congenital heart defects in pregnant women are a very common pathology in practice of cardiologist and obstetrician-gynecologist, which can cause complications at different stages of pregnancy. **Aim.** Analysis of the data on tactics of delivery in pregnant women with congenital heart disease. **Material and methods.** Review of publications of local and foreign authors from clinical and epidemiological studies. **Results and discussion.** Diagnostic approach, non-pharmacological and pharmacological correction of hemodynamic disorders, prevention of complications and tactics

of delivery were presented from the perspective of evidence-based medicine, which should be a guide for practitioners engaged in management and treatment of such patients. **Conclusion.** Early detection, thorough clinical examination at pregravid stage, joint surveillance of cardiologist and obstetrician-gynecologist during gestation and timely provided aid will prevent possible complications in pregnant women with congenital heart disease and will help in choosing the best tactics of delivery (vaginal or operative).

Key words: pregnancy, congenital heart diseases, tactics of delivery.

For reference: Volchkova NS, Subhankulova SF, Subhankulova AF. Management of pregnant patients with congenital heart defects. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 83—88.

Врожденные пороки сердца (ВПС) — это дефекты в структурах сердца и крупных сосудов. Наиболее распространенными являются дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — 27—42%, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) — 5—15%, открытый артериальный проток (ОАП) — 10—18%, коарктация аорты — 7%, врожденный стеноз устья аорты — 6%, стеноз устья легочной артерии — 8—10%, пороки группы Фалло [1].

Гемодинамические нарушения и клиническая картина различны в зависимости от размера дефекта, локализации, характера и длительности существования поражения сердца. Основные жалобы при пороках сердца у беременных неспецифичны: быстрая утомляемость, мышечная слабость, тяжесть в ногах, сонливость, сердцебиение и одышка, возникающие при физической нагрузке; по мере прогрессирования порока одышка наблюдается и в покое, нарастают отеки, возможны нарушения ритма.

Диагностика пороков сердца

Анамнез. В анамнезе есть указания на врожденный порок сердца и наличие шумов в сердце с детского возраста.

Физикальное исследование включает пальпацию области сердца, перкуссия сердца и сосудистого пучка, аускультацию тонов сердца.

Лабораторные исследования проводят на этапе прегравидарной подготовки, при беременности (на сроках 10—11, 26—28 и 32 нед) и после родов, в том числе для оценки состояния свертывающей системы крови.

Инструментальные исследования:

- Электрокардиография (ЭКГ) выполняется как первичный этап обследования, позволяет выявить признаки гипертрофии (и перегрузки) различных отделов сердца (в зависимости от типа порока и характерных гемодинамических нарушений).

- Эхокардиография (ЭхоКГ) и доплерэхокардиография в большинстве случаев позволяют обнаружить патогномичные признаки порока, объективно оценить его степень, выраженность нарушений внутрисердечной гемодинамики и функциональное состояние различных отделов сердца.

Тактика ведения беременных

Согласно последним рекомендациям Европейского и Российского кардиологических обществ среди беременных с пороками сердца выделяют две группы риска — высокую и низкую [2, 12].

К **группе высокого риска** относят пациенток с сердечной недостаточностью III—IV функционального

класса вне зависимости от причины заболевания. Чаще всего к заболеваниям, которые могут привести к развитию такой сердечной недостаточности, относятся пороки сердца, сопровождающиеся легочной гипертензией, при которых материнская смертность достигает 30—50%. В группу высокого риска входят также пациентки с тяжелой степенью стеноза аорты и аортального клапана. Беременность у пациенток с высоким риском не рекомендуется. В случае наступления беременности показано ее прерывание, так как риск для матери высокий: смертность составляет 8—35%, тяжелые осложнения — 50%. Даже само прерывание беременности сопряжено с высоким риском из-за вазодилатации и уменьшения сократительной способности миокарда в результате анестезии.

В **группу низкого риска** отнесены беременные без легочной гипертензии, а также с незначительной или умеренно выраженной недостаточностью клапана. При таких пороках сердца во время беременности декомпенсация сердечной деятельности не происходит вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления. Пациентки с незначительной или средней степенью стеноза аорты также хорошо переносят беременность. В таких случаях градиент давления увеличивается одновременно с ростом ударного объема. Даже среднетяжелая степень стеноза легочной артерии хорошо переносится и лишь изредка требует вмешательства во время беременности.

Большинство пациенток с скорректированными пороками сердца без искусственных клапанов могут хорошо перенести беременность. Однако остаточные дефекты после кардиохирургического вмешательства имеют место в 2—50% случаев и должны быть установлены клинически и при ЭхоКГ. Кардиологическое обследование даже в случаях с низким риском проводят каждый триместр.

Все беременные с пороками нуждаются в постоянном наблюдении кардиолога (терапевта), акушера-гинеколога. Им необходимо 1 раз в месяц выполнять ЭхоКС, трижды за время беременности их госпитализируют в многопрофильный стационар, имеющий кардиологическое и акушерское отделения.

- **Первая госпитализация до 12 нед беременности.** Для уточнения диагноза, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, активности ревматического процесса, решения вопроса о сохранении беременности.

- **Вторая госпитализация в 27—32 нед** — период наибольшей нагрузки на сердечно-сосудистую систему. В эти сроки проводят тщательное обследование

дование больной, коррекцию проводимой терапии и лечение плацентарной недостаточности.

• *Третья госпитализация в 35—37 нед* (за 2—3 нед до предполагаемых родов) для подготовки женщин к родоразрешению, выработки тактики ведения родов, кардиальной и противоревматической терапии.

Дополнительную госпитализацию женщин с приобретенными пороками сердца необходимо проводить в случаях присоединения осложнений беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность, угроза преждевременных родов) и ухудшения течения основного заболевания.

Немедикаментозное лечение включает соблюдение режима труда и отдыха, диеты (стол № 10 по Певзнеру) с ограничением поваренной соли и жидкости, при нарушениях венозного возврата — ношение эластических чулок.

Медикаментозную терапию назначает кардиолог индивидуально. При левожелудочковой сердечной недостаточности (одышка, ортопноэ, кашель и другие симптомы) показано назначение диуретиков (гидрохлоротиазид по 50—100 мг/сут, фуросемид по 40—60 мг/сут) или нитратов, способствующих депонированию крови в венах большого круга кровообращения и уменьшению преднагрузки на сердце (изосорбида динитрат), однако следует помнить о возможном снижении сердечного выброса под действием названных препаратов. При снижении систолической функции левого желудочка возможно применение сердечных гликозидов [3]. При правожелудочковой сердечной недостаточности также назначают диуретики и сердечные гликозиды.

Необходимо помнить, что блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента противопоказаны во все сроки беременности, а применение спиронолактона не показано в I триместре!

При синусовой тахикардии, способствующей росту давления в левом предсердии и застою крови в малом круге кровообращения, назначают селективные β-адреноблокаторы (бисопролол по 5—10 мг/сут). При возникновении тахисистолической формы фибрилляции предсердий назначают сердечные гликозиды (дигоксин в дозе 0,25—0,375 мг/сут), что позволяет контролировать частоту сердечных сокращений в пределах 60—70 в мин. При необходимости дигоксин можно комбинировать с β-адреноблокаторами.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений показаны препараты, влияющие на реологические свойства крови (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин). Терапию проводят в течение всей беременности под контролем свертывания крови.

С началом родовой деятельности введение гепарина натрия следует прекратить и возобновить его через 4—6 ч после родов при отсутствии кровотечения. Если роды наступили на фоне приема непрямых антикоагулянтов (варфарин), то действие последних устраняется переливанием двух доз свежезамороженной плазмы (500 мл). Тера-

пию непрямыми антикоагулянтами возобновляют через 24 ч после родов. В этот период они безопасны для плода, так как не проникают в молоко [4].

При плановой операции кесарева сечения за 7—10 дней больных, получающих непрямые антикоагулянты, переводят на низкомолекулярные гепарины (НМГ) и один из антиагрегантов. Гепарин прекращают вводить за 8 ч до операции и возобновляют через 3 дня.

На фоне медикаментозной терапии осуществляют динамическое наблюдение и контроль систолической функции левого желудочка и давления в легочной артерии (ЭхоКГ). Для профилактики снижения систолической функции левого желудочка назначают нифедипин. При необходимости хирургической коррекции пороков сердца тактику ведения пациенток определяет кардиохирург.

Профилактика осложнений беременности при пороках сердца:

- диета с достаточным количеством белков, витаминов и микроэлементов;
- ограничение потребления поваренной соли и жидкости;
- профилактика инфекционных заболеваний дыхательных и мочевыводящих путей;
- нормализация режима труда и отдыха, ограничение физических нагрузок;
- назначение фитопрепаратов, оказывающих седативное действие.

Кесарево сечение проводят при:

- сочетании порока с акушерскими осложнениями (узкий таз, неправильное положение плода в матке, предлежание плаценты);
- недостаточности митрального клапана со значительными нарушениями кровообращения (резко выраженной регургитацией);
- митральном стенозе, не поддающемся хирургической коррекции;
- пороках аортального клапана с нарушением кровообращения.

Во всех случаях решение о методе родоразрешения должно быть принято совместно кардиологами, акушерами и анестезиологами вместе с пациенткой. Предпочтительно назначить дату родоразрешения, чтобы вся медицинская бригада была готова [5].

Дефект межжелудочковой перегородки

Принципиальное значение имеет выделение низкого и высокого дефектов межжелудочковой перегородки (ДЖМП). *Низкий ДЖМП* располагается в мышечной части межжелудочковой перегородки (болезнь Толочинова — Роже), сброс крови слева направо при таком пороке незначительный, гемодинамические нарушения практически отсутствуют, этот порок имеет благоприятное течение. *Высокий ДЖМП* характеризуется значительным сбросом крови слева направо, что приводит к переполнению сначала правого желудочка, системы легочной артерии, а затем левого предсердия и левого желудочка. Перегрузка объемом сопровождается увеличением правых и левых отделов сердца. Ког-

да давление в правом желудочке сравнивается с давлением в левом, возникает переменный сброс, а при превышении давления в правом желудочке возникает сброс справа налево, появляется цианоз, усиливается одышка, развивается синдром Эйзенменгера, который не поддается хирургической коррекции [6].

Тактика ведения беременности при дефекте межжелудочковой перегородки

При болезни Толочинова — Роже (*низкий ДМЖП*) вынашивание беременности и роды через естественные родовые пути не противопоказаны. При *высоком ДМЖП* тактика зависит от степени легочной гипертензии и стадии сердечной недостаточности. При незначительной легочной гипертензии и сердечной недостаточности I степени беременность не противопоказана, роды проводят через естественные родовые пути. При *умеренной и высокой легочной гипертензии*, а также при наличии симптомов недостаточности кровообращения, соответствующих III—IV степени, вынашивание беременности противопоказано. В случае протонирования беременности рекомендуется пребывание в многопрофильном стационаре, показано абдоминальное родоразрешение (если нет сопутствующей легочной гипертензии).

Открытый артериальный проток

Открытый артериальный проток (ОАП, боталлов проток) — сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию. Обычно заболевание диагностируется и оперируется в детском возрасте. При открытом артериальном протоке кровь из аорты попадает в легочную артерию через незаросший проток, приводя к гиперволемии в малом круге кровообращения с постепенным развитием гипертрофии левых отделов сердца. Течение порока может быть различным: от бессимптомного до выраженных клинических проявлений. При небольших дефектах клиническая симптоматика может впервые появиться при беременности.

Тактика ведения беременных с открытым артериальным протоком

При *неосложненном* открытом артериальном протоке (ОАП) беременность и роды не противопоказаны. При *осложненном* ОАП (присоединение легочной гипертензии) беременность противопоказана.

Дефект межпредсердной перегородки

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) составляет около 5—15% от всех врожденных пороков сердца и встречается у женщин в 2 раза чаще. Различают 3 типа дефекта межпредсердной перегородки: первичный (20%) локализуется у основания перегородки и часто сочетается с ДМЖП. Вторичный (70%) локализуется в центре перегородки (в области овальной ямки), его дифференцируют с открытым овальным окном, которое вскоре после рождения закрывается. Дефект *sinus venosus* (10%)

располагается вблизи впадения верхней полой вены. Гемодинамика при ДМПП определяется размерами дефекта, величиной и направлением сброса крови, состоянием сосудов малого круга кровообращения, возрастом пациентов. При небольшом дефекте сброс крови идет слева направо и в детском возрасте не влияет на гемодинамику, но к 30—40 годам сброс становится двунаправленным, затем справа налево, появляются жалобы на одышку, нарушения ритма, развитие сердечной недостаточности [7].

Тактика ведения беременных с дефектом межпредсердной перегородки

При больших размерах дефектов беременность противопоказана в связи с наличием высокой легочной гипертензии, кардиомегалии и ранним развитием сердечной недостаточности. В ранние сроки беременности (до 12 нед) производят искусственный аборт, в более поздние сроки — абдоминальное родоразрешение. В случае протонирования беременности практически на весь гестационный период показана госпитализация в многопрофильный стационар, медикаментозная терапия сердечной недостаточности. Родоразрешение проводится там же, с участием кардиолога, предпочтительнее через естественные родовые пути, при наличии высокой легочной гипертензии возможно кесарево сечение. При небольших размерах ДМПП беременность и роды не противопоказаны.

Врожденный стеноз устья аорты

В большинстве случаев врожденный стеноз устья аорты *клапанный*, реже встречаются *подклапанный* (мышечный и мембранозный) и *надклапанный* стеноз устья аорты. Подклапанный мышечный стеноз — это синоним гипертрофической кардиомиопатии. При клапанном стенозе комиссуры спаяны, створки клапана утолщены, клапан куполообразный, аортальное отверстие маленькое. Порок в течение длительного времени переносится хорошо, но со временем нарастает гипертрофия левого желудочка, затем происходит его дилатация. Беременность в связи с особенностями гемодинамики гестационного периода может вызвать декомпенсацию порока сердца. При аортальном стенозе в связи с развитием гипертрофии левого желудочка и недостаточным выбросом могут возникнуть признаки относительной коронарной недостаточности (с типичными приступами стенокардии и, возможно, развитием инфаркта миокарда) [8].

Осложнения врожденного стеноза устья аорты:

- острая левожелудочковая недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность;
- фатальные нарушения ритма и проводимости;
- острая коронарная недостаточность;
- мозговые осложнения, внезапная смерть.

Тактика ведения беременных с врожденным стенозом устья аорты

Беременность при этом пороке нежелательна, и вопрос о ее наступлении и пролонгировании должен решаться индивидуально. Однако при легкой и средней степени стеноза устья аорты возможны вынашивание беременности и благополучные роды. Риск осложнений как во время беременности и родов, так и в послеродовом периоде достаточно высокий. В случае наступления беременности появление на ранних сроках мозговых симптомов (частые синкопальные состояния), загрудинных болей и одышки является показанием для прерывания беременности. Если сроки беременности уже большие, показано абдоминальное родоразрешение.

Коарктация аорты

Коарктация аорты может быть в любом месте, но чаще наблюдается в области перешейка, как правило, дистальнее отхождения левой подключичной артерии. При измерении артериального давления на верхних конечностях уровень его выше, чем на нижних конечностях. В результате препятствия току крови в систолу возникает перегрузка и гипертрофия левого желудочка с последующей его дилатацией и сердечная недостаточность [9, 10].

Возможные осложнения беременности при коарктации аорты:

- кровоизлияние в мозг;
- расслоение и разрыв аорты;
- инфекционный эндокардит;
- самопроизвольное прерывание беременности;
- задержка роста плода.

Тактика ведения беременных с коарктацией аорты

Вопрос о возможности беременности лучше всего решать после хирургической коррекции порока. При нерезко выраженной коарктации аорты и артериальном давлении не более 160/90 мм рт.ст. возможно вынашивание беременности и роды через естественные родовые пути (под наблюдением кардиолога). В случае развития осложнений, связанных с артериальной гипертензией и опасностью разрыва измененной стенки аорты, роды заканчивают операцией кесарева сечения.

При беременности рекомендуется медикаментозный контроль АД (назначают кардиоселективные β-адреноблокаторы: метопролол, бисопролол, бетаксолол). При стойком высоком артериальном давлении, сердечной недостаточности тяжелой степени, при нарушении мозгового кровообращения беременность абсолютно противопоказана.

В период беременности рекомендуется ограничение физической нагрузки, вплоть до госпитализации на весь период беременности в многопрофильный стационар, имеющим кардиологическое и акушерское отделения.

Тактика у оперированных больных зависит от срока давности, типа операции и ее эффективности.

При сохранении повышенного артериального давления, сроке операции менее 1 года рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения. В остальных случаях — родоразрешение через естественные родовые пути.

Стеноз легочной артерии

Различают *клапанный* и *подклапанный* (фиброзно-мышечное разрастание в области выходного тракта правого желудочка) стеноз. Порок нередко сочетается с дефектом межпредсерной перегородки (триада Фалло) [11, 13]. При клапанном стенозе в связи с препятствием току крови давление в полости правого желудочка значительно возрастает, развивается сначала его гипертрофия, а затем дилатация.

Осложнения стеноза легочной артерии:

- правожелудочковая недостаточность;
- суправентрикулярная экстрасистолия.

Тактика ведения беременных со стенозом легочной артерии

При планировании беременности порок сердца должен быть скорректирован до ее наступления. При легкой и средней степени стеноза легочной артерии беременность и роды протекают обычно благополучно (через естественные родовые пути). При развитии правожелудочковой недостаточности необходимо абдоминальное родоразрешение.

Пороки группы Фалло

Среди пороков группы Фалло наибольшее практическое значение имеет тетрада Фалло — классический «синий» ВПС, который состоит из дефекта межжелудочковой перегородки, инфундибулярного стеноза легочной артерии, декстропозиции аорты и гипертрофии правого желудочка. «Синие» пороки служат противопоказанием для беременности и родов. Беременность резко утяжеляет течение этих пороков [14].

Тактика ведения беременных с тетрадой Фалло

Риск беременности у оперированных больных зависит от состояния гемодинамики. Риск низкий у больных с хорошо скорректированными пороками. После паллиативной операции — создания аортолегочного анастомоза — вопрос о вынашивании беременности решается индивидуально.

Радикальная операция — пластика дефекта межжелудочковой перегородки и устранение обструкции выходного отдела правого желудочка — гораздо сложнее, но зато более эффективна. Женщины, перенесшие эту операцию, в отдельных случаях могут благополучно перенести беременность и роды.

Заключение. Успехи современной медицины и своевременная хирургическая коррекция врожденных пороков сердца позволили значительно расширить показания к беременности у пациенток, ранее не имевших возможности познать радость материнства. При небольшом дефекте и отсут-

ствии нарушений гемодинамики у беременных с ВПС возможно пролонгирование беременности и родоразрешение через естественные родовые пути. Однако пациентки должны пройти тщательное обследование и наблюдаться на всем протяжении гестации совместно с врачом-кардиологом и акушером-гинекологом.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — С.668—674.
2. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Рекомендации РКО / под ред. С.Ю. Марцевич // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 4 (102). — 40 с.
3. Рациональная фармакотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / под ред. С.Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (6), прил. 4. — 51 с.
4. Арутюнов, Г.П. Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов / Г.П. Арутюнов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С.275—300.
5. Апресян, С.В. Беременность и роды при экстрагенитальной патологии / С.В. Апресян, В.Е. Радзинский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С.75—169.
6. Мравян, С.Р. Пороки сердца у беременных / С.Р. Мравян, В.А. Петрухин, В.П. Пронин. — СПб.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 160 с.
7. Окли, С. Заболевания сердца у беременных / С. Окли, К. Уоренс. — СПб.: Бином, 2010. — 368 с.
8. Соколова, М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных: руководство для врачей / М.Ю. Соколова. — М.: МИА, 2011. — 336 с.
9. Стрюк, Р.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность / Р.И. Стрюк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 308 с.
10. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. — М.:Триада-Х, 2008. — 815 с.
11. Приказ МЗ РФ от 01.11.2012. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» с изменениями на 11.06.2015.
12. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy / European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2011. — № 32. — P.3147—3197.
13. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease / S.C. Siu, J.M. Colman, S. Sorensen [et al.] // Circulation. — 2002. — № 105. — P.2179—2184.

14. Predictors of pregnancy complications in women with congenital disease / W. Drenthen, E. Boersma, A. Balci [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — № 31. — P.2124—2132.

REFERENCES

1. Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinskii VE, Savel'eva GM. Akusherstvo [Obstetrics]: Nacional'noe rukovodstvo [Public management]. M: GEOTAR—Media. 2014; 668–674.
2. Marcevic SJu ed. Diagnostika i lechenie serdechno — sosudistyh zabolevanij pri beremennosti: rekomendacii RKO [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy: the recommendations of the CSC]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian journal of cardiology]. 2013; 4 (102, supp.1): 40 p.
3. Marcevic SJu ed. Racional'naja farmakoterapija bol'nyh s serdechno — sosudistymi zabolevanijami [Rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2009; 8 (6, supp. 4): 51 p.
4. Arutyunov GP. Diagnostika i lechenie zabolevanij serdca i sudov [Diagnosis and treatment of diseases of the heart and blood vessels]. Moskva [Moscow]: GEOTAR — Media. 2013; 275– 300.
5. Apresyan SV. Beremennost' i rody pri jekstragenital'noj patologii [Pregnancy and childbirth in extragenital pathology]. Moskva [Moscow]:GEOTAR — Media. 2009; 75–169.
6. Mravyan SR, Petrukhin VA, Pronin VP. Poroki serdca u beremennyh [Heart diseases in pregnancy]. St Petersburg: GEOTAR—Media. 2010; 160 p.
7. Oakley S, Marens K. Heart Disease in pregnant women. St Petersburg: Binom. 2010; 368 p.
8. Sokolova MYu. Jekstragenital'naja patologija u beremennyh: rukovodstvo dlja vrachej. [Extragenital pathology in pregnant women: a guide for physicians]. Moskva [Moscow]: MIA. 2011; 336 p.
9. Strjuk RI. Zabolevanija serdechno—sosudistoj sistemy i beremennost [Diseases of the cardiovascular system and pregnancy]. Moskva [Moscow]:»GEOTAR—Media». 2010; 308 p.
10. 1Shehtman MM. Rukovodstvo po jekstragenital'noj patologii u beremennyh [Guide on extragenital pathology in pregnant women]. Triad — N. 2008; 815 p.
11. 1Prikaz MZ RF № 572n ot 1.11.2012. «Ob utverzhdenii porjadka okazaniya medicinskoj pomoshhi po profilju «akusherstvo i ginekologija (za isključeniem ispol'zovanija vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij)» s izmenenijami na 11.06.2015. [Ministry of health order № 572N from 1.11.2012. «On approval of the procedure of rendering of medical aid in the field of «obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)» with changes on 11.06.2015].
12. European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy. Eur Heart J. 2011; 32: 3147–3197.
13. Siu SC, Colman JM, Sorensen S et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. Circulation. 2002; 105: 2179–2184.
14. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital disease. Eur Heart J. 2010; 31: 2124–2132.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

НИКИТИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

ТАРАСОВ ИВАН ВАЛЕРЬЕВИЧ, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, тел. +7-926-819-58-06, e-mail: martini-87@list.ru

ПЕРОВА НАДЕЖДА ВИКТОРОВНА, докт. биол. наук, зам. директора по научно-практической работе АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Россия, 123557, Москва, Большой Тишинский пер., 43/20, стр. 2, тел. +7-926-607-66-25, e-mail: 89266076625@mail.ru

ЧУКУМОВ РИНАТ МАРАТОВИЧ, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

ГУСАРОВ ДАНИИЛ ЭДУАРДОВИЧ, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Реферат. Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов занимают ведущее место среди всех заболеваний суставов и являются основной причиной заболеваемости, ограничения активности, инвалидизации и снижения качества жизни у больных старше 45 лет. **Цель** — изучить современные данные по проблеме этиологии, патогенеза и лечения остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов. **Результаты и их обсуждение.** В работе описаны этиологические факторы, способствующие возникновению остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава, а также патогенетический механизм и клинико-диагностические критерии. Проведен анализ эффективности основных методов лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний. Описано использование комбинированных препаратов биополимеров. Определены показания и противопоказания введения биополимерного гетерогенного гидрогеля «Сферогель». **Заключение.** Применение внутрисуставных инъекций оказывает положительное действие на симптомы остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава, демонстрирует купирование болевого синдрома и улучшение функциональной активности сустава. Необходимы дополнительные исследования применения комбинированных биополимерных препаратов.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, остеоартроз, биополимерный гетерогенный гидрогель, регенерация, хондроциты.

Для ссылки: Современные методы малоинвазивного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава / А.А. Никитин, И.В. Тарасов, Н.В. Перова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С. 89—96.

MODERN METHODS OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF ARTHROSIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

NIKITIN ALEXANDER A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of maxillofacial surgery, Head of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2

TARASOV IVAN V., postgraduate student of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2, tel. +7-926-819-58-06, e-mail: martini-87@list.ru

PEROVA NADEZHDA V., D. Biol. Sci., deputy director of the Institute of Biomedical Research and Technology, Russia, 123557, Moscow, Bolshoy Tishinskiy lane, 43/2, bld. 2, tel. +7-926-607-66-25, e-mail: 89266076625@mail.ru

CHUKUMOV RINAT M., C. Med. Sci., researcher of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2

GUSAROV DANIIL E., postgraduate student of the Department of maxillofacial surgery and surgical dentistry of Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2

Abstract. Degenerative-dystrophic diseases of joints take a leading place among all diseases of the joints and are a major cause of morbidity, activity limitations, disability and loss of quality of life in patients older than 45 years. **Aim.** To study current data on the problem of etiology, pathogenesis and treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint. **Material and methods.** Review of publications of local and foreign authors. **Results and discussion.** The paper describes etiological factors that contribute to osteoarthritis of the temporomandibular joint as well as the pathogenic mechanism and clinical diagnostic criteria. Analysis of the effectiveness of the main treatment for degenerative diseases. We describe the use of combined biopolymers. Indications and contraindications of introducing heterogeneous biopolymer hydrogel Sferogel. **Conclusion.** The use of intra-articular injection has a positive effect on symptoms of osteoarthritis of the temporomandibular joint, demonstrating relief of pain and improving functional ability of the joint. The necessity in additional studies of the combined use of biopolymer products.

Key words: temporomandibular joint, osteoarthritis, heterogeneous biopolymer hydrogel, regeneration, chondrocytes.
For reference: Nikitin AA, Tarasov IV, Perova NV, Chukumov RM, Gusarov DE. Modern methods of minimally invasive treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 89—96.

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов занимают ведущее место среди всех заболеваний суставов и являются основной причиной заболеваемости, ограничения активности, инвалидизации и снижения качества жизни у больных старше 45 лет. В терминологии МКБ-10 такие заболевания объединяются термином «остеоартроз» (ОА). ОА объединяет группу заболеваний различной этиологии, характеризующихся повреждениями суставов, в частности суставного хряща, а также примыкающей кости, синовиальных компонентов и периартикулярных мышц. Развитие ОА является биомеханическим процессом, в котором суставы патологически отвечают на механическую нагрузку, что приводит к деградации суставного хряща и ремоделированию поверхности примыкающей кости [1].

Повреждение сустава при ОА характеризуется утончением хряща и сужением суставной щели, формированием остеофитов и субхондральных кист, деформацией сустава. При этом в патологический процесс вовлекаются также субхондральная кость, синовиальная оболочка, суставные связки и сухожилия, окружающие мышцы и нервные ткани. Это приводит к возникновению болей при нагрузке на сустав, скованности после состояния покоя, гипертрофии синовиальной оболочки и формированию выпота в полости сустава, ограничению объема движений и общему снижению функции сустава.

Факторами, влияющими на развитие ОА, могут быть системные нарушения, аномалии развития сустава, предшествующие травмы или операция на суставе, воспалительные заболевания сустава. Системные факторы включают в себя возраст, пол, расу, генетическую предрасположенность и факторы питания. Суставные хрящи с возрастом становятся тоньше, а периартикулярные мышцы — более слабыми. Хондроциты, не восполняющиеся в течение жизни, также стареют и становятся менее восприимчивыми к факторам роста, вследствие чего меняется хрящевой матрикс. В результате возрастных изменений сустав становится более восприимчивым к травмам. К развитию ОА более восприимчивы женщины, особенно после менопаузы за счет гормональной перестройки. Дефицит витаминов D и K при нарушениях питания может потенцировать развитие ОА [2].

Любая травма сустава ведет к нарушению основной функции хряща — распределению нагрузки по всей поверхности сустава, вследствие чего от неправильного перераспределения нагрузки страдает прилегающая кость. Чрезмерная нагрузка на некоторые участки кости, а также повреждение связок сустава могут приводить к развитию ОА. ОА может вызываться первичными или вызванными травмами, воспалительными заболеваниями суставов. Высвобождение цитокинов и других сигнальных молекул приводит к переключению синовиальных фибробластов и макрофагов, а также хондроцитов

хряща на катаболические процессы. За счет этого потенцируется повреждение тканей и увеличивается чувствительность к нагрузке на сустав. Основными провоспалительными цитокинами являются IL-1 β , TNF и IL-6. Существует гипотеза, что воспаление суставов при ОА может поддерживаться с участием молекул, высвобождаемых при повреждении хряща и активации иммунного ответа. Такими молекулами являются фибромодулин и некоторые богатые лейцином протеогликаны [3].

Этиологические факторы и патогенетический механизм

Развитие ОА височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) зависит от различных факторов: 1) возраста; 2) генетической предрасположенности; 3) предшествующих травм (травма сустава, переломы нижней челюсти, длительные неблагоприятные нагрузки или микротравма); 4) нарушений в работе сустава или окружающих мышц (нестабильность ВНЧС, неадекватная мышечная сила, несостоятельность связочного аппарата сустава, дискэктомия ВНЧС); 5) системных факторов (генерализованный ОА, инфекции, идиопатический дегенеративный процесс, аномалии развития сустава) [1, 2].

Патогенез ОА ВНЧС включает в себя длительный воспалительный процесс. Механические или метаболические факторы приводят к раннему повреждению хряща. Это начинает серию биомеханических изменений твердых и мягких тканей сустава, запуская иммунный ответ. Иммунные клетки потенцируют уже имеющееся воспаление, высвобождая медиаторы воспаления. Затем активируется система комплемента, выделяя вещества, усугубляющие повреждение хряща — металлопротеиназы и простагландин E. Весь процесс приводит к деградации суставного хряща и ремоделированию субхондральной кости вследствие локального воспалительного ответа [2].

Клинико-диагностические критерии

ОА ВНЧС обычно протекает благоприятно. Клиническое течение может быть разделено на три прогрессирующие фазы с периодами ремиссии и регенерации хряща. Начальная стадия может занимать 2,5—4 года. Клинически она проявляется в наличии щелкающих звуков при нагрузке на ВНЧС и периодической блокировке сустава. Промежуточная фаза, ассоциированная с разрушением ВНЧС, длится в среднем от 6 мес до 1 года. Клинически пациент может ощущать спонтанную боль в суставе в покое или при нагрузке, ограничение открытия рта, скрежещущие звуки в суставе. В поздней фазе отсутствует дегенеративная активность, фаза продолжается до 6 мес. При этом отсутствует боль в суставе, могут присутствовать или отсутствовать ограничение открытия рта и звуки при нагрузке на сустав. Весь процесс от начальной до конечной

стадии занимает в среднем 5,5 года. Наиболее распространенными клиническими симптомами являются боль, ограничение функций сустава и суставные звуки. Боль преобладает на начальных стадиях вследствие присутствия синовита. Она может сопровождаться скованностью сустава, ограничением открытия рта, увеличением чувствительности к холоду и влаге и проходит в покое либо после использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Обычно присутствует утренняя скованность в течение более чем 30 мин. На поздних стадиях может проявляться ремоделирование костей лицевого скелета с отклонением подбородка от поврежденной стороны и нарушением прикуса [1, 3].

Диагноз ОА ВНЧС ставится на основании анамнеза пациента, данных физикального осмотра и инструментальных исследований сустава [рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)]. Дополнительную информацию может дать анализ крови на СОЭ и С-реактивный белок как показатель воспаления. Для дифференциальной диагностики может выполняться анализ на ревматоидный фактор.

Наиболее часто встречающимися морфологическими изменениями при ОА ВНЧС являются уплощение передней поверхности мышелка нижней челюсти, эрозии и неоднородности суставной поверхности, уплощение суставной поверхности височной части сустава, субхондральные кисты, остеофиты.

Рентгеноисследование, МРТ и КТ имеют различную чувствительность диагностики ОА ВНЧС. По данным R. Poveda-Roda et al., с помощью рентгеноисследования заболевание полноценно диагностируется только у 84,6% пациентов. При этом уплощение суставных поверхностей обнаруживается в 38,5% случаев, остеофиты — в 7,8% случаев. МРТ-диагностика у тех же больных дает гораздо лучшие результаты: ОА ВНЧС диагностируется у 100% обследованных больных, уплощение поверхностей сустава — в 76,9% случаев, остеофиты — в 76,9% случаев, эрозивные изменения костей — в 30,8% случаев.

По мнению ряда исследователей, лучшую визуализацию изменений костных структур дает КТ, в том числе конусно-лучевая КТ. M. Ahmad et al. сравнили надежность и чувствительность различных методов исследования и показали, что КТ является наилучшим методом по соотношению надежности и чувствительности (для рентгеноисследования это отношение неадекватно, МРТ занимает среднюю позицию). Корректная диагностика ОА ВНЧС методом рентгеноисследования была достигнута в 19% случаев, методом МРТ — в 59% случаев, КТ — в 84% случаев. В качестве дополнительного инструментального метода также может быть использована ультрасонография. С ее помощью можно визуализировать капсулу сустава, суставной диск и мышелок нижней челюсти с латеральной стороны, медиальные стороны этих структур недоступны. По сравнению с МРТ патология ВНЧС с помощью ультрасонографии диагностируется в 83% случаев [4].

Анализ основных методов лечения

Лечение ОА ВНЧС основывается на базе клинической симптоматики, стадии заболевания и предшествующих факторов риска. Лечение должно быть направлено на подавление активности воспалительного процесса, сохранение функции сустава, предотвращение дальнейшей деформации сустава и облегчение боли. Применяемое лечение является в основном симптоматическим, поскольку исследования показывают, что нехирургическое лечение может быть успешным.

Большинство рекомендаций по лечению ОА ВНЧС являются такими же, как при ОА коленного или тазобедренного сустава. Нефармакологическое лечение включает в себя физиотерапию области сустава, применение электрической стимуляции нервов, лазерной терапии и акупунктуры. По данным G. Jamtvedt et al., применение стимуляции нервов, акупунктуры и лазерной терапии существенно уменьшает болевые ощущения. Обучение пациента включает в себя инструкцию по переходу на более мягкую диету, избегание чрезмерного открывания рта, употребления жевательной резинки. В купировании боли и ощущения скованности может помочь аутомассаж области ВНЧС, однако он не оказывает влияния на объем движений в суставе [4].

Фармакологическое лечение включает в себя применение ацетаминофена, селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (НПВП), местных НПВП, внутрисуставных инъекций кортикостероидов и биополимеров, в том числе гиалуроновой кислоты, глюкозамина и/или хондроитинсульфата и диацереина для редукации структурных эффектов заболевания, а также центральных анальгетиков для облегчения рефрактерной боли.

Ацетаминофен является одним из наиболее старых и используемых веществ в фармакотерапии ОА из-за безопасности, эффективности и цены. Он рекомендуется для симптоматического лечения пациентов и купирования болевых ощущений средней силы. Хотя его эффективность в уменьшении боли не так высока, как у НПВП, он наиболее предпочтителен из-за безопасности применения и поэтому часто используется как препарат первой линии. Максимальная доза ацетаминофена составляет 4 г/сут. Последние исследования показали, что высокие дозы ацетаминофена (> 3 г/сут) обладают тем же риском возникновения осложнений со стороны ЖКТ, как и традиционные неселективные НПВП. Длительное постоянное использование ацетаминофена может повышать риск развития гипертензии так же, как НПВП. Ацетаминофен является слабым ингибитором циклооксигеназы-1 и -2, поэтому всегда существует риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ и почек. Смеси ацетаминофена с НПВП следует применять с осторожностью; с целью избегания побочных эффектов пероральные НПВП могут быть заменены местными. Ацетаминофен должен использоваться с осторожностью у алкоголиков и больных с проблемами печени. НПВП особенно по-

лезны при лечении ОА ВНЧС из-за двойного эффекта в уменьшении боли и воспаления. Уменьшение воспалительного процесса автоматически тормозит дегенеративный процесс в суставе. Метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показывает, что НПВП имеют умеренную кратковременную эффективность при лечении ОА по сравнению с плацебо. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, эторикоксиб) обладают сравнимой эффективностью с традиционными НПВП. Их применение показано больным с высокими сердечно-сосудистыми и гастроинтестинальными рисками.

По рекомендациям ассоциации American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), European League Against Rheumatism (EuLAR), Osteoarthritis Research Society International (ORSI) и National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) до использования пероральных НПВП могут быть использованы местные НПВП в виде мазей и гелей.

Метаанализ двойных слепых плацебоконтролируемых исследований местного применения НПВП, проведенный J.M. Bjordal et al., показал значимые клинические эффекты по сравнению с плацебо. В частности, местное применение диклофенака и кетопрофена дает значимый клинический эффект, сравнимый по силе с пероральными НПВП. При этом применение местных НПВП по сравнению с пероральными более безопасно из-за меньшей частоты развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Значимый клинический эффект по сравнению с плацебо также дает местное применение смеси раствора диклофенака натрия и диметилсульфоксида. Местное применение салицилатов и капсаицина не показывает эффективность в клинических исследованиях. Кроме того, они могут вызывать серьезные побочные эффекты — отравления, капсаицинуиндуцированную нервную десенсибилизацию и способность повышать риск язв ЖКТ у пациентов с диабетом [4].

В случае тяжелого болевого синдрома, не купируемого ацетаминофеном и/или НПВП, рекомендуется использовать анальгетики центрального действия. Для облегчения хронической боли при ОА может быть эффективным дулоксетин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Он может быть использован как независимо, так и в сочетании с НПВП. Трамадол, слабый агонист-антагонист опиоидных рецепторов и ингибитор обратного захвата серотонина, также может быть эффективным в терапии по облегчению боли. В особенно тяжелых случаях для кратковременного купирования боли могут быть использованы опиатные анальгетики, однако они не подходят для длительной терапии.

Также для симптоматического лечения ОА ВНЧС используются препараты замедленного действия — диацереин, глюкозамин сульфат, хондроитинсульфат. Основными их отличиями от НПВП являются отсроченное начало действия, продолжающийся эффект после окончания приема препарата, потенциальный структурный (модифицирующий заболевание) эффект. Однако результаты иссле-

дований их применения для лечения ОА довольно противоречивы.

Диацереин — производное антрахинона, ингибирует продукцию IL-1 и уменьшает повреждение хряща. Согласно метаанализам литературы, применение диацереина показывает малый, но значимый клинический эффект по сравнению с плацебо. Потенциальный структурный эффект был описан в трехлетнем плацебоконтролируемом исследовании данных 507 пациентов. Прогрессирование заболевания по данным рентгеноисследования — сужение суставной щели — замедлялось в группе пациентов, принимавших диацереин, по сравнению с плацебо.

Глюкозамин является веществом, получаемым из хитина крабов и креветок. Вещество «глюкозамин сульфат» является официально зарегистрированным фармацевтическим препаратом в Европе (кроме Соединенного Королевства). Ряд плацебоконтролируемых рандомизированных исследований показал структурные эффекты применения глюкозамина у пациентов с ОА: статистически значимое уменьшение процесса сужения суставной щели по сравнению с плацебо. Последующее наблюдение за пациентами, участвовавшими в этих исследованиях, позволило предположить, что трехлетняя терапия глюкозамина сульфатом может снизить будущий риск необходимости хирургического лечения ОА. По данным C. Li et al., применение глюкозамина в комбинации с препаратами глюкокуроновой кислоты может уменьшить боль и улучшить функцию сустава. Крупное исследование данных 3238 пациентов в США наоборот не показало значимых различий эффектов применения глюкозамина сульфата по сравнению с плацебо. В другом исследовании не было найдено отсроченных эффектов в течение 2 лет.

Хондроитинсульфат — макромолекула, являющаяся основой для формирования коллагена. Симптоматические эффекты применения хондроитинсульфата являются такими же, как для глюкозамина. Два рандомизированных плацебоконтролируемых исследования показали небольшой, но значимый эффект по уменьшению сужения суставной щели у пациентов с ОА.

В случае недостатка эффективности местного и перорального применения НПВП используют внутрисуставные инъекции местных анестетиков и кортикостероидов. Обычно для этих целей используется *метилпреднизолон* и *триамцинолона ацетонид*. Метаанализ литературы показывает, что такое лечение является немногим более эффективным для уменьшения боли, чем традиционное нехирургическое лечение. Максимальная эффективность внутрисуставных инъекций кортикостероидов наступает менее чем через неделю после инъекции, длительность эффекта составляет 3 мес и больше. Системные побочные эффекты развиваются редко и включают в себя аллергические реакции, подъем уровня сахара крови у больных диабетом и длительные эффекты типа жировой атрофии.

Методами *хирургического лечения* ОА ВНЧС могут быть лаваж с удалением поврежденных тканей и артропластика или полная замена сустава. Лаваж

сустава, выполняемый эндоскопически, позволяет удалить поврежденные ткани, включая микро- и макроскопические фрагменты хряща и кристаллы кальция пирофосфата, которые могут провоцировать синовит и возрастание болевых ощущений. При этом может выполняться очистка суставных поверхностей и диска, удаление остеофитов, ограничивающих объем движения сустава, удаление воспаленной синовиальной оболочки. Однако ряд рандомизированных исследований этой процедуры не показал эффективность по сравнению с хирургией и стандартным лечением ОА.

Полная замена сустава является «золотым стандартом» хирургического лечения ОА ВНЧС из-за эффективности в облегчении боли и восстановлении функции сустава. Показаниями к замене сустава являются тяжесть боли и степень ограничения подвижности сустава, влияние заболевания на качество жизни и наличие средних или тяжелых изменений структуры сустава по данным инструментальных исследований.

Перспективным методом нехирургического лечения ОА ВНЧС является *вискосупплементация*. Она заключается во внутрисуставных инъекциях биополимеров, в частности гиалуроновой кислоты, являющихся компонентами нормальной синовиальной жидкости и хряща. Вискосупплементация эффективна как при первичном, так и при вторичном ОА. Она имеет анальгетическое, противовоспалительное, анаболическое и хондропротективное действие и влияет на прогрессирование заболевания.

Использование комбинированных препаратов биополимеров

Отечественными учеными было разработано новое поколение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей с высокими регенераторными свойствами «Сферогель». По композиции такие гидрогели состоят из гидролизата эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей сельскохозяйственных животных [5]. Гидрогель состоит из двух частей, смешанных в определенном соотношении, — твердой части из микрокапсул сшитого гидролизата и жидкой части из исходного гидролизата. Основными компонентами «Сферогеля» являются:

- пептиды частично гидролизованного коллагена;
- протеогликаны:
 - гиалуроновая кислота;
 - хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат;
 - дерматансульфат;
 - гепарин, гепарансульфат;
- гликопротеины:
 - белки — антитела, интерфероны, белки системы комплемента и плазмы крови, рецепторные белки;
 - моносахариды — глюкоза, фруктоза, манноза, глюкозамин, галактозамин, фруктозамин, сиаловая кислота.

Таким образом, «Сферогель» включает практически все основные компоненты внеклеточного матрикса эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей животного происхождения.

Обычные биоимплантаты коллагена рассасываются в течение 3—4 нед, что приводит к формированию рубцовой ткани. В связи с этим иногда микрокапсулы гидрогеля изготавливаются из коллагена животного происхождения не ниже VII типа. Такой подход исключает нежелательные иммунные реакции, а также позволяет существенно увеличить время его биорезорбции (до 1 года) по сравнению с обычными биоимплантатами из коллагена.

Механизм действия имплантируемого гидрогеля заключается в регенеративном и трофическом эффекте на окружающие ткани, стимуляции процессов дифференциации и пролиферации клеток. Клетки, в свою очередь, синтезируют собственный внеклеточный матрикс, которым постепенно замещается резорбирующийся гель.

«Сферогель» изначально разрабатывался как клеточный матрикс для использования при ауто-трансплантации стволовых клеток при лечении травм спинного мозга. Так, И.С. Брюховецким и соавт. в исследовании на крысах «Сферогель» был испытан в качестве основы для пересадки нейроэпителиальных клеток [6]. При этом гелю отводилась роль моста между поврежденными участками спинного мозга, также он служил питательной средой для клеточных элементов, которые индуцировали прорастание аксонов нервных клеток через поврежденные участки. Авторами было показано формирование качественно иного рубца между поврежденными участками ткани. Если обычно при травмах спинного мозга формируется типичный глиально-соединительнотканый рубец, то в случае использования «Сферогеля» рубец заполнялся новообразованными микрососудами и нервными волокнами. Это создавало более благоприятные условия для регенерации аксонов без образования глиальной демаркационной линии.

Тем не менее области возможного применения «Сферогеля» довольно обширны и включают в себя лечение эрозий роговицы, профилактику формирования грубых послеоперационных рубцов, ревитализацию кожи для создания косметического эффекта, хирургическое лечение травм нервов и сухожилий, использование в качестве искусственной синовиальной жидкости при ОА различной локализации.

При введении в суставы гидрогель действует следующим образом:

- инициирует процессы восстановления суставного хряща, синовиальной оболочки и связочного аппарата сустава;
- восстанавливает смазывающие, фильтрующие и демпферные свойства синовиальной жидкости, повышая ее вязкость;
- уменьшает механическую нагрузку на суставные поверхности и восстанавливает поврежденные ткани, опосредованно влияя на факторы воспаления;
- продлевает и потенцирует действие других лекарственных препаратов, введенных вместе с гелем.

Основными показаниями использования «Сферогеля» при ОА различных суставов являются уменьшение интенсивности боли у больных при неэффективности или невозможности применения НПВП, неэффективности немедикаментозного лече-

ния, а также с целью функционального улучшения работы суставов у всех больных ОА и профилактики ОА после операционных вмешательств.

Типы выпускаемых форм «Сферогеля» для применения при ОА включают в себя «Сферогель-лайт» (light) со временем резорбции от 1 нед до 1 мес, «Сферогель-медиум» (medium) — от 1 до 6 мес, «Сферогель-лонг» (long) — от 6 мес до 1 года. При использовании «Сферогеля-лайт» рекомендуемый курс лечения включает три инъекции в полость сустава с интервалом в 2—3 нед. Максимальной рекомендуемой дозой являются 6 инъекций в течение полугода с интервалом между курсами не менее 4 нед. При положительном ответе на лечение длительность эффекта составляет минимум 26 нед. При этом воздействие ограничивается только пораженным суставом без развития системного эффекта. «Сферогель-медиум» приносит долговременный эффект после однократного использования. При этом восстанавливается общая функция сустава и снижается интенсивность болевого синдрома на срок до полугода. «Сферогель-лонг» эффективен до 1 года после однократной инъекции, однако его рекомендуют использовать только после последовательного прохождения курсов «Сферогеля-лайт» и медиум.

Противопоказаниями применения «Сферогеля» при ОА являются наличие воспалительных процессов в пораженном суставе и окружающих его тканях, венозного или лимфатического стока конечности на стороне пораженного сустава, нейропатий различного генеза, аллергических реакций на компоненты препарата. Кроме того, введение геля противопоказано при выраженном сепсисе, подагре, сахарном диабете, мочекаменной болезни [7].

Клинические исследования применения «Сферогеля» подтверждают его свойства и эффекты у больных ОА. Так, Р.С. Сайковский и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование применения препарата у больных гонартрозом. Препарат вводился трехкратно с интервалами в 1 нед. Результаты использования оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале WOMAC в горизонте до 12 нед. У больных, которым вводился «Сферогель», статистически значимо по сравнению с плацебо уменьшились оценки интенсивности боли по ВАШ и WOMAC, утренняя скованность, возросли общие функциональные способности коленных суставов. Авторы предполагают, что в краткосрочном периоде действие «Сферогеля» основывается на стимуляции регенерации хряща и удержании в полости сустава биологически активных веществ. При этом авторы указывают на необходимость проведения исследований более долгосрочного применения препарата с отслеживанием отдаленных результатов [8, 9].

Показания для введения биополимерного гетерогенного гидрогеля

• Первичный или вторичный остеоартроз ВНЧС I—III стадии.

• Профилактика остеоартроза после оперативного вмешательства.
• Хондромалиция.

Противопоказания для введения биополимерного гетерогенного гидрогеля

• Индивидуальная непереносимость (в том числе гиперчувствительность в анамнезе) на птичий или животный белок.

- Явный синовит.
- Активная стадия аутоиммунного заболевания.
- Прохождение курса иммунотерапии.
- Инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе или околоуставных тканях, обострение инфекционных заболеваний.
- Наличие признаков активного заболевания кожи, повреждений или кожной инфекции в месте введения или в непосредственной близости от места введения препарата.
- Патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов).

Лечение остеоартроза ВНЧС с применением биополимерного гетерогенного гидрогеля

В нашей клинике было проведено лечение 5 пациентам с различными формами и проявлениями остеоартроза ВНЧС. Для чистоты исследования дополнительные методы лечения не использовались. Установлена субъективная оценка, выражающаяся в купировании болевого синдрома, исчезновении хруста, улучшении функциональной активности сустава.

Обоснование необходимости дополнительных исследований применения комбинированных биополимерных препаратов

Остеоартрозы по-прежнему занимают первое место среди всех заболеваний суставов, значительно влияя на качество жизни больных. Распространенность ОА ВНЧС достигает 16% в общей популяции, 36% в популяции — люди пожилого возраста. Помимо общего снижения функциональности сустава пациенты часто страдают от депрессии, стресса, нарушений сна. Диагностика ОА ВНЧС часто затруднена из-за недостаточной выраженности клинических проявлений на ранних стадиях и несовершенства некоторых методов его диагностики.

Лечение ОА ВНЧС в основном является симптоматическим и направлено на облегчение боли, сохранение функции сустава и предотвращение дальнейшей деформации сустава. Рекомендации по лечению ОА ВНЧС практически полностью соответствуют таковым для ОА других суставов. Обычно используются ацетаминофен и НПВП местно и *per os*. Существуют экспериментальные и клинические исследования применения хондропротекторов — глюкозамина сульфата и хондроитинсульфата. Однако зачастую положительный эффект этих препаратов ставится под сомнение. Иногда практикуются хирургические вмешательства на ВНЧС — лаваж с удалением поврежденных тканей, артропластика или полная замена сустава.

Тем не менее из-за несовершенства нехирургических методов лечения ОА ВНЧС остается потребность в препаратах, облегчающих боль, замедляющих прогрессирование заболевания и восстанавливающих поврежденный суставной хрящ. Для этих целей используются препараты коллагена, гиалуроновой кислоты, различных белков, факторов роста, стволовых клеток, комбинированные биополимерные препараты. Препараты коллагена существенно облегчают болевые ощущения, снижают прогрессирование ОА и помогают в восстановлении хряща. Препараты гиалуроновой кислоты в ряде исследований показывают положительный эффект в лечении и предотвращение развития ОА, однако большинство положительных эффектов не признается клинически значимыми. Препараты различных белков и стволовых клеток также существенно снижают степень повреждения хряща и в некоторых случаях облегчают боль.

Разработанные сравнительно недавно комбинированные препараты, содержащие в себе практически все основные компоненты внеклеточного матрикса, по данным экспериментальных исследований, оказывают положительное влияние на интенсивность боли и восстановление костных и хрящевых структур. Однако клинических исследований их применения при ОА различных суставов, в том числе ОА ВНЧС, крайне мало. В связи с этим необходимы дополнительные исследования применения комбинированных биополимерных препаратов при ОА ВНЧС.

Выводы:

1. Применение внутрисуставных инъекций оказывает положительное действие на симптомы остеоартроза ВНЧС, демонстрирует купирование болевого синдрома и улучшение функциональной активности сустава.

2. Препарат показывает очень хорошую совместимость.

3. Побочных эффектов применения не было отмечено ни в одном случае.

4. Есть необходимость дополнительных исследований применения комбинированных биополимерных препаратов и оценка отдаленных результатов лечения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Anatomy of the temporomandibular joint / X. Alomar, J. Medrano, J. Cabratosa [et al.] // Seminars in Ultrasound, CT, and MRI. — 2007. — № 28. — P.170—183.
2. Association between radiographic findings in the mandibular condyle and temporomandibular dysfunction

in an elderly population / H. Sato, T. Osterberg, M. Ahlqwist [et al.] // Acta odontologica Scandinavica. — 1996. — Vol. 54, № 6. — P.384—390.

3. Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint / X.D. Wang, X.X. Kou, J.J. Mao [et al.] // Journal of Dental Research. — 2012. — Vol. 91, № 5. — P.499—505.
4. *Перова, Н.В.* Дифференцированный подход к доклинической оценке биологической безопасности имплантатов: дис. ... д-ра биол. наук / Перова Надежда Викторовна; ГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов». — М., 2004. — 221 с.
5. Применение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов / В.И. Севастьянов [и др.]. — М.: Триада, 2012. — 27 с.
6. *Брюховецкий, И.С.* Морфохимическая характеристика спинного мозга крыс после торакальной сегментэктомии и трансплантации полимерного коллагенового нейроматрикса «Сферогель-Э»™ с инкорпорированными обкладочными нейроэпителиальными клетками / И.С. Брюховецкий, И.В. Дюйзен, П.А. Мотавкин // Гены и клетки. — 2008. — Т. 3, № 2. — С.57—62.
7. Биодegradуемый коллагенсодержащий матрикс «Сферогель» для биоискусственных органов и тканей / Ю.В. Порунова, Н.В. Перова, В.Ф. Урьяш [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2003. — № 4. — С.46—49.
8. *Севастьянов, В.И.* Биополимерный гетерогенный гидрогель «Сферо@гель» — инъекционный биодegradуемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины / В.И. Севастьянов, Н.В. Перова // Практическая медицина. — 2014. — Т. 8, № 84. — С.110—116.
9. Эффективность применения препарата «Сферогель» для лечения гонартроза / Р.С. Сайковский, Н.А. Савенкова, А.В. Аверьянов, А.В. Лисица // Клиническая практика. — 2013. — № 3. — С.4—10.

REFERENCES

1. Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero J, Lorente M, Serra I, Monill J, Salvador A. Anatomy of the temporomandibular joint. Seminars in Ultrasound, CT, and MRI. 2007; 28: 170—183.
2. Sato H, Osterberg T, Ahlqwist M, Carlsson GE, Grondahl HG, Rubinstein B. Association between radiographic findings in the mandibular condyle and temporomandibular dysfunction in an elderly population. Acta Odontol Scand. 1996; 54 (6): 384—90.
3. Wang XD, Kou XX, Mao JJ, Gan YH, Zhou YH. Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint. J Dent Res. 2012; 91 (5): 499—505.
4. Perova NV. Differentirovannyj podhod k doklinicheskoj ocenke biologicheskoj bezopasnosti implantatov [Differentiated approach to the pre-clinical evaluation of biological safety of implants]. Moskva (Moscow). 2004; 221 p.
5. Sevastyanov VI, Perova NV, Saikovskij RS, Solovieva IV. Primenenie iniekcionnyh form biopolimernyh geterogennyh gidrogelej pri degenerativno-distroficheskijh porazhenijah sustavov [The use of injectable biopolymer heterogeneous hydrogels with degenerative lesions of the joints]. Moskva [Moscow]: Triada. 2012; 27 p.
6. Brjuhoveckij IS, Djujzen IV, Motavkin PA. Morfohimicheskaja harakteristika spinnogo mozga krysv posle torakal'noj segmentjektomii i transplantacij polimernogo kollagenovogo nejromatriksa «Sferogel'-Je»™ s inkorporirovannyimi obkpadochnymi nejrojepitelial'nymi kletkami [Morpho-

- chemical characteristic of the spinal cord of rats after transplantation of thoracic segmentectomy and polymeric collagen neyromatriksa «Sferogel-E»™ with incorporated obkpadochnymi neuroepithelial cells]. *Geny i kletki* [Genes and cells]. 2008; 3 (2): 57-62.
7. Porunova JuV, Perova NV, Ur'jash VF et al. Biodegradiruemyj kollagensoderzhashhij matriks Sferogel' dlja bioiskusstvennyh organov i tkanej [Biodegradable collagen-containing matrix Sferogel for bioartificial organs and tissues]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* [Journal of Transplantology and Artificial Organs]. 2003; 4: 46–49.
 8. Sevastyanov VI, Perova NV. Biopolimernyj geterogennyj gidrogel' Sferogel' — in'ekcionnyj biodegradiruemyj implantat dlja zamestitel'noj i regenerativnoj mediciny [Biopolymer heterogeneous hydrogel Sphero®GEL — an injectable biodegradable implant for replacement and regenerative medicine]. *Prakticheskaja medicina* [Practical Medicine]. 2014; 8 (84): 110–116.
 9. Sajkovskij RS, Savenkova NA, Aver'janov AV, Lisica AV. Jeffektivnost' primenenija preparata Sferogel' dlja lechenija gonartroza [The effectiveness of Sferogel drug for the treatment of gonarthrosis]. *Klinicheskaja praktika* [Clinical practice]. 2013; 3: 4–10.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСОБОЙ ФОРМЫ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ: НАСЛЕДСТВЕННАЯ НЕВРОПАТИЯ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ПАРАЛИЧАМ ОТ СДАВЛЕНИЯ

МАРУЛИНА ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11, тел. (843) 273-49-09, e-mail: marulina_vi@mail.ru

КНЯЗЕВА ОЛЕСЯ ВАСИЛЬЕВНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11, тел. (843) 273-49-09, e-mail: knyazeva.dnevr@mail.ru

БОЛЬШАКОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА, врач-невролог ГАУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера», Россия, 420061, Казань, ул. Галеева, 11, тел. (843)273-45-79, e-mail: detbol8@mail.ru

Реферат. Наследственные невропатии относятся к числу достаточно распространенных заболеваний периферической нервной системы, в большинстве случаев имеющих неуклонно прогрессирующее течение, что обуславливает актуальность данной темы. Одним из заболеваний, входящих в эту группу, является наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления. Трудности в диагностике и клинические проявления, характеризующиеся частыми рецидивирующими мононевропатиями, обусловленные повышенной чувствительностью нервов к сдавлению, приводят к необходимости более глубокого исследования данного заболевания. **Цель** — проанализировать особенности наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления на примере клинического случая. **Материал и методы.** Представлены варианты наследственных нейропатий, клинические особенности, методы диагностики по данным литературы, а также подробно изложен случай особой формы демиелинизирующей полиневропатии. **Результаты и их обсуждение.** Результаты собственных исследований позволяют подтвердить более высокую распространенность наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления. **Заключение.** Результаты исследования указывают на варианты исследуемого заболевания и маски, под которыми оно может скрываться.

Ключевые слова: дети, нервные болезни, параличи от сдавления, наследственные заболевания.

Для ссылки: Марулина, В.И. Клинический случай особой формы демиелинизирующей полиневропатии: наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления / В.И. Марулина, О.В. Князева, Т.А. Большакова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.97—100.

CLINICAL CASE OF SPECIAL FORM OF DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: HEREDITARY NEUROPATHY WITH PREDISPOSITION TO PARALYSIS FROM COMPRESSION

MARULINA VALENTINA I., C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatric neurology of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtary str., 11, tel. (843) 273-49-09, e-mail: marulina_vi@mail.ru

KNYAZEVA OLESYA V., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of pediatric neurology of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtary str., 11, tel. (843) 273-49-09, e-mail: knyazeva.dnevr@mail.ru

BOLSHAKOVA TATYANA A., neurologist of Children's City Hospital № 8, Russia, 420061, Kazan, Galeev str., 11, tel. (843) 273-49-09, e-mail: detbol8@mail.ru

Abstract. Hereditary neuropathies are widespread diseases of peripheral nervous system. In majority of cases they are characterized by steady progression. One of such diseases is hereditary neuropathy with predisposition to paralysis from compression. Difficulties in diagnostics and clinical manifestations characterized by frequent relapsing mononeuropathies caused by hypersensitivity to compression require the depth study of this disease. **Aim** — to analyze the features of hereditary neuropathy with predisposition to paralysis from compression on clinical case. **Material and methods.** Forms of hereditary neuropathy with predisposition of paralysis, clinical features and diagnostics methods according to the literature and case report of a special form of demyelinating polyneuropathy were presented. **Results and discussion.** Our results confirm higher prevalence of such neuropathies. **Conclusion.** The results demonstrate different forms of the disease and possible «masks».

Key words: children, nervous diseases, paralysis from a neurothlipsia, hereditary diseases.

For reference: Marulina VI, Knyazeva OV, Bolshakova TA. Clinical case of special form of demyelinating polyneuropathy: hereditary neuropathy with predisposition to paralysis from compression. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 97—100.

Наследственные невропатии относятся к числу достаточно распространенных заболеваний периферической нервной системы и встречаются в общей популяции с частотой 1: 2500. Большинство наследственных невропатий характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. В то же время имеются формы, фенотипически представленные рецидивирующими мононевропатиями с острым и подострым началом. Одним из заболеваний, входящих в эту группу, является так называемая наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННПС) [1].

Впервые она была выделена как самостоятельное заболевание в 1899 г. Детальный нейрофизиологический анализ больных с ННПС выявил снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам как в пораженных, так и в клинически интактных нервах. Наследственный анамнез подтверждался семейным анамнезом и наличием сходных электрофизиологических изменений у ближайших родственников. Морфологические изменения периферических нервов представлены утолщением миелиновой оболочки (томакула), а само заболевание получило название томакулярная невропатия [2]. Стертые и асимптомные формы болезни, внутрисемейный клинический полиморфизм обуславливают существенные трудности в дифференциальной диагностике ННПС. Примерно 70—80% случаев ННПС не диагностируют или диагностируют неправильно [3].

Критериями клинической диагностики ННПС в настоящее время являются: семейный анамнез болезни; наличие рецидивирующих параличей периферических нервов; электрофизиологические изменения как пораженных, так и клинически интактных нервов; морфологические изменения периферических нервов с наличием томакул [4].

Возможно поражение любого периферического нерва, но чаще всего сдавлению подвергаются срединный нерв (90% больных) на уровне лучезапястного сустава, общий малоберцовый нерв (35%) на уровне головки малоберцовой кости, лучевой нерв (9%) на уровне плечемышечного (спирального) канала, локтевой нерв (20%) на уровне локтя, плечевое сплетение (11%). Некоторые авторы отмечают более высокий процент вовлечения плечевого сплетения при ННПС у женщин, связывая это с анатомическими особенностями (с более частой встречаемостью добавочного нерва). Вовлечение черепных нервов при ННПС встречается достаточно редко: например, параличи лицевой мускулатуры описаны у 3% больных. Болевой синдром не характерен (исключение составляют пациенты с плекситом). Слабость сохраняется в течение нескольких дней или недель, а затем постепенно регрессирует. Количество эпизодов острых параличей у больных с ННПС может варьировать от 1—2 до 10 на протяжении жизни. Первоначально восстановление полное, но оно происходит более медленно, чем при обычной компрессионной невропатии. В 10% случаев развития параличей происходит практически полное восстановление в течение первых суток. Однако для большинства больных более характерно отсроченное выздоровление — на

протяжении нескольких недель и даже месяцев. Возможно неполное исчезновение симптоматики, резидуальный неврологический дефицит остается тяжелым примерно в 9% случаев. В результате повторяющихся эпизодов компрессионных невропатий может накапливаться резидуальный дефект. У многих больных помимо невропатии можно выявить признаки дистальной сенсомоторной полиневропатии (снижение чувствительности по типу носков и перчаток, выпадение ахилловых рефлексов), полую стопу с молоткообразной деформацией пальцев, которые со временем медленно нарастают и все более напоминают картину, характерную для болезни Шарко — Мари — Тута. Грубых трофических и вазомоторных нарушений обычно не бывает. Иногда присоединяется постурально-кинестический тремор, напоминающий эссенциальный [5].

Ядром классической клинической картины ННПС служат рецидивирующие мононевропатии, обусловленные повышенной чувствительностью нервов к сдавлению. Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления — заболевание, начинающееся, как правило, на 2—3-м десятилетии жизни. Однако описано более раннее начало — в 4 года. Факторами, способствующими развитию параличей, служат кратковременные сдавления нервов: работа за письменным столом, при сидении нога на ногу, на корточках, при ношении тяжелого рюкзака, игре на скрипке, во сне на одном боку, при проведении наркоза, использовании компьютерной «мыши». В ряде случаев у новорожденных парезы от сдавления в качестве первого проявления ННПС расцениваются как «акушерские параличи» [6].

Самой важной и порой трудной диагностической проблемой является установление наследственной природы ННПС. У некоторых пациентов симптомы могут быть выражены настолько слабо, что они их просто игнорируют даже после получения положительных результатов анализа ДНК.

В настоящее время известны следующие фенотипические варианты ННПС:

1. Классический вариант с типичными эпизодами рецидивирующих мононевропатий.

2. Медленно прогрессирующая сенсомоторная невропатия, напоминающая хроническую приобретенную демиелинизирующую полинейропатию. Некоторые авторы отмечали на фоне генерализованной невропатии преимущественное вовлечение перонеальных нервов. Этот вариант можно дифференцировать с приобретенными демиелинизирующими невропатиями только на основании исследования биоптата нервов и ДНК-диагностики.

3. Прогрессирующая сенсорная невропатия. Описано несколько ее разновидностей: а) наличие транзиторных симптомов онемения и парестезий; б) наличие хронического синдрома карпального канала с вовлечением только чувствительных волокон; в) по типу прогрессирующей сенсорной невропатии.

4. Множественная мононевропатия. Данную форму ННПС необходимо дифференцировать с мультифокальной моторной (аутоиммунной) невропатией, характеризующейся сочетанным поражением периферических нервов и ядер нервных

клеток. Для мультифокальной моторной невропатии характерно наличие множественных блоков проведения, выявляемых при электромиографии.

5. Олигосимптомный вариант. Может имитировать любой вид туннельной невропатии, радикулопатию, паралич Белла.

6. Асимптомный вариант. Примерно у 40% и более больных с ННПС.

Учитывая многообразие фенотипических масок ННПС, основным методом диагностики, позволяющим провести скрининг больных по данному заболеванию, является анализ электронейромиографических (ЭНМГ) изменений с целью выявления субклинического и/или асимптомного поражения нервов. На ЭНМГ выявляется замедление или блокада проведения в одной или нескольких зонах компрессии, но нередко имеются и более распространенные изменения, выявляемые при исследовании интактных нервов [7].

Клинический случай. Пациент К., 13 лет, в апреле 2007 г. обратился в клинику с жалобами на остро развившуюся слабость в левой руке: ограничение активного разгибания в левом лучезапястном суставе и неловкость при выполнении движений, требующих мелкой моторики (застегивание пуговиц, надевание носков и т.д.). Жалобы появились после непродолжительного (30—40 мин) вынужденного пребывания в позе с упором спинки стула в область левой подмышечной впадины. Данная симптоматика сохранялась в течение 2 нед. Также этого пациента беспокоили периодически неприятные ощущения в виде онемения в конечностях.

При сборе наследственного анамнеза выяснилось, что подобные нарушения возникали у родственников по мужской линии (дед, отец и дядя ребенка), однако они за консультацией не обращались и не обследовались по причине самостоятельного купирования жалоб в течение нескольких часов или суток.

На момент осмотра отец ребенка предъявлял жалобы на частые онемения четвертого, пятого пальцев левой руки, зябкость пальцев рук и ног. При сдавлении тыла стопы возникала резкая боль с иррадиацией в коленный сустав (в связи с этим затруднено ношение коньков и лыжных ботинок). В неврологическом статусе — снижение силы в левой руке на 3—4 балла, грубее в дистальных отделах, сухожильные рефлексы живые, равные. Зона гипестезии по наружной поверхности плеча, предплечья и левой кисти, зона гипестезии на правой руке с уровня нижней трети предплечья, первого-третьего пальцев тыльной поверхности кисти, гипестезии медиальной поверхности голени с обеих сторон.

В неврологическом статусе нашего пациента — легкая гипоплазия левой половины лица, укорочение левой ноги на 0,7 см. Ограничение активных движений в левой кисти, снижение силы в разгибателях кисти слева до 1 балла, поза — «свисающая» кисть. Зона гипестезии болевой чувствительности по полуско-продольному типу по наружной поверхности плеча и предплечья, тыльной поверхности левой кисти первого и второго пальцев (зона иннервации

лучевого нерва). Снижены карпорадиальный и разгибательно-локтевой рефлексы слева. Диффузная мышечная гипотония с преобладанием в левой руке.

При проведении стимуляционной ЭМГ (электромиографии) по моторным волокнам нервов верхних и нижних конечностей снижены амплитуды М-ответа при стимуляции левого лучевого и обоих большеберцовых нервов. Замедлена СРВ по правому срединному нерву на участке локтевого сгиба — запястья; правому локтевому нерву на участке точки Эрба — латерального надмыщелка плеча; левого локтевого нерва на участке латерального надмыщелка плеча — запястья; обоим малоберцовым нервам на участке головки малоберцовой кости — голеностопного сустава; обоим большеберцовым нервам на участке подколенной ямки — медиальной лодыжки. Регистрируются выпадение F-волн при стимуляции левого срединного, правого локтевого и обоих малоберцовых нервов. Увеличена резидуальная и дистальная латентность М-ответа при стимуляции обоих срединных нервов. Левого локтевого нерва и обоих малоберцовых нервов. Повышен порог регистрации М-ответа при стимуляции большинства нервов.

При исследовании по сенсорным волокнам нервов верхних и нижних конечностей снижена амплитуда ответа с правого срединного, обоих локтевых, малоберцовых и икроножных нервов, замедлена СРВ по всем исследованным нервам, за исключением левого икроножного (по этому нерву на нижней границе нормы).

Данные проведенной стимуляционной ЭМГ свидетельствуют о генерализованном ассиметричном поражении аксонов и миелина сенсорных и моторных волокон нервов верхних и нижних конечностей.

В клинике проведено лечение: витамины группы В, никотиновая кислота, прозерин, глиатилин, метионин, ноотропил, курс избирательного массажа, парафино-озокеритовые аппликации, электростимуляция разгибателей кисти, иглорефлексотерапия.

На фоне проводимого лечения отмечалась незначительная положительная динамика в виде нарастания силы в дистальной группе мышц левой руки, однако чувствительные нарушения сохранялись до момента выписки.

Катамнез (осмотр пациента К., 13 лет, в клинике через один год). Эпизодов острой слабости в конечностях и парестезии за время наблюдения не отмечалось при сохранении обычного режима жизни. В неврологическом статусе пациента наблюдалось снижение силы в разгибателях кисти слева до 3—4 баллов, гипотрофия мышц левого предплечья на 1 см. Зона гипестезии болевой чувствительности отмечалась по полуско-продольному типу по наружной поверхности плеча и предплечья, тыльной поверхности левой кисти первого и второго пальцев (зона иннервации лучевого нерва). Снижены карпорадиальный и разгибательно-локтевой рефлексы слева. Представленный клинический случай иллюстрирует наследственную невропатию со склонностью к параличам от сдавления с преимущественным поражением левого лучевого нерва в форме вялого пареза левой руки.

Таким образом, приведенный клинический случай, побудивший к изучению литературы по данной тематике, расширит диагностические рамки причин острых вялых параличей (ОВП) у детей. Это важно для практикующих врачей и для семьи ребенка с учетом его будущего. Переосмысление истинной патологии ОВП у ранее встречаемых пациентов позволяет усомниться в редкости этого заболевания в детском возрасте.

В медицине не предложены эффективные методы лечения наследственных невропатий. В данном случае рекомендованы коррекция стиля жизни, ограничение физических нагрузок и профессиональная ориентация.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин, О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство / О.С. Левин. — М.: МИА, 2005. — 495 с.
2. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects / F. Behse, F. Buchtal, F. Carlsen [et al.] // Brain. — 1972. — Vol. 95. — P.777—794.
3. Трудности дифференциального диагноза наследственной невропатии у детей / Г.И. Золотарева, А.М. Хелимский, Т.Н. Проскокова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. — 2004. — № 2. — С.65—67.
4. Chance, P.P. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct genetic disorders / P.P. Chance // Neurology. — 1994. — Vol. 44. — P.2253—2257.
5. Гончарова, С.И. Наследственная невропатия Шарко — Мари — Тута: возможности нефармакологического лечения / С.И. Гончарова, Н.А. Шнайдер // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2013. — № 6. — С.13—19.

6. Наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления: генетические основы, клинические проявления, диагностика / Н.В. Румянцева, Т.В. Осадчук, И.В. Наумчик [и др.] // Неврология и нейрохирургия Восточной Европы. — 2015. — № 1 (25). — С.49—61.
7. Куанова, Л.Б. Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления / Л.Б. Куанова, Г.У. Ауэзова, Б.С. Алтаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — Т. 110, № 1. — С.95—96.

REFERENCES

1. Levin OS. Polinevropatii: klinicheskoe rukovodstvo. [Polyneuropathies: clinical management]. M: MIA. 2005; 495 p.
2. Behse F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. Brain. 1972; 95: 777-794.
3. Zolotareva GI. Trudnosti differencial'nogo diagnoza nasledstvennoj nevropatii u detej [Difficulties of the differential diagnosis of a hereditary neuropathy in children]. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal [Far East medical magazine]. 2004; 2: 65-67.
4. Chance PP. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct genetic disorders. Neurology. 1994; 44: 2253-2257.
5. Goncharova SI. Nasledstvennaja nevropatija Sharko—Mari—Tuta: vozmozhnosti nefarmakologicheskogo lechenija [Hereditary neuropathy of Sharko—Mari—Tuta: possibilities of not pharmacological treatment]. Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija [Physical therapy, balneology and rehabilitation]. 2013; 6: 13-19.
6. Rumjanceva NV. Nasledstvennaja nevropatija s predraspolozhennost'ju k paralicham ot sdavlenija: geneticheskie osnovy, klinicheskie projavlenija, diagnostika [Hereditary neuropathy with predisposition to compression paralysis: genetic bases, clinical manifestations, diagnostics]. Nevrologija i neirohirurgija Vostochnaja Evropa [Neurology and neurosurgery Eastern Europe]. 2015; 1 (25): 49-61.
7. Kuanova LB. Nasledstvennaja nevropatija so sklonnost'ju k paralicham ot sdavlenija [Hereditary neuropathy with tendency to compression paralysis]. Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni CC Korsakova [Magazine of neurology and psychiatry of CC Korsakova]. 2010; 110 (1): 95-96.

ПРИМЕНЕНИЕ «ДИАСКИНТЕСТА» ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У КОНТИНГЕНТОВ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ С СОЧЕТАННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

СЕНИН АНДРЕЙ МИХАЙЛОВИЧ, заочный аспирант ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, начальник филиала № 2 ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», Россия, 623100, Свердловская обл., Первоуральск, ул. Гагарина, 46, тел. 8-3439-66-20-49, e-mail: filial2_ptd@mail.ru
ЭЙСМОНТ НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, докт. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, зам. главного врача по медицинской части туберкулезной больницы им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 141504, Московская обл., Солнечногорск, ул. Рабухина, стр. 7, тел. 8-496-264-62-18, e-mail: tb11@zdrav.mos.ru
ГОЛУБЕВ ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Россия, 620039, Екатеринбург, ул. XXII Партсъезда, 50, тел. 8-912-222-24-02, e-mail: golubev-d50@mail.ru

Реферат. Цель — оценить эффективность использования аллерегена туберкулезного рекомбинантного в определении активности туберкулезного процесса у контингентов противотуберкулезной службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией. **Материал и методы.** Исследованы результаты тестирования препаратом «Диаскинтест» у 207 пациентов с сочетанной патологией — ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в различных вариантах его течения. Проведено сравнение результатов тестирования групп больных активным туберкулезом и группы пациентов с клинически излеченным туберкулезом. **Результаты и их обсуждение.** Показано достоверное преобладание положительных проб в группах лиц с различными вариантами течения активного туберкулеза по сравнению с пациентами с клинически излеченным туберкулезом. При этом пациентов с более глубоким иммунодефицитом было статистически значимо больше в группах лиц с активным туберкулезом. С другой стороны, было найдено достоверное преобладание отрицательных проб среди лиц с клинически излеченным туберкулезом в отличие от больных, имеющих активный специфический процесс. Чувствительность теста для пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с впервые выявленным туберкулезом составила 78,2%, а в сочетании с обострениями и рецидивами туберкулеза — 76,2%. **Заключение.** Тестирование аллергеном туберкулезным рекомбинантным контингентов противотуберкулезной службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией может быть использовано как эффективный вспомогательный метод диспансерного наблюдения с целью уточнения активности туберкулезного процесса у данной категории пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, «Диаскинтест».

Для ссылки: Сенин, А.М. Применение «Диаскинтеста» для оценки активности туберкулезного процесса у контингентов фтизиатрической службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией / А.М. Сенин, Н.В. Эйсмонт, Д.Н. Голубев // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.101—107.

«DIASKINTEST®» AS EVALUATION OF ACTIVITY OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND HIV CO-INFECTION

SENIN ANDREY M., postgraduate student of Ural Scientific Research Institute of Phthisiopneumology, Head of affiliate TB dispensary № 2, Russia, 623100, Sverdlovsk region, Pervouralsk, Gagarin str., 46, tel. 8-343-966-20-49, e-mail: filial2_ptd@mail.ru
EISMONT NATALIA V., D. Med. Sci, senior researcher of Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, deputy chief doctor of Rabukhin Tuberculosis hospital, Russia, 141504, Moscow region, Solnechnogorsk, Rabukhin str., 7, tel. 8-496-264-62-18, e-mail: tb11@zdrav.mos.ru
GOLUBEV DMITRIY N., D. Med. Sci, professor, chief researcher of Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Russia, 620039, Yekaterinburg, XXII Parts'ezd str., 50, tel. 8-912-222-24-02, e-mail: golubev-d50@mail.ru

Abstract. Aim. Assessment of effectiveness of recombinant tuberculin in determination of activity of tuberculosis (TB) process in patients with HIV co-infection. **Material and methods.** The results of the «Diaskintest®» of 207 patients with HIV and TB infection co morbidity at different state of the disease were studied. Comparison of test results between a group of patients with active TB and a group of patients with clinically cured TB was held. **Results and discussion.** Significant prevalence of positive samples in individuals with active TB at different states compared to ones with clinically cured TB was revealed. There was a statistically significant prevalence of patients with deep immune deficiency in individuals with active TB. Statistically significant predominance of negative samples was revealed in persons with clinically treated TB comparing to patients with an active process. The sensitivity of the test for patients with HIV infection in combination with newly diagnosed TB was 78,2%, in combination with exacerbations and relapses of TB was 76,2%. **Conclusion.** «Diaskintest®» is an effective additional method of follow-up, determining the activity of the TB process in TB patients with HIV co-infection.

Key words: tuberculosis, HIV infection, «Diaskintest».

For reference: Senin AM, Eismont NV, Golubev DN. «Diaskintest®» as evaluation of activity of the disease in patients with tuberculosis and HIV co-infection. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 101—107.

Введение. В Российской Федерации в последние годы отмечается наметившаяся тенденция к снижению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу [1, 2]. В Свердловской области также отмечена стабилизация заболеваемости, распространенности и смертности населения от туберкулеза, хотя значения основных эпидемиологических показателей по-прежнему превышают российские в 1,2—1,5 раза [3, 4]. В то же время имеется рост заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции как в Российской Федерации, так и в Свердловской области [5, 6].

За последние 15 лет заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией увеличилась в Российской Федерации в десятки раз [7, 8]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции течение туберкулеза приобретает особые черты, оказывающие влияние на диагностику, клинику и результаты лечения сочетанной патологии [9—11].

Туберкулинодиагностика, в частности «Диаскинтест», после широкого внедрения во фтизиатрическую практику в соответствии с приказом Минздрава России № 855 и приказом Минздрава России № 951 [12, 13] показала свою эффективность как метод выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [6, 14]. Однако нет достаточных данных по оценке эффективности применения «Диаскинтеста» для мониторинга активности туберкулезного процесса у контингентов фтизиатрической службы.

Цель исследования — оценить эффективность использования «Диаскинтеста» (DIASKINTEST, «Genegium») как вспомогательного метода для уточнения активности туберкулезного процесса у контингентов противотуберкулезной службы больных ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в различных диспансерных группах учета, и дать рекомендации по тактике ведения пациентов в зависимости от результатов тестирования.

Материал и методы. Исследованы результаты тестирования аллергеном туберкулезным рекомбинантным 207 пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Тестирование проведено в 2014 г. лицам с сочетанной патологией из городов Свердловской области (Екатеринбург, Первоуральск, Ревда, Асбест). Изученные пациенты наблюдались в различных группах диспансерного учета на фтизиатрическом участке и имели на момент тестирования разные варианты течения активного и клинически излеченного туберкулезного процесса.

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВАРТ) в соответствии с Рекомендациями национального руководства по ВИЧ-инфекции и СПИД [7] расценивалась как эффективная, когда регистрировалось снижение вирусной нагрузки ниже уровня определения через 24 нед от начала противовирусной терапии.

Для изучения влияния на результаты теста гендерных, возрастных характеристик, клинической формы активного туберкулеза и вариантов его течения, объема остаточных посттуберкулезных изменений клинически излеченного туберкулеза, длительности и режима получаемой пациентами

противотуберкулезной терапии, глубины иммунодефицита и эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии нами был применен корреляционный анализ. При этом положительная корреляционная связь означала, что рассматриваемая характеристика пациента способствовала определенным (отрицательный, положительный, гиперергический) результатам пробы с «Диаскинтестом», отрицательная интерпретировалась нами как препятствующая этим результатам. Сила корреляционной связи от $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$ являлась сильной, от $\pm 0,7$ до $\pm 0,3$ — средней и ниже $\pm 0,3$ — слабой. Корреляция рассматривалась как достоверная при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Для изучения чувствительности «Диаскинтеста» к активации туберкулезного процесса мы провели сравнение количества встречаемости отрицательных, положительных и гиперергических проб в группе пациентов с клинически излеченным туберкулезом с количеством встречаемости аналогичных результатов проб в группах пациентов с различными вариантами течения активного туберкулеза. Для этого изученные нами пациенты были разделены на 4 подгруппы: а) лица с впервые выявленным туберкулезом; б) с рецидивами и обострениями туберкулеза; в) с хронически текущим туберкулезом вне стадии обострения или прогрессирования; г) пациенты с клинически излеченным туберкулезом. Значимость различия между группами оценивали по доверительным интервалам (ДИ) долей и непараметрическому критерию «z». Различия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения степени однородности сравниваемых групп мы сравнили медико-социальные характеристики изученных пациентов.

Результаты и их обсуждение. При оценке влияния характеристик пациентов на результаты тестирования аллергеном туберкулезным рекомбинантным с помощью корреляционного анализа нами не было получено достоверной корреляции силы выше слабой, за исключением того, что отрицательные результаты теста коррелировали с клинически излеченным туберкулезом ($R = 0,32$; $p < 0,05$), а гиперпроба напрямую коррелировала со значением иммунного статуса у пациента от 350 до 499 CD4-клеток в микролитре крови ($R = 0,34$; $p < 0,05$) и обратно коррелировала с 4В-стадией ВИЧ-инфекции на момент проведения теста ($R = -0,31$; $p < 0,05$).

При сравнении пациентов с впервые выявленным и клинически излеченным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (табл. 1) различий в половых, возрастных характеристиках найдено не было. Среди больных с впервые выявленным туберкулезом были лица с выраженной иммуносупрессией (CD4 менее 100 кл/мкл), в то время как среди пациентов из группы клинически излеченного туберкулеза таковых не было. При рассмотрении эффективности ВАРТ было найдено, что пациентов, не находящихся на ВАРТ, достоверно больше было среди лиц с впервые выявленным туберкулезом, чем среди наблюдающихся в группе клинически излеченного туберкулеза (72,6 и 22,7% соответственно; $p = 0,001$). С другой стороны, эффективная ВАРТ чаще встречалась в группе

Медико-социальные характеристики больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленным и клинически излеченным туберкулезом

Характеристика групп изученных больных		Больные ВИЧ-инфекцией с впервые выявленным туберкулезом		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		Критерий «z»	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
		Абс. число	% (95% ДИ)	Абс. число	% (95% ДИ)		
Всего		124	100,0	22	100,0	—	—
Пол	Мужской	84	67,7 (46,0—88,4)	15	68,2 (47,5—89,9)	-0,201	0,840
	Женский	40	32,3 (11,6—54,0)	7	31,8 (10,1—52,5)	-0,201	0,840
Возраст, лет	18—29	24	19,4 (12,3—47,1)	2	9,1 (-18,6—16,2)	0,861	0,389
	30—39	78	62,9 (31,4—74,8)	16	72,7 (60,8—104,2)	0,643	0,520
	40—49	15	12,1 (0,6—29,6)	2	9,1 (-8,4—20,6)	0,044	0,965
	50 и старше	7	5,6 (-8,8—13,0)	2	9,1 (1,7—23,5)	0,149	0,882
Значение CD4-клеток в мкл	< 50	7	5,6	0	0	—	—
	50—99	22	17,7	0	0	—	—
	100—199	27	21,8 (11,8—48,9)	3	13,6 (-12,9—23,7)	0,591	0,555
	200—349	29	23,4 (-14,1—25,7)	9	41,0 (38,7—78,5)	1,470	0,142
	350—500	16	12,9 (-8,0—23,2)	4	18,2 (7,9—39,1)	0,330	0,741
	> 500	23	18,6 (-8,1—29,1)	6	27,2 (-48,8—51,0)	0,641	0,521
Эффективность ВАРТ	ВАРТ не было	90	72,6 (44,3—144,1)	5	22,7 (-48,8—51,0)	4,282	0,001
	ВАРТ до 6 мес	3	2,4	0	—	—	—
	Эффективная ВАРТ	16	12,9 (-46,7—36,7)	12	54,6 (30,8—114,2)	4,484	0,001
	Неэффективная ВАРТ	15	12,1 (-14,1—17)	5	22,7 (17,7—48,9)	0,996	0,319

клинически излеченного туберкулеза по сравнению с больными с впервые выявленным туберкулезом (54,6 и 12,9% соответственно; $p=0,001$).

Морфологическим субстратом папулы при туберкулиновых пробах являются сенсibilизированные Т-хелперы (CD4-клетки), и размер папулы связан с напряженностью иммунитета к туберкулезу, что зависит как от выраженности туберкулезного процесса в организме, так и от состояния иммунной системы, в частности количества Т-хелперов [15]. Однако при изучении результатов тестирования аллергеном туберкулезным рекомбинантным мы нашли достоверно большее количество отрицательных и меньшее количество положительных реакций среди пациентов с клинически излеченным туберкулезом, у которых была менее выражена иммуносупрессия и чаще регистрировалась эффективная ВАРТ. При этом положительные результаты теста чаще встречались в группе лиц с впервые выявленным туберкулезом, у которых отмечалась более глубокая иммуносупрессия (табл. 2).

Так, отрицательные результаты «Диаскинтеста» были зарегистрированы у 72,7% пациентов из III группы диспансерного учета, в то время как среди больных с впервые выявленным туберкулезом таковых было только 21,8%; $p=0,001$. И наоборот, лица с положительными результатами тестирования преобладали в группе лиц с впервые выявленным туберкулезом (57,2% по сравнению с 22,7% среди пациентов III группы диспансерного учета; $p=0,006$).

Несмотря на то что среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией около половины (45,2%) были с выраженной иммуносупрессией (CD4 менее

200 кл/мкл), чувствительность теста у них составила 78,2%.

При сравнении медико-социальных данных больных ВИЧ-инфекцией из подгруппы с рецидивами и обострениями туберкулеза с пациентами с клинически излеченным туберкулезом (табл. 3) мы не нашли разницы в половых и возрастных характеристиках. Однако частота встречаемости пациентов с выраженной иммуносупрессией (уровень CD4 менее 100 кл/мкл) наблюдалась нами среди лиц с обострениями и рецидивами туберкулеза при отсутствии таковых в подгруппе с неактивным туберкулезом.

Среди пациентов с клинически излеченным туберкулезом нами найдено достоверно больше пациентов со значением CD4 более 500 кл/мкл по сравнению с группой больных с рецидивами и обострениями туберкулеза (27,2 и с 2,4% соответственно; $p=0,009$). В отношении эффективности ВАРТ мы нашли, что лиц с эффективной ВАРТ было больше среди пациентов из III группы диспансерного фтизиатрического учета (54,6%), чем среди лиц с обострениями и рецидивами туберкулеза (4,8%); $p=0,001$. Кроме того, среди последних регистрировались больные, получающие ВАРТ менее 6 мес (14,3%), когда эффективность противовирусной терапии не могла быть оценена.

Как и в группе лиц с впервые выявленным туберкулезом, у больных с обострениями и рецидивами туберкулеза достоверно чаще по сравнению с пациентами с клинически излеченным туберкулезом регистрировались положительные (54,8 и 22,7%, соответственно; $p=0,028$) и реже отрицательные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (23,8 и 72,7% соответственно; $p=0,001$) (табл. 4).

Оценка результатов пробы с «Диаскинтестом» у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с впервые выявленным и клинически излеченным туберкулезом

Результат «Диаскинтеста»	Больные ВИЧ-инфекцией в сочетании с впервые выявленным туберкулезом		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		Непараметрический критерий «z»	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
	Абс. число	% (95% ДИ)	Абс. число	% (95% ДИ)		
Всего	124	100,0	22	100,0	—	—
Отрицательный	27	21,8 (-49,7—51,9)	16	72,7 (42,5—144,1)	4,563	0,001
Положительный	71	57,2 (45,4—114,4)	5	22,7 (-34,5—34,5)	2,753	0,006
Гиперергический	26	21,0 (19,8—55,0)	1	4,6 (-29,4—5,8)	1,527	0,127

Таблица 3

Медико-социальные характеристики больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с обострениями, рецидивами туберкулеза и клинически излеченным туберкулезом

Характеристика групп изученных больных		Больные ВИЧ-инфекцией с обострением и рецидивом туберкулеза		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		Непараметрический критерий «z»	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
		Абс. число	% (95% ДИ)	Абс. число	% и 95% ДИ		
Всего		42	100,0	22	100,0	—	—
Пол	Мужской	31	73,8 (56,2—102,6)	15	68,2 (39,4—85,8)	0,181	0,857
	Женский	11	26,2 (-2,6—43,8)	7	31,8 (14,2—60,6)	0,181	0,857
Возраст, лет	18—29	6	14,3 (2,4—36,6)	2	9,1 (-13,2—21,0)	0,199	0,842
	30—39	29	69,0 (41,7—88,9)	16	72,7 (52,8—100,0)	0,020	0,984
	40—49	6	14,3 (2,4—36,6)	2	9,1 (-13,2—21,0)	0,199	0,842
	50 и старше	1	2,4 (-15,2—6,6)	2	9,1 (4,2—26,7)	0,581	0,561
	Значение CD4-клеток в мкл	< 50	3	7,1	0	—	—
Эффективность ВАРТ	50—99	8	19,1	0	—	—	—
	100—199	14	33,3 (30,0—75,4)	3	13,6 (-28,5—16,9)	1,375	0,169
	200—349	10	23,8 (-17,0—30,2)	9	41,0 (34,6—81,8)	1,142	0,253
	350—500	6	14,3 (-8,3—29,1)	4	18,2 (3,4—40,8)	0,046	0,964
	> 500	1	2,4 (-38,5—11,1)	6	27,2 (18,5—68,1)	2,599	0,009
Эффективность ВАРТ	ВАРТ не было	19	45,2 (42,7—92,7)	5	22,7 (-24,8—25,2)	1,494	0,135
	ВАРТ до 6 мес	6	14,3	0	—	—	—
	Эффективная	2	4,8 (-66,3—33,3)	12	54,6 (26,1—125,7)	4,256	0,001
	Неэффективная	15	35,7 (24,8—72,6)	5	22,7 (-14,2—33,6)	0,782	0,434

Таблица 4

Оценка результатов пробы с «Диаскинтестом» у больных ВИЧ-инфекцией с обострением и рецидивом туберкулеза и клинически излеченным туберкулезом

Результат «Диаскинтеста»	Больные ВИЧ-инфекцией с обострением и рецидивом туберкулеза		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		Непараметрический критерий «z»	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
	Абс. число	% (95% ДИ)	Абс. число	% (95% ДИ)		
Всего	42	100,0	22	100,0	—	—
Отрицательный	10	23,8 (-50,4—47,4)	16	72,7 (49,1—146,9)	3,515	0,001
Положительный	23	54,8 (48,3—112,5)	5	22,7 (-35,0—29,2)	2,193	0,028
Гиперергический	9	21,4 (19,5—56,9)	1	4,6 (-30,9—6,5)	1,396	0,163

Так же как и среди лиц с ВИЧ-инфекцией в сочетании с впервые выявленным туберкулезом, у пациентов с обострениями и рецидивами туберкулеза чувствительность «Диаскинтеста» составила 76,2%, несмотря на значительную долю (59,6%) среди них больных с глубоким иммунодефицитом (CD4 менее 200 кл/мкл).

При сравнении групп лиц с хронически текущим и клинически излеченным туберкулезом нами не было найдено достоверных различий между группами как в отношении половых и возрастных характеристик, так и в отношении показателей, характеризующих степень иммуносупрессии и эффективности ВАРТ.

Сравнение результатов пробы с «Диаскинтестом» у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с хронически текущим и клинически излеченным туберкулезом

Результат «Диаскинтеста»	Больные ВИЧ-инфекцией с хронически текущим туберкулезом		Больные ВИЧ-инфекцией и клинически излеченным туберкулезом		Непараметрический критерий «Z»	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
	Абс. число	Доля (95% ДИ)	Абс. число	Доля (95% ДИ)		
Всего	20	100,0	22	100,0	—	—
Отрицательный	5	25,0 (-52,9—42,3)	16	72,7 (55,3—150,5)	2,772	0,006
Положительный	12	60,0 (52,4—127,0)	5	22,7 (-44,3—30,0)	2,145	0,032
Гиперергический	3	15,0 (7,6—43,2)	1	4,6 (-23,6—12,0)	0,620	0,620

Однако в отношении результатов тестирования аллергеном туберкулезным рекомбинантным (табл. 5) были зарегистрированы достоверные различия как для отрицательных результатов, которых среди пациентов группы с клинически излеченным туберкулезом было больше, чем у пациентов с хронически текущим туберкулезом (72,7 и 25,0% соответственно; $p=0,006$), так и для положительных; последних было больше среди лиц с хронически текущим, чем среди клинически излеченным туберкулезом (60,0 и 22,7% соответственно; $p=0,032$).

На основании полученных результатов мы предлагаем включать проведение пробы с «Диаскинтестом» в комплексное обследование контингентов противотуберкулезной службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией. При получении положительной или гиперергической пробы у лиц с клинически излеченным туберкулезом и одновременным отсутствием клинических, рентгенологических и бактериологических признаков активизации туберкулезного процесса необходимо использовать углубленные методы исследования, такие как компьютерная томография, бронхоскопия и молекулярно-генетические методы исследования биологических материалов для исключения рецидива туберкулеза. При исключении активизации туберкулеза после проведения углубленных методов исследования положительную или гиперергическую пробу теста мы рекомендуем рассматривать как показание к проведению противорецидивного лечения. Отрицательные результаты теста у пациентов с клинически излеченным туберкулезом, у которых значение иммунного статуса превышает показатель CD4 более 200 кл/мкл, можно рассматривать как возможность для снятия показаний к противорецидивному лечению, что является актуальным для больных ВИЧ-инфекцией, имеющих при приеме ВАРТ высокую медикаментозную нагрузку на организм.

Проведение «Диаскинтеста» больным ВИЧ-инфекцией, наблюдающимся в активных фтизиатрических группах, может быть использовано как дополнительный критерий для констатации клинического излечения туберкулеза при отрицательных результатах тестирования и отсутствия иных признаков активности туберкулезного процесса.

Заключение. Среди больных ВИЧ-инфекцией зарегистрировано достоверное преобладание отрицательных реакций при проведении проб с «Диаскинтестом» у пациентов, наблюдавшихся в группе

клинически излеченного туберкулеза по сравнению с больными с различными вариантами активного туберкулеза. При этом положительные пробы встречались чаще в группах пациентов с активным туберкулезом, несмотря на преобладание среди них лиц с глубоким иммунодефицитом по сравнению с наблюдающимися в группе клинически излеченного туберкулеза.

Чувствительность «Диаскинтеста» в группе лиц с ВИЧ-инфекцией в сочетании с впервые выявленным туберкулезом составила 78,2%, а в сочетании с обострениями и рецидивами туберкулеза — 76,2%.

Предложена тактика диагностических мероприятий для оценки активности туберкулезного процесса у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Проба с «Диаскинтестом» должна быть включена в комплексное обследование этих контингентов.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Оптимизация диспансерного наблюдения за больными туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией», утвержденной ученым советом ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России от 25.01.2012 г. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская, Е.М. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии / Е.М. Богородская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 3. — С.46—64.
2. Цыбикова, Э.Б. Эпидемиологические индикаторы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / Э.Б. Цыбикова // Социальные аспекты здоровья населения (электронный научный журнал). — 2012. — № 5. — URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/438/30/lang.ru>
3. Нечаева, О.Б. Мониторинг и оценка эпидемиологических показателей по туберкулезу в Российской Федерации / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 8. — С.16—22.
4. Эйсмонт, Н.В. Научное обоснование и разработка системы организации противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации:

- автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Эйсмонт Наталья Владимировна; ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — М., 2013. — 47 с.
5. *Нечаева, О.Б.* Влияние ВИЧ-инфекции на развитие эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации / О.Б. Нечаева, Н.В. Эйсмонт // Социальные аспекты здоровья населения (электронный научный журнал). — 2011. — № 3. — URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/315/30/lang.ru>
 6. *Эйсмонт, Н.В.* Результаты использования «Диаскинтеста» и туберкулиновой пробы Манту с 2ТЕ при диагностике туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции / Н.В. Эйсмонт, А.М. Сенин, А.С. Подымова // Фтизиатрия и пульмонология. — 2013. — № 2 (7). — С.26—27.
 7. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с.
 8. *Гашенко, А.В.* Совершенствование организации раннего выявления, диспансерного наблюдения и мониторинга туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гашенко Анастасия Викторовна; Нац. науч.-исслед. ин-т обществ. здоровья РАМН. — М., 2010. — 24 с.
 9. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) / И.Ю. Бабаева, З.С. Земскова, Л.Е. Гедымин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 12. — С.38—41.
 10. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / О.П. Фролова, В.А. Полесский, О.А. Новоселова [и др.] / Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 3. — С.17—21.
 11. *Эйсмонт, Н.В.* Заболеваемость туберкулезом и смертность от него больных ВИЧ-инфекцией в Свердловской области / Н.В. Эйсмонт, О.Б. Нечаева, Л.Г. Спиридонова // Социальные аспекты здоровья населения (электронный научный журнал). — 2011. — № 4. — URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/345/30/lang.ru>
 12. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109».
 13. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
 14. *Турсунова Н.А.* Туберкулинодиагностика и химиопрофилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных: дис. ... канд. мед. наук / Турсунова Наталья Александровна; ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия». — СПб., 2006. — 104 с.
 15. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. акад. РАН и РАМН М.А. Пальцева. — М.: Медицина, 2010. — С.40—42.
- [Electronic scientific journal «Social aspects of population health»]. 2012; 5: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/438/30/lang.ru>.
3. *Nechaeva OB.* Monitoring i ocenka jepidemiologicheskikh pokazatelej po tuberkulezu v Rossijskoj Federacii [Monitoring and evaluation of epidemiological indicators of tuberculosis in the Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and lung disease]. 2012; 8: 16–22.
 4. *Jejsmont NV.* Nauchnoe obosnovanie i razrabotka sistemy organizacii protivotuberkuleznoj pomoshhi bol'nym s VICH–infekcii v Rossijskoj Federacii [Scientific substantiation and development of the organization of TB care to patients with HIV infection in the Russian Federation]. *Moskva* [Moscow]. 2013; 47 p.
 5. *Nechaeva OB, Jejsmont NV.* Vlijanie VICH–infekcii na razvitie jepidemicheskoi situacii po tuberkulezu v Rossijskoj Federacii [The impact of HIV infection on the development of the epidemiological situation on tuberculosis in the Russian Federation]. *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija»* [Electronic scientific journal «Social aspects of population health»]. 2011; 3: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/315/30/lang.ru>.
 6. *Jejsmont NV, Senin AM, Podymova AS.* Rezul'taty ispol'zovanija Diaskintesta i tuberkulinovoj proby Mantu s 2TE pri diagnostike tuberkuleza u bol'nyh s pozdnimi stadijami VICH–infekcii [The results of using Diaskintest and tuberculin Mantoux test 2TE in the diagnosis of tuberculosis in patients with advanced HIV infection]. *Ftziatrija i pul'monologija* [Phthisiology and pulmonology]. 2013; 2 (7): 26–27.
 7. *Pokrovskogo VV ed.* VICH–infekcija i SPID: nacional'noe rukovodstvo [HIV infection and AIDS: national guidelines]. *Moskva* [Moscow]: GJeOTAR — Media. 2013; 608 p.
 8. *Gashenko AV.* Sovershenstvovanie organizacii rannego vyjavlenija, dispansernogo nabljudenija i monitoringa tuberkuleza, sochetannogo s VICH–infekciej [Improvement of early detection and dispensary observation and monitoring of TB / HIV co-infection]. *Moskva* [Moscow]. 2010; 24 p.
 9. *Babaeva IJu, Zemskova ZS, Gedymin LE et al.* Patomorfologicheskie osobennosti tuberkuleza legkih na raznyh stadijah VICH–infekcii (po dannym autopsii) [Pathologic features of pulmonary tuberculosis at different stages of HIV infection (according to autopsy)]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih* [Problems of tuberculosis and lung diseases]. 2007; 12: 38–41.
 10. *Frolova OP, Poleskij VA, Novoselova OA et al.* Tuberkulez u bol'nyh VICH–infekciej kak nacional'naja problema [Tuberculosis in HIV-infected patients as a national problem]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and lung disease]. 2013; 3: 17–21.
 11. *Jejsmont NV, Nechaeva OB, Spiridonova LG.* Zabolevaemost' tuberkulezom i smertnost' ot nego bol'nyh VICH–infekciej v Sverdlovskoj oblasti [The incidence of tuberculosis and mortality in HIV-infected patients in the Sverdlovsk region]. *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija»* [The Electronic scientific journal «Social aspects of population health»]. 2011; 4: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/345/30/lang.ru>.
 12. *Prikaz Minzdravsocrazvitija Rossijskoj Federacii ot 29 oktjabrja 2009 g. № 855 «O vnesenii izmenenij v prilozhenie № 4 k prikazu Minzdrava Rossii ot 21 marta 2003 g. № 109»* [The order of the health Ministry of the Russian Federation of 29 October 2009 no. 855 «On making amendments into the Appendix № 4 to the order of Ministry of health of Russia from March 21, 2003, № 109»].

REFERENCES

1. *Bogorodskaja EM.* Formirovanie u bol'nyh tuberkulezom stimulov k vyzdorovleniju i sobljudeniju rezhima himioterapii [Formation in patients with tuberculosis of incentives for recovery and adherence chemotherapy]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih* [Problems of tuberculosis and lung diseases]. 2007; 3: 46–64.
2. *Cybikova JeB.* Jepidemiologicheskie indikatory tuberkuleza, sochetannogo s VICH — infekciej [Epidemiological indicators of TB HIV co — infection]. *Jelektronnyj nauchnyj zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija»*

13. Prikaz Minzdrava Rossii ot 29 dekabrja 2014 g. № 951 «Ob utverzhenii metodicheskikh rekomendacij po sovershenstvovaniju diagnostiki i lechenija tuberkuleza organov dyhanija» [The order of Ministry of health of Russia from December 29, 2014 № 951 «On approval of methodological recommendations on improvement of diagnosis and treatment of tuberculosis of respiratory organs»].
14. Tursunova NA. Tuberkulinodiagnostika i himioprofilaktika tuberkuleza u VICH–inficirovannyh bol'nyh [Tuberculin diagnostics and prophylaxis of tuberculosis in HIV–infected patients]. SPb. 2006; 104 p.
15. Pal'cev MA ed. Kozhnaja proba s preparatom «Diaskintest» — novye vozmozhnosti identifikacii tuberkuleznoj infekcii [A skin test with the preparation «Diaskintest» — new possibilities of identification of TB infection]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 2010; 40–42.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ В ЖУРНАЛ И ПРИЛОЖЕНИЕ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ISSN 2071-0240 (PRINT), ISSN 2079-553X (ONLINE)

1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word 2003-2016, шрифт Times New Roman, 12, межстрочный интервал 1,5, форматирование по ширине, без переносов, напечатана на одной стороне листа форматом А4. Поля: сверху 25 мм, снизу 20 мм, слева 30 мм, справа 15 мм. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов. 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. В тексте при первичном использовании аббревиатур должна даваться расшифровка данного понятия (в круглых скобках).

2. В начале первой страницы статьи указывают (через пробел между ними):

А) © инициалы и фамилии всех авторов через запятую, год (например: © Н.Б. Амиров, А.А. Визель, М.А. Дамина, 2016);

Б) код по УДК;

В) название статьи (**ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ**) должно отражать основное содержание работы и **обязательно должно быть представлено на русском и английском языках**;

Г) фамилию(и), имя и отчество автора(ов) полностью, после каждой фамилии указать ученую степень, ученое звание, занимаемую должность, полное название кафедры (подразделения), учреждения, город, страну, где работает(ют) автор(ы), почтовый индекс, адрес учреждения на русском языке и их перевод на английский язык, контактный телефон и e-mail;

Д) **реферат**, структурированный (**необходимо выделить: Цель. Материал и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы**) и отражающий основное содержание статьи, на русском языке (не менее **100** и не более **250 слов**) и перевод структурированного реферата на английский язык (не менее **100** и не более **250 слов**). Сокращения и условные обозначения в реферате применять не рекомендуется. Редакция оставляет за собой право исправлять присланные авторами на английском языке название статьи, реферат и ключевые слова при противоречии их правилам английского языка или неправильного употребления терминологии без согласования с авторами;

Е) ключевые слова, отражающие смысловую часть статьи (не более 6), на русском языке и их перевод на английский язык;

Ж) в структуру статей входят разделы: **Введение** (с указанием в конце цели исследования). **Материал и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы. Степень прозрачности. Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Список литературы. References.**

3. Принимаются к опубликованию статьи на английском языке, при этом должны быть выполнены

те же требования, как и для русскоязычных статей, но с обратным переводом соответственно.

4. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения (сопроводительное письмо), 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.

5. Все статьи направляются на рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных для печати в другие издания. Наличие рецензии(й) от доктора наук ускоряет публикацию.

6. 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.

7. Высылать статью в печатном и электронном виде на удобном для авторов носителе данных (CD-R, CD-RW или флеш-накопитель) и сопровождающие документы **одновременно** с квитанцией об оплате по адресу: 420043, Казань, ул. Вишневского, 57-83 для Н.Б. Амирова или 420012, Казань, ул. Буллерова, 49, КГМУ, в редколлегию журнала ВСКМ для Н.Б. Амирова и по e-mail: vskmjournal@gmail.com, namirov@mail.ru. Оплата издательских расходов за публикацию в порядке очереди в течение года составляет 800 руб. за 1 страницу рукописи. 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 jpeg.

Для ускорения публикации статьи возможно направление всех документов в электронном виде:

А. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем правилам журнала «Вестник современной клинической медицины». Все остальные документы могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

Б. Направление от учреждения, в котором выполнена работа, и/или сопроводительное письмо.

В. Экспертное заключение (при необходимости).

Г. Квитанция об оплате.

Д. Копия документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

Е. Наличие сторонних рецензий ускоряет публикацию статьи.

8. Рубрикация журнала: Передовая статья. Оригинальные исследования (клинико-теоретические публикации). Обзоры. Клинические лекции. Краткие сообщения. Организация здравоохранения. Дискуссии. Съезды, конференции, симпозиумы. Из практического опыта. История медицины (юбилейные и исторические даты). Экспериментальные исследования — клинической медицине. Клинический случай и др.

9. Статьи объемом до 6 страниц могут быть размещены в рубрике «Краткие сообщения». В рубрику «Из практического опыта» принимаются статьи, освещающие оригинальный опыт авторов в медицинской практике. Объем статьи должен составлять не более 10 страниц машинописного текста. Объем обзорно-теоретических статей и статей в рубрику «Клинические лекции» заранее согласовываются с редакцией журнала. Объем статей в рубрику «Оригинальные исследования» не должен превышать 15 страниц.

10. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название над таблицей, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф; таблицы не должны представлять собой отсканированное изображение; рисунки должны иметь номер и название под рисунком, все элементы рисунка при форматировании не должны смещаться. Отсканированные фотографии должны иметь разрешение не ниже 300 dpi. Текст: все части статьи (текст, таблицы, рисунки и т.п.) должны быть приведены полностью в соответствующем месте статьи. В тексте необходимо указать ссылки на таблицы и рисунки и их порядковые номера.

11. Перед списком литературы необходимо указать степень прозрачности исследования. Рекомендуемые варианты:

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

Или

Б. Исследование спонсировалось (название компании ...). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Или

В. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № ... (название), утвержденной ученым советом ..., учреждение Исследование не имело (или имело с указанием от кого) спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

12. Пропишите декларацию о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали/не принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена/не одобрена всеми авторами. Авторы не получали/получали гонорар за исследование.

13. 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 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления» (для обзоров – не более 50, для оригинальных статей – не более 20 источников), в котором цитируемые авторы перечисляются по мере цитирования.

N.B.! Если в списке есть иностранные публикации, то они полностью повторяются в русскоязычном списке литературы, но оформленные в соответствии с ГОСТ 7.1-2003.

Для формирования References (всех без исключения ссылок) необходимо использовать зарубежный библиографический стандарт Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, например:

Author AA, Author BB, Author CC. Title of article. Title of Journal. 2005; 10 (2): 49-53.

Для русскоязычных статей необходимо указывать транслитерацию русского текста выходных данных (для этого можно воспользоваться сайтом <http://translit.ru>) и в квадратных скобках перевод выходных данных статьи на английский язык. Таким образом, после списка литературы на русском необходимо поместить References по указанному примеру:

Borisov AG, Volodin AA, Mihaylov IR et al. Spaechnaya bolezni' bryushnoi polosti [Adhesive abdominal disease]. Endoskopicheskaya hirurgiya [Endoscopic surgery]. 2011; 4 (3): 51—63.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ И СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Оригинальные исследования

© Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.А. Морозова, О.Ю. Михопарова, О.Б. Ощепкова, 2016

Пробел

УДК 615.22

Пробел

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Пробел

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

МОРОЗОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, врач-терапевт отделения терапии ГАУЗ «Бугульминская ЦРБ», Россия, 423231, Бугульма, ул. Ленина, 96

МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, зав. кабинетом функциональной диагностики Клинического

госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА, зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

Пробел

Реферат. Цель исследования — оценка метаболической терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца на примере препарата триметазидин в группах пациентов, имевших различные сочетания: стабильную стенокардию напряжения, постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, хроническую сердечную недостаточность. Оценивался клинический эффект лечения, переносимость длительной терапии, влияние лечения на состояние миокарда и его сократительную способность, функциональные и структурные параметры сердца, а также на переносимость дозированной физической нагрузки. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, подтвержденным данными клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования и наличием стабильной стенокардии напряжения как изолированной, так и в сочетании с другими формами хронической ишемической болезни сердца, такими как постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма и проводимости. Протокол исследования: первое обследование включало оценку клинических симптомов, стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ по стандартному протоколу с оценкой интегральной сократительной функции левого желудочка, тест с 6-минутной ходьбой. Оценивались частота приступов стенокардии, наличие одышки, перебоев в работе сердца. Определялись размеры камер сердца, толщина стенок и интегральная сократительная функция левого желудочка, масса миокарда, доплерографические показатели. Также оценивались нарушения ритма и проводимости, признаки ишемии миокарда. За период лечения проводились контрольные обследования.

Результаты и их обсуждение. Применение метаболической терапии в комплексе со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца приводит к улучшению функциональных показателей. Назначение триметазидина дало положительный эффект снижения частоты и тяжести приступов стенокардии, а также снижения выраженности одышки при физической нагрузке. Результаты подтверждают обоснованность включения данного лечения в комплексную терапию пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. **Заключение.** Установлено, что среднесрочная метаболическая терапия у больных с различными формами хронической ишемической болезни сердца уменьшает выраженность симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке.

Пробел

Ключевые слова: метаболическая терапия, хроническая ишемическая болезнь сердца, эхокардиография.

Пробел

Для ссылки: Амиров, Н.Б. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах ишемической болезни сердца / Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.А. Морозова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т.9, вып.4. — С.12—19 (год, том, выпуск, номера страниц — оставить пробелы, эти данные будут проставлены в издательстве после верстки номера журнала).

Пробел

COMPARATIVE EFFECT OF METABOLIC THERAPY IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Пробел

AMIROV NAIL B., ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, D. Med. Sci, professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, tel. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

TSIBULKIN NIKOLAY A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of functional diagnostics of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11

MOROZOVA ANASTASIA A., therapist of the Department of therapy of Bugulma central regional hospital, Russia, 423231, Bugulma, Lenin str., 96

MIKHOPAROVA OLGA YU., Head of the Department of functional diagnostics of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

OSHCHEPKOVA OLGAB., Head of the Department of cardiology of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

Пробел

Abstract. Aim. Assessment of metabolic therapy effect in patients with various forms of chronic ischemic heart disease based on trimetazidin study. The assessment of clinical effect of treatment, influence of treatment on condition of myocardium and its function, structural parameters of heart, and on dosed physical activity. **Material and methods.** Patients took part in research with the diagnosis confirmed according to clinical, technical and laboratory data. Patient's characteristics varied from stable angina as isolated form to its combination with other forms of chronic heart diseases. Research was conducted according to the following protocol. The first inspection included an assessment of clinical symptoms, a standard electrocardiography, Holter monitoring, an echocardiography under the standard protocol with left ventricle function assessment, the 6-minute walking test. Frequency of angina attacks, breathlessness, and heart intermittence were assessed. The sizes of heart cameras, thickness of walls and integral function of left ventricle were defined. Also arrhythmia, conductivity disorders, symptoms of myocardium ischemia were checked. During treatment control examinations were conducted. **Results and discussion.** Application of metabolic therapy in complex with standard drug treatment at patients with various forms of chronic ischemic heart disease leads to improvement various functional indicators. Trimetazidin introduction decreased angina attacks and physical activity breathlessness episodes.

The received results confirm validity of inclusion this treatment in complex therapy of patients with chronic ischemic heart disease. **Conclusion.** Demonstrated, that even medium-term metabolic therapy in patients with various forms of chronic ischemic heart disease reduces symptoms of a disease, improves a functional condition of a myocardium and increases exercise tolerance.

Пробел

Key words: metabolic therapy, chronic ischemic heart disease, echocardiography.

Пробел

For reference: Amirov NB, Tsibulkin NA, Morozova AA, Mihoparova OJ, Oschepkova OB. / Comparative effect of metabolic therapy in different forms of chronic ischemic heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015; 8 (4): 12-19.

Пробел

ТЕКСТ СТРУКТУРИРОВАННОЙ СТАТЬИ

Пробел

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

Пробел

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

Пробел

Литература

1. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 3. — С. 4—9.

2. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств / В.И. Метелица. — М.: Медпрактика, 1996. — 784 с.

3. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма, метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С. 72—78.

Пробел

References

1. Oganov RG, Maslennikova GJa. Profilaktika serdechno-sosudistyh i drugih neinfekcionnyh zabolevanij – osnova uluchshenija demograficheskoj situacii v Rossii [Prevention of cardiovascular and other noninfectious diseases – a basis of improvement of a demographic situation in Russia]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2005; 3: 4-9.

2. Metelica VI. Spravochnik po klinicheskoj farmakologii serdechno-sosudistyh sredstv [Reference book on clinical pharmacology of cardiovascular medicines]. M: Medpraktika. 1996; 784 p.

3. Choukhnin EV, Amirov NB. Heart rate variability, the method and clinical application [The heart rate variability: method and clinical application]. Vestnik

sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2008; 1 (1): 72-78.

14. 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, включая размещение 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 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), Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, 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. Направление статей в журнал по умолчанию считается согласием авторов на безвозмездное использование электронных версий статей (см. Авторский договор).

15. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются редакцией и не возвращаются.

16. Стоимость публикации одной страницы формата А4, оформленной по правилам для авторов, составляет 800 (восемьсот) рублей и включает в себя расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, верстка, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами). **Квитанция об оплате (скан или фото квитанции) присылается вместе со статьей.**

Реквизиты для перевода:

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина» ОГРН 1131690016677: ИНН/КПП 1655265546 / 165501001. Р/счет 4070281050000002685 в ПАО «Татфондбанк» г. Казань БИК 049205815. Кор/счет 3010181010000000815 в ГРКЦ НБ РТ.

17. С очных аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей плата не взимается. Необходимо предоставить копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта.

18. Все электронные адреса авторов статей по умолчанию включаются в автоматическую рассылку номеров журнала «Вестник современной клинической медицины».

19. Правила оформления статей могут совершенствоваться в соответствии с требованиями ВАК, Web of Science и Scopus. **Следите за изменениями на сайте, а также в последнем вышедшем номере журнала.**

20. Возможна **электронная подписка на журнал:** vskmjournals.org/ru/podpiska.html; vskmjournals.org/en/subscriptions.html

По возникающим вопросам обращаться в редакцию журнала:

Амиров Наиль Багаевич (главный редактор), e-mail: namirov@mail.ru;

Визель Александр Андреевич (зам. главного редактора), e-mail: lordaga@mail.ru;

Даминова Мария Анатольевна (ученый секретарь редколлегии), e-mail: daminova-maria@yandex.ru;

Шаймуратов Рустем Ильдарович (компьютерное сопровождение журнала), e-mail: russtem@gmail.com.

Телефон редакции: +7 (843) 291-26-76, факс: +7 (843) 277-88-84, сайт: www.vskmjjournal.org.

По вопросу оформления договоров и размещения рекламы в журнале обращаться в отдел договоров и рекламы ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина». Контактное лицо, руководитель отдела Амирова Рената Наилевна, 420043, Казань, ул. Вишневского, 57-83, тел. 8-903-307-99-47, e-mail: renata1980@mail.ru.

Подробная информация о журнале, а также полные версии публикаций размещаются в открытом доступе на сайте: www.vskmjjournal.org, www.kgmu.kcn.ru, www.cyberleninka.ru, www.elibrary.ru, <https://twitter.com/vskmjjournal>.

INSTRUCTION FOR AUTHORS VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY JOURNAL [THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE] AND SUPPLEMENTS ISSN 2071-0240 (PRINT), ISSN 2079-553x (ONLINE)

1. Manuscript should be submitted in text editor Microsoft Word 2003-2016, Times New Roman type, 12 pt, line spacing 1.5 pt, formatting width, without hyphenation on A4 list. Margins: top 25 mm, bottom 20 mm, left 30 mm, right 15 mm. The article should be properly edited and proofread. Text must be clear without long introduction and repetitions. Acronyms are not accepted (except widely-used physical, chemical and mathematical constants and terms). All units should be presented in SI. When acronym is mentioned first, an interpretation should be given in parentheses.

2. On the first page please provide the following:

A) © initials, surnames of all authors, year of submission: for example: © N.B. Amirov, A.A. Vizel, M.A. Daminova, 2016);

B) UDC code;

C) title of the article (**IN CAPITAL LETTERS**) should represent the main idea of manuscript and must be presented in English and Russian;

D) full surname(s), name and father's name(s), academic degree, academic rank, full name of department, institution, city, country, postal mail, address in English and Russian, contact phone number and e-mail;

E) structured abstract (with pointed **Aim, Materials and Methods, Results and its discussion, Summary**) of the article in English (**100-250 words**) and Russian. Avoid acronyms and notation conventions. Editorial Board reserve the right to correct translated title, abstract and key words without the consent of the authors when they contradict the rules of the Russian language or in case of incorrect terminology;

F) key words associated with article in English and Russian languages (no more 6 keywords);

G) the structure of the article should include: **Introduction**. (with aim of the study). **Material and methods**. **Results and its discussion**. **Summary**. **Transparency**. **Declaration of financial and other relations**. **References**.

3. Article must have an official letter of referral from institution with seal, signature of endorsement from science director. If authors work in different institutions, an official letter of referral should be provided from all of them (except there is no conflict of interest between them). In official letter of referral you can specify if the manuscript is a part of PhD thesis.

4. All articles are peer reviewed. Editorial Board reserves the right to cut and edit submitted articles. It is not allowed to submit articles already printed or submitted in other publications.

5. The last list of the article should have signatures of all authors with academic degrees, academic ranks, full name, institution address, contact address, phone number and email of corresponding author.

6. An article should be sent in print and electronic form on any accessible data carrier (CD-R, CD-RW or flash drive) with paying slip on the following address: 420043, Kazan, Vishnevsky street, 57-83 for N.B. Amirov or 420012, Kazan, Butlerov street, 49, Kazan State Medical University, to VSKM Journal for N.B. Amirov and electronically on: vskmjjournal@gmail.com, namirov@mail.ru. File should be named by first author surname. If the author has several articles, a number after surname should be assigned for example: Amirov N.B.-1, Amirov N.B.-2 etc. Authors photo welcomes (in jpeg).

7. System of headings: Leading Article. Original Articles (clinical and theoretical publications). Reviews. Clinical Lectures. Short Articles. Public Health Organization. Discussions. Congresses, Conferences, Symposiums. From Practice. History of Medicine (jubilees and historical dates). From experimental researches to practical medicine. Case Reports etc.

8. Articles up to 6 pages can be published in «Short Articles». Articles contains an original experience in practical medicine accepts in rubric «From Practice». The paper should not exceed 10 typewritten pages. The volume of Reviews, theoretical articles, and

articles under the heading «Clinical Lectures» pre-coordinated with the Editorial Board. The volume of articles under the heading «Original Articles» should not exceed 15 pages.

9. Tables should be clear, have the name of the table, headings must exactly match the content of the graphs; table should not be a scanned image. Figures should have number and the title under the picture, all the elements of the picture should not change in case of formatting. Scanned photographs should have a resolution of at least 300 dpi. Text: all parts of the article (text, tables, figures, etc.) should be in the appropriate place of the article. The text must have the references to tables and figures and its numbers.

10. Please provide the transparency of the study before list of references. Recommended alternatives:

A. The study did not have sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

Or

B. Sponsor of the study Company name The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

Or

C. The study was performed as a part of research # ... (title), approved by the Academic Council ... institution The study did not have (or had from ...) sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

11. Please declare financial and other relationships.

All authors participated/ not participated in concept and design of the article and manuscript writing. The final version of the manuscript was approved / not approved by all authors. Authors did not receive / received fees for research.

12. References in text of the article should be given in square brackets with number according to the references list: For example: ...as [11]...

A list of references should be given at the end of the article in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:

Author AA, Author BB, Author CC. Title of article. Title of Journal. 2005; 10 (2): 49-53.

A list of references in Russian should be given at the end of the article in accordance with GOST 7.1-2003 «Bibliographic record. Bibliographic description. General requirements and rules» (for reviews – no more than 50 for original articles – no more than 20 sources), in which the cited authors are listed as the citation.

For Russian references transliteration and English translation in square brackets should be provided. <http://translit.ru> can be used. So, after Russian references list please provide transliterated references as the example:

Borisov AG, Volodin AA, Mihaylov IR et al. Spaechnaya bolezn' bryushnoi polosti [Adhesive abdominal disease]. Endoskopicheskaya hirurgiya [Endoscopic surgery]. 2011; 4 (3): 51—63.

AN EXAMPLE OF ARTICLE AND REFERENCE LIST

© N.B. Amirov, N.A. Tsibulkin, A.A. Morozova, O.Yu. Mikhoparova, O.B. Oshchepkova, 2016

UDC 615.22

COMPARATIVE EFFECT OF METABOLIC THERAPY IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Empty space

AMIROV NAIL B., ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, D. Med. Sci, professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, tel. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

TSIBULKIN NIKOLAY A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of functional diagnostics of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11

MOROZOVA ANASTASIA A., therapist of the Department of therapy of Bugulma central regional hospital, Russia, 423231, Bugulma, Lenin str., 96

MIKHOPAROVA OLGA YU., Head of the Department of functional diagnostics of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

OSHCHEPKOVA OLGA B., Head of the Department of cardiology of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

Empty space

Abstract. Aim. Assessment of metabolic therapy effect in patients with various forms of chronic ischemic heart disease based on trimetazidin study. The assessment of clinical effect of treatment, influence of treatment on condition of myocardium and its function, structural parameters of heart, and on dosed physical activity. **Material and methods.** Patients took part in research with the diagnosis confirmed according to clinical, technical and laboratory data. Patient's characteristics varied from stable angina as isolated form to its combination with other forms of chronic heart diseases. Research was conducted according to the following protocol. The first inspection included an assessment of clinical symptoms, a standard electrocardiography, Holter monitoring, an echocardiography under the standard protocol with left ventricle function assessment, the 6-minute walking test. Frequency of angina attacks, breathlessness, and heart intermittence were assessed. The sizes of heart cameras, thickness of walls and integral function of left ventricle were defined. Also arrhythmia, conductivity disorders, symptoms of myocardium ischemia were checked. During treatment control examinations were conducted. **Results and discussion.** Application of metabolic therapy in complex with standard drug treatment at patients with various forms of chronic ischemic heart disease leads to improvement various functional indicators. Trimetazidin introduction decreased angina attacks and physical activity breathlessness episodes. The received results confirm validity of inclusion this treatment in complex therapy of patients with chronic ischemic heart disease. **Conclusion.** Demonstrated, that even medium-term metabolic therapy in patients with various forms of chronic ischemic heart disease reduces symptoms of a disease, improves a functional condition of a myocardium and increases exercise tolerance.

Empty space

Key words: metabolic therapy, chronic ischemic heart disease, echocardiography.

Empty space

TEXT OF THE ARTICLE

Empty space

Transparency. The study did not have sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript

Empty space

Financial and other relationships declaration.

All authors participated in concept and design of the article and manuscript writing. The final version of the manuscript was approved by all authors. Authors did not receive fees for research.

Empty space

References

1. Oganov RG, Maslennikova GJa. Profilaktika serdechno-sosudistyh i drugih neinfekcionnyh zabolovanij – osnova uluchshenija demograficheskoj situacii v Rossii [Prevention of cardiovascular and other noninfectious diseases – a basis of improvement of a demographic situation in Russia]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2005; 3: 4-9.

2. Metelica VI. Spravochnik po klinicheskoj farmakologii serdechno-sosudistyh sredstv [Reference book on clinical pharmacology of cardiovascular medicines]. M: Medpraktika. 1996; 784 p.

3. Choukhnin EV, Amirov NB. Heart rate variability, the method and clinical application [The heart rate variability: method and clinical application]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2008; 1 (1): 72-78.

Empty space

© Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.А. Морозова, О.Ю. Михопарова, О.Б. Ощепкова, 2016

Empty space

УДК 615.22

Empty space

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Empty space

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

МОРОЗОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, врач-терапевт, отделения терапии ГАУЗ «Бугульминская ЦРБ», Россия, 423231, Бугульма, ул. Ленина, 96

МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, зав. кабинетом функциональной диагностики Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА, зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

Empty space

Реферат. Цель исследования — оценка метаболической терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) на примере препарата триметазидин в группах пациентов, имевших различные сочетания ХИБС: стабильную стенокардию напряжения (СтСтН), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), нарушения сердечного ритма (НСР), хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Оценивался клинический эффект лечения, переносимость длительной терапии, влияние лечения на состояние миокарда и его сократительную способность, функциональные и структурные параметры сердца, а также на переносимость дозированной физической нагрузки (ФН). **Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с диагнозом ИБС, подтвержденным данными клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования и наличием СтСтН как изолированной, так и в сочетании с другими формами ХИБС, такими как ПИКС, НСР и проводимость. Протокол исследования: первое обследование включало оценку клинических симптомов, стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ по стандартному протоколу с оценкой интегральной сократительной функции левого желудочка, тест с 6-минутной ходьбой. Оценивались частота приступов стенокардии, наличие одышки, перебоев в работе сердца. Определялись размеры камер сердца, толщина стенок и интегральная сократительная функция левого желудочка, масса миокарда, доплерографические показатели. Также оценивались нарушения ритма и проводимости, признаки ишемии миокарда. За период лечения проводились контрольные обследования. **Результаты и их обсуждение.** Применение метаболической терапии в комплексе со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с ХИБС приводит к улучшению функциональных показателей. Назначение триметазида оказало положительный эффект снижения частоты и тяжести приступов стенокардии, а также снижения выраженности одышки при физической нагрузке. Результаты подтверждают обоснованность включения данного лечения в комплексную терапию пациентов с ХИБС. **Заключение.** Установлено, что среднесрочная метаболическая терапия у больных с различными формами ХИБС уменьшает выраженность симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке.

Empty space

Ключевые слова: метаболическая терапия, хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), эхокардиоскопия.

Empty space

ТЕКСТ СТРУКТУРИРОВАННОЙ СТАТЬИ

Empty space

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут

полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Empty space

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

Empty space

Литература

1. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 3. — С. 4—9.

2. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств / В.И. Метелица. — М.: Медпрактика, 1996. — 784 с.

3. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма, метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С. 72—78.

Empty space

13. Dear colleagues! Due to the fact that the articles and information in articles published in the scientific journal «Journal of Modern Clinical Medicine», will be placed in the leading Russian and world bibliographic and reference publications, electronic information systems, including the deployment of electronic copies of the database scientific electronic library (SEL), presented on elibrary.ru, as well as included in one of the systems, Web of Science: Science Citation Index Expanded, Social Sciences Citation Index, Arts and Humanities Citation Index, Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, authors of original articles should provide free of charge to the Journal the right to use electronic versions of articles to comply with international rules for the publications and abstracts. Articles submission is considered as permission of the author on the free use of electronic versions of articles.

14. Articles did not prepare in accordance with current instructions will not be proceeded by the Editorial Board and will not be returned.

15. The cost of publication of one A4 page prepared with current instructions is 800 (eight hundred) Russian Rubles and includes costs related to the pre-press pre-

paration of the articles (proofreading, layout, matching, postage to communicate with authors and reviewers). Receipt of payment (scan or photo of the slip) is sent along with the article.

Payment details:

ООО IMC «Modern Clinical Medicine» OGRN 1131690016677: INN/KPP 1655265546/165501001 P / 40702810500000002685 account in PJSC «Tatfondbank» Kazan BIK 049205815 Correspondence / account 30101810100000000815.

16. Publication for post-graduate students is free if PhD student is single author. A copy of PhD student's ID is required.

17. All author's emails are included in automatic electronic Issues delivery of the Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny Journal [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine].

18. Instructions for authors can be updated according to Russian Higher Attestation Committee, Web of Science and Scopus requirements. Please check the latest instructions on the web-site and in the last Issue.

19. Available **electronic subscription**: vskmjournals.org/ru/podpiska.html; vskmjournals.org/en/subscriptions.html

In case of any questions please contact the editorial board:

Amirov Nail Bagauvich (editor-in-chief), e-mail: namirov@mail.ru;

Vizel Alexander Andreevich (deputy chief editor), e-mail: lordara@mail.ru;

Daminova Maria Anatolievna (scientific secretary of the editorial board), e-mail: daminova-maria@yandex.ru;

Shaymuratov Rustem Ildarovich (computer support), e-mail: russtem@gmail.com.

Contact us at: tel: +7(843)291-26-76, fax: +7(843)277-88-84, site: **www.vskmjournals.org**.

On the issue of registration of contracts and advertising in the journal please apply to head of contracts and advertising department of MMC «Modern Clinical Medicine» *Amirova Renata Nailevna*, 420043, Kazan, Vishnevsky str., 57-83, tel. 8-903-307-99-47, e-mail: renata1980@mail.ru.

Full information and full texts are available on open-access resources: **www.vskmjournals.org**, www.kgmu.kcn.ru, www.cyberleninka.ru, www.elibrary.ru, <https://twitter.com/vskmjournals>.

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 _____

E-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.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 9, выпуск 4, 2016

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Техническая редакция и верстка *Ю.Р. Валиахметовой*
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать 22.08.16. Усл.печ.л. 13,72. Тираж 3000 экз. Заказ 16-94

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125.

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 9, issue 4, 2016

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer — *C.F. Safarova*. Technical editing — *Ju.R. Valiakhmetova*.
Page make-up — *Ju.R. Valiakhmetova*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication 22.08.16. Conventional printer's sheet 13,72.
Circulation — 3000 copies. Order 16-94

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125.

«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2017 ГОД

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»
(наименование получателя платежа)

форма № ПД-4

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6 (ИНН получателя платежа) 4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 2 6 8 5 (номер счета получателя платежа)

в ОАО АКИБ «Татфондбанк» г. Казань 0 4 9 2 0 5 8 1 5 БИК: (наименование банка получателя платежа)

3 0 1 1 0 1 8 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 8 1 5 (номер лицевого счета (код плательщика))

Номер кор./сч. банка получателя платежа: _____
подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2017 г.)

Ф.И.О. плательщика _____ (наименование платежа)

Адрес плательщика _____ (номер лицевого счета (код плательщика))

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 201 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** _____

Кассир

БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2016 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО _____

2. Место работы, адрес, телефон _____

3. Должность _____

4. Специальность _____

5. Дата рождения _____

Адрес доставки:

1. Индекс _____

2. Район, регион, область _____

3. Город _____

4. Улица _____

5. Дом _____ корпус _____

квартира/офис _____

6. Телефон _____

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»
(наименование получателя платежа)

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6 (ИНН получателя платежа) 4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 2 6 8 5 (номер счета получателя платежа)

в ОАО АКИБ «Татфондбанк» г. Казань 0 4 9 2 0 5 8 1 5 БИК: (наименование банка получателя платежа)

3 0 1 1 0 1 8 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 8 1 5 (номер лицевого счета (код плательщика))

Номер кор./сч. банка получателя платежа: _____
подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2017 г.)

Ф.И.О. плательщика _____ (наименование платежа)

Адрес плательщика _____ (номер лицевого счета (код плательщика))

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 201 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** _____

Квитанция

Кассир