

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

Импакт-фактор РИНЦ 2016 = 0,486

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 ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» МЗ РФ

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

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

Языки русский и английский

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

Адрес редакции:

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

Ответственный секретарь журнала

Даминова Мария Анатольевна,
к.м.н., ассистент кафедры педиатрии
и неонатологии КГМА — филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (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

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

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2017
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2017

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 10, выпуск 5 2017

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф. кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «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**) = 11

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5028-5276; индекс Хирша (**h-index**) = 14

Галевич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; индекс Хирша (**h-index**) = 24

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

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**) = 29

Амиров Наиль Хабидуллоевич, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirov@yandex.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 9

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «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**) = 17

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**) = 12

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

SCOPUS Author ID : 6602765981; индекс Хирша (**h-index**) = 31

Никольский Евгений Евгеньевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «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**) = 20

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@ya.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 22

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: sozinov63@mail.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 8

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, гл. специалист-аллерголог-иммунолог МЗ РТ и Приволжского федерального округа (Казань, **Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID : 6507842427; индекс Хирша (**h-index**) = 13

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**) = 15

Иностранные члены редколлегии

Адо́льфо Балойра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, **Испания**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es

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**) = 7

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, **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

Маджид Садиг, проф., Университет штата Вермонт, Берлингтон; Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттепе, **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 (Лондон, **Великобритания**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID : 7004527023; индекс Хирша (**h-index**) = 14 (SCOPUS)

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, гл. специалист-хирург МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4156-434X; индекс Хирша (**h-index**) = 8

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1050-9081; индекс Хирша (**h-index**) = 10

Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (Самара, **Россия**), e-mail: Avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X; индекс Хирша (**h-index**) = 13

Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID : 7801409756; индекс Хирша (**h-index**) = 6

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**) = 12

Клюшкин Иван Владимирович, докт. мед. наук, проф. кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: hirurgivan@rambler.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 6

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «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**) = 11

Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, **Россия**), e-mail: miller.olga@list.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 7

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**) = 7

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ОВП ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 6

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

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

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

Impact-factor RSCI 2016 = 0,486

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

CONSTITUTORS

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

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

Reregistered 26.04.2013
Certificate ПИ № ФС 77-53842

The languages: russian and english

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

Editorial office and publishers address:

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

Contacts:

+7(843)291-26-76 (tel.),
+7(843)277-88-84 (fax),
+7(843)238-07-35 (tel/fax),
e-mail: vskmjournal@gmail.com

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

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

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2017
© Kazan SMU, 2017

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 10, issue 5 2017

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 = 11

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, head pulmonologist MH RT, 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 = 14**

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-president of RCS, Honored Doctor of TR and RF, head cardiologist of TR Health Ministry (Kazan, **Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; **h-index = 24**

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

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 = 29

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 = 9

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 = 17

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 = 12

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 = 31**

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 = 20

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Russian Medical Academy of Post-Graduate Education (Moscow, **Russia**),
e-mail: aisyn@ya.ru; h-index = 22

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: sozinov63@mail.ru; h-index = 8*

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan Federal University, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR and in the Volga Federal District (Kazan, **Russia**), *e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID : 6507842427; h-index = 13*

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 = 15*

Foreign Members of Editorial Board

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

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 = 7**

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., University of Vermont, Burlington; Danbury Hospital (Berlington, Connecticut, **USA**),
e-mail: majid.sadigh@yale.edu

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (Hacettepe, **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 = 14** (SCOPUS)

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, head surgeon MH PT (Kazan, **Russia**), *e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru;*

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4156-434X; **h-index = 8**

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

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1050-9081; **h-index = 10**

Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), *e-mail: Avzhestkov2015@yandex.ru;*

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X; **h-index = 13**

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: zhilyayev@mail.ru;*

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID : 7801409756; **h-index = 6**

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 = 12

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 = 6

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

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID : 6507459643; **h-index = 11**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**), *e-mail: miller.olga@list.ru;*

h-index = 7

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 = 7**

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

h-index = 6

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. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы и функциональной активности щитовидной железы у женщин с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии. **Ахундова Н.Э.** 7
- Изменение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам у больных с синдромом диабетической стопы за последние 10 лет. **Батурин В.А., Болатчиев А.Д., Зинченко О.В., Батурина М.В., Куницина Е.А.** 12
- Случаи нетипичного силикоза в клинической практике. **Берхеева З.М., Пугачева О.А., Сафина К.Р.** 16
- Современные тенденции заболеваемости болезнями предстательной железы населения города Москвы. **Геворкян А.Р., Берсенева Е.А.** 23
- Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертонией. **Кабалык М.А.** 29
- Андрогенный статус и клинические особенности стенокардии у мужчин. **Наумов А.С., Карпунина Н.С., Наумов С.А.** 35
- Онкологическая заболеваемость в нефтедобывающих районах Республики Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ. **Петров И.В.** 40
- Распространенность сопутствующих заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным эпидемиологического исследования среди жителей северо-западного региона России. **Похазникова М.А., Андреева Е.А., Овакимян К.В., Моисеева И.Е., Лебедев А.К., Кузнецова О.Ю., Дегриз Я.М.** 46

Анализ госпитализированной заболеваемости населения города Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ за 2010—2016 годы. **Сабаев А.В.** 52

Фенотипы и эндотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов или неорганической пыли. **Шпагина Л.А., Котова О.С., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Суровенко Т.Н., Кармановская С.А., Ермакова М.А.** 56

ОБЗОРЫ

Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. **Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б.** 66

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Международное сотрудничество Наркомата здравоохранения РСФСР в период 1920—1930 годов. **Поддубный М.В., Егорышева И.В., Морозов А.В.** 74

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Актуальность применения опросников для врачей и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью раннего выявления обострений (заключение совета экспертов Приволжского, Центрального и Южного федеральных округов России). **Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Жестков А.В., Постникова Л.Б., Прозорова Г.Г., Хамитов Р.Ф., Уханова О.П., Шабанов Е.А.** 79

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- The status of hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system and functional activity of the thyroid gland in women with hyperandrogenism and hyperprolactinemia. **Akhundova N.E.**.....7
- Change in microorganism sensitivity to antibacterial agents in patients with diabetic foot syndrome over the past 10 years. **Baturin V.A., Bolatchiev A.D., Zinchenko O.V., Baturina M.V., Kunitsina E.A.**..... 12
- Atypical cases of silicosis in clinical practice. **Berkheeva Z.M., Pugacheva O.A., Safina K.R.** 16
- Modern morbidity trends from prostate disorders in population of Moscow. **Gevorkyan A.R., Berse-neva E.A.** 23
- Molecular interrelation of vascular remodeling in patients with osteoarthritis and arterial hypertension. **Kabalyk M.A.**.....30
- Androgen status and clinical characteristics of stable angina in males. **Naumov A.S., Karpunina N.S., Naumov S.A.** 36
- Oncological incidence in oil-producing regions of the Republic of Tatarstan: long-term epidemiological analysis. **Petrov I.V.**.....40
- The prevalence of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the north-west region of Russia based of the cross-sectional population study. **Pokhaznikova M.A., Andre-eva E.A., Ovakimyan K.V., Moiseeva I.E., Lebedev A.K., Kuznetsova O.Yu., Degryse J.-M.** 47

- Analysis of hospital morbidity of the population of Omsk as a result of acute poisoning and effects of toxic substances for 2010—2016. **Sabaev A.V.** 52

- Phenotypes and endotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease caused by toxic gas or inorganic dust. **Shpagina L.A., Kotova O.S., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Surovenko T.N., Karmanovskaya S.A., Ermakova M.A.** 57

REVIEWS

- Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. **Vizel A.A., Vizel I.Yu., Amirov N.B.** 66

MEDICIN'S HISTORY

- International cooperation of people's Commissariat of health of the RSFSR in 1920—1930. **Poddubny M.V., Egorysheva I.V., Morozov A.V.** 74

HELP FOR PRACTITIONER

- The rationale of questionnaire application in physicians and patients with chronic obstructive pulmonary disease for early detection of exacerbations (conclusion of the council of experts of Volga, Central and Southern federal districts of Russia). **Ovcharenko S.I., Vizel A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zhestkov A.V., Postnikova L.B., Prozorova G.G., Khamitov R.F., Ukhanova O.P., Shabanov E.A.** 80

СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВО-ЯИЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ НА ФОНЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

АХУНДОВА НАТАВАН ЭЛЬДАР КЫЗЫ, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Азербайджанского медицинского университета, Азербайджанская Республика, AZ 1022, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить особенности изменения гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы у больных с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии в репродуктивном периоде. **Материал и методы.** Было проведено проспективное исследование 68 женщин с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии. У 27 (29,7%) определялась чистая форма, у 41 (60,3%) — сочетанная форма гиперпролактинемии. Чистая форма гиперпролактинемии проявлялась интрацеллюлярной аденомой гипофиза (25,9%), синдромом «пустого» турецкого седла (7,4%), симптоматической медикаментозной (14,8%) и идиопатической (51,81%) гиперпролактинемией. При смешанной форме гиперпролактинемии отмечались синдром поликистозных яичников с инсулинорезистентностью (29,3%), без инсулинорезистентности (17%), первичный гипотиреоз (14,63%), гипертиреоз (4,9%), гипогонадотропный гипогонадизм (4,9%), гипергонадотропный гипогонадизм (7,3%), наличие опухолевидных образований яичников (4,8%), ожирение (17%). В исследовании определялись уровни пролактина, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, тиреостимулирующего гормонов, эстрогена, эстрадиола, общего тестостерона, 17-оксипрогестерона, дегидроэпиандростерон сульфата, свободного трийодтиронина, свободного тироксина, антимюллерового гормона, глобулинсвязывающего полового гормона в сыворотке крови до и после комплексной патогенетической терапии. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у больных с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии отмечаются высокие показатели лютеинизирующего гормона [(12,37±0,89) мМЕ/мл], соотношение лютеинизирующий/фолликулостимулирующий гормон (2,03±0,16), 17-оксипрогестерона [(1,0±0,08) нг/мл], тестостерона [(1,13±0,07) нг/мл], андростендиона [(3,28±0,12) нг/мл], дегидроэпиандростерон сульфата [(3,11±0,26) нг/мл], что отражает нарушение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы. **Выводы.** Комплексная патогенетическая терапия больных с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии снижает уровни этих гормонов и повышает уровни эстрадиола [(79,03±1,56) нг/мл], свободного тироксина [(1,9±0,03) нг/дл] и глобулинсвязывающего полового гормона [(58,34±1,57) нмоль/л].

Ключевые слова: гиперпролактинемия, гиперандрогения, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковая система, гипофизарно-тиреоидная система.

Для ссылки: Ахундова, Н.Э. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы и функциональной активности щитовидной железы у женщин с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии // Н.Э. Ахундова // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.7—17. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).7-11.

THE STATUS OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL-OVARIAN SYSTEM AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE THYROID GLAND IN WOMEN WITH HYPERANDROGENISM AND HYPERPROLACTINEMIA

AKHUNDOVA NATAVAN E., C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology of Azerbaijan Medical University, Republic of Azerbaijan, AZ 1022, Baku, Gasimzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru

Abstract. Aim. Our objective was to study the features of hormone changes in hypothalamic-pituitary-ovarian adrenal systems in patients with hyperandrogenism and hyperprolactinemia. **Material and methods.** 68 women with the hyperandrogenism and hyperprolactinemia were examined. 27 (29,7%) of them were diagnosed with simple form, while 41 (60,3%) of them had mixed hyperprolactinemic form. The simple form of intracellular pituitary adenoma has been manifested by hyperprolactinemia (25,9%), the syndrome of «empty» sella turcica (7,4%), symptomatic medication (14,8%) and idiopathic hyperprolactinemia (51,81%). Polycystic ovary syndrome with insulin resistance (29,3%) and without insulin resistance (17%), primary hypothyroidism (14,63%), hyperthyroidism (4,9%), hypogonadotropic hypogonadism (4,9%), hypergonadotropic hypogonadism (7,3%), ovarian tumors (4,8%), and obesity (17%) were seen in patients with the mixed form. The study determined serum levels of follicle-stimulating hormone, luteinizing

hormone, thyroid stimulating hormone, estrone, estradiol, total testosterone, 17-oxiprogesterone, dehydroèpiandron sulfate, free thyroxine, free thyroxine, antimüllerian hormone and sex hormone-binding globulin before and after integrated pathogenetic therapy. **Results and discussion.** It was found that patients with hyperandrogenism and hyperprolactinemia present the levels of luteinizing hormone [(12,37±0,89) mIU/ml], the ratio of luteinizing to follicle-stimulating hormone (2,03±0,16), 17-oxiprogesteron [(1,0±0,08) ng/ml], testosterone [(1,13±0,07) ng/ml], androstenedione [(3,28±0,12) ng/ml], dehydroepiandrosterone sulfate [(3,11±0,26) ng/ml], that reflect dysfunctional activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian adrenal integrated system. **Conclusion.** Complex pathogenetic therapy of patients with hyperandrogenism and hyperprolactinemia reduces the levels of these hormones and increases the levels of estradiol [(79,03±1,56) ng/ml] free thyroxine [(1,9±0,03) ng/dl] and sex hormone binding globulin [(58,34±1,57) nmol/l].

Key words: hyperprolactinemia, hyperandrogenia, hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system, pituitary-thyroid system.

For reference: Akhundova NE. The status of hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system and functional activity of the thyroid gland in women with hyperandrogenism and hyperprolactinemia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 7—11. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).7-11.

Введение. Нейроэндокринная система имеет важное значение в функциональной деятельности организма и является незаменимой в регуляции как в репродуктивной функции женщины, так и в сохранении внутренней стабильности всего организма.

Установлено, что в большинстве случаев нарушение репродуктивной функции связано с гиперандрогенией (ГА), одним из основных клинических проявлений которой является гирсутизм, выражающийся в значительном увеличении количества терминальных волос и оволосение по мужскому типу. Частота гирсутизма в такой экономически развитой стране, как США, составляет 7% [1, 2, 3, 4, 5].

Установлено, что на диагностику и лечение гирсутизма ежегодно тратится 600 млн долларов. Одним из проявлений гирсутизма является гиперпролактинемия (ГП). Частота встречаемости ГП колеблется довольно в широких пределах [1, 6, 7].

Известно, что пролактин (Прл) с филогенетической точки зрения является одним из древних гормонов, выделяемых передней долей гипофиза. У животных, пресмыкающихся, птиц, млекопитающих определяется более 100 биологических воздействий пролактина.

Впервые пролактин был выделен из гипофиза овец группой ученых под руководством White в 1937 г. В 1970 г. Lewis et al. обнаружили этот гормон у человека. До этого времени предполагалось, что лактотропную функцию данного гормона выполняет гормон роста. В 1977 г. Shome & Parlow определили последовательность аминокислот в пролактине. В современных условиях установлено, что Прл является полипептидом, содержащим 198 аминокислот.

Пролактин по своему воздействию является идентичным гормоном роста и плацентарного лактогена. В современных условиях различают 4 изоформы пролактина с различным молекулярным весом:

- «малый» пролактин с молекулярной массой 22 кДж, обладающий высокой биологической активностью, высокой способностью соединяться с рецепторами пролактина, составляющей 50—90% Прл;
- «большой» пролактин с молекулярной массой 50 кДж, составляющий 5—25% от общего пролактина;
- «большой-большой» пролактин с молекулярной массой 100 кДж, составляющий 9—21% от общего пролактина;

- гликолизированный пролактин с молекулярной массой 25 кДж, имеющий высокую лактогенную активность и низкую иммунореактивность [8, 9].

Установлено, что синтез и выделение пролактина происходят в лактотропных клетках, составляющих 20% аденогипофиза. Выделение пролактина происходит при непосредственном участии гипоталамуса и носит импульсный характер. Синтез пролактина связан с циркадными биологическими ритмами [10].

Повышенное выделение пролактина (гиперпролактинемия) является одним из проявлений нейроэндокринных синдромов и возникает в основном вследствие гипоталамо-гипофизарных нарушений.

Наличие высокого уровня Прл в сыворотке крови у небеременных женщин является результатом наличия патологической ГП. По данным рабочей группы ВОЗ, ГП является результатом органических и функциональных нарушений гипоталамуса и гипофиза [10, 11].

В литературе описаны различные формы гиперпролактинемии.

1. Первичная (интракраниальная) ГП:
 - опухоли гипофиза (краниофарингиома, глиома, гранулема), гормонально-активные опухоли (пролактиннома), смешанные опухоли (аденома гипофиза, секретирующая пролактин и адренокортикотропный гормон);
 - травмы и повреждения ножки гипофиза вследствие перенесенных хирургических вмешательств, черепно-мозговые травмы, синдром «пустого» турецкого седла, объемные деструктивные и/или инфильтративные воспалительные процессы (менингит, энцефалит, туберкулез, сифилис, арахноидит, глиома);
 - хроническая внутречерепная гипертензия.
 2. Вторичная, висцеральная ГП:
 - эндокринопатия (первичный гипотиреоз, болезни надпочечниковой железы, болезнь Аддисона, болезнь Иценко — Кушинга, синдром Штейна — Левенталя, акромегалия);
 - нейрогенная ГП;
 - эктопический синтез пролактина.
 3. Функциональная ГП:
 - идиопатическая ГП как ответная реакция на стрессовое состояние [8, 9, 10].
- В редких случаях причинами ГП могут быть почечная недостаточность, бронхогенная карцинома, сопровождающаяся эктопической секрецией

пролактина, гипернефрома, наличие оперативных вмешательств в области грудной клетки и травмы.

ГП может наступить вследствие применения медикаментозных препаратов (ятрогенная ГП). К этим препаратам относятся оральные контрацептивы, препараты, влияющие на секрецию дофамина и обменные процессы, связанные с дофамином [11].

Установлено, что у больных ГП с высокой частотой отмечается галакторея, аменорея и бесплодие [8, 11].

Следует отметить, что при ГП наблюдается высокая частота ГА. В то же время этиопатогенетические особенности развития ГА у больных на фоне ГП изучены недостаточно. Отсутствуют научные исследования о состоянии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы и гормональной активности щитовидной железы у больных ГА на фоне ГП.

Исходя из актуальности настоящей проблемы определена **цель исследования** — изучить особенности изменения гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой и гипофизарно-тиреоидной систем у больных ГА на фоне ГП в репродуктивном периоде.

Материал и методы. Исходя из цели исследования, проведено проспективное исследование 68 женщин с ГА на фоне ГП, находящихся в репродуктивном периоде. У 27 (29,7%) определялась чистая форма ГП, у 41 (60,3%) — сочетанная форма ГП.

Из 27 больных с чистой формой ГП у 7 (25,9%) была диагностирована интрацеллюлярная микроаденома гипофиза, у 2 (7,4%) — синдром «пустого» турецкого седла, у 4 (14,8%) — симптоматическая медикаментозная ГП, у 14 (51,81%) — идиопатическая ГП. Причинами медикаментозной ГП были в основном антигипертензивные препараты, включая препараты блокаторов кальциевых каналов и прием метилдопа. Из 41 больной со смешанной формой ГП у 6 (14,63%) наблюдался первичный гипотиреоз, у 2 (4,9%) — гипертиреоз, у 2 (4,9%) — гипогонадотропный гипогонадизм, у 3 (7,3%) — гипергонадотропный гипогонадизм, у 12 (29,3%) — синдром поликистозных яичников (СПКЯ) с инсулинорезистентностью (ИР), у 7 (17%) — СПКЯ без ИР, у 2 (4,9%) — наличие опухолевидных образований яичников, у 7 (17%) — ожирение.

В проводимом исследовании ГА на фоне ГП наряду с определением в сыворотке крови уровня пролактина (Прл) измерялись уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреостимулирующего (ТСГ) гормонов, эстрогена (Э_1), эстрадиола (Э_2), общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$), 17-оксипрогестерона (17-ОП), дегидроэпандростерон сульфата (ДГЭА-С), свободного трийодтиронина ($T_{3 \text{ своб}}$), свободного тироксина ($T_{4 \text{ своб}}$), антимюллерового гормона (АМГ), глобулинсвязывающего полового гормона (ГСПГ).

Уровни Прл, ЛГ, ФСГ, ТСГ, $T_{\text{общ}}$, ДГЭА-С, $T_{3 \text{ своб}}$, $T_{4 \text{ своб}}$, Э_2 определялись хемилюминесцентным методом на приборе «Abbot architect-i 1000» (ARC-i 1000) производства США abbot-architekt-реактивами в полном автоматическом режиме.

Показатели АМГ и ГСПГ определялись Cobas-реактивами иммуноферментным методом аппарата «Assay» производства Германии.

Ан, 17-ОП и Э_1 измерялись с Novoti-реактивами на том же аппарате иммуноферментным методом.

Для определения уровня пролактина использовались клинические рекомендации Всемирного эндокринологического общества (GRADE – Grading of Recommendations, Assesment, Development, Evaluation). Физиологическим параметром уровня Прл являлся показатель 25 нг/мл. Все исследования проводились в лаборатории клиники «Bioloji Təbabət» (Азербайджан). Для сравнения полученных результатов использовались физиологические параметры гормонов данной лаборатории. Данные, полученные в результате проведенного исследования, были подвергнуты статистической обработке с использованием вариационного корреляционного дисперсного анализа. При этом определялись средние значения полученных результатов — среднеквадратических отклонений, стандартных ошибок (Se) с определением минимальных (*min*) и максимальных (*max*) значений. Результаты сравнивались с табличным значением Т-критерия Уилкоксона, определялась статистическая достоверность различий между сравниваемыми показателями. При сравнении $n=68$ был применен непараметрический ранговый U-критерий Уилкоксона (Манна — Уитни). Статистическая обработка проводилась с применением компьютерных программ «Statgraph», предназначенных для параметрических и непараметрических методов расчета средних значений. Различия средних значений считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования было установлено, что средний возраст больных ГА на фоне ГП составил ($29 \pm 0,82$) года — 19—44 года. Средний возраст наступления менархе был ($14,34 \pm 0,21$) года — 11—18 лет. Изучение особенностей менструальной функции позволили установить, что у 32 (47,1%) больных отмечался регулярный, у 36 (52,9%) нерегулярный менструальный цикл. Из 32 женщин, имеющих регулярный менструальный цикл, у 27 (84,4%) отмечались различные нарушения менструации и менструального цикла: у 20 (62,5%) — олигоменорея, у 4 (12,5%) — опсоменорея, у 3 (9,4%) — вторичная аменорея.

В результате проведенного исследования было установлено, что у обследуемых больных нарушение менструальной функции отмечалось после ($9,48 \pm 0,98$) года — после 1—21 года с периода наступления менархе, у 5 (15,6%) больных ГП отмечалась на фоне нормальной менструальной функции. При этом длительность менструального цикла составила ($44,0 \pm 0,99$) дня — 28—61 день, длительность менструации была в пределах ($4,15 \pm 0,12$) дня — 2—7 дней.

В результате проведенного исследования было установлено, что проявлениями гиперандрогении явилось наличие андрогензависимой дерматопатии, проявляющейся у 68 (100%) больных гирсутизмом. При этом у 40 (58,82%) гирсутизм сочетался с себореей, у 20 (29,41%) — с акне, у 12 (17,6%) — с

алопецией. Было установлено, что средний возраст диагностики избыточного оволосения определялся в (20,96±1,1) года и колебался в пределах 12—38 лет. У 30 (44,1%) больных мужской тип оволосения отличался с периода наступления менархе. При этом у данного контингента больных возраст наступления менархе составил (14,89±0,35) года — 12—18 лет.

При проведении настоящего исследования было установлено, что у больных ГА на фоне ГП гирсутное число составило (15,76±0,35) балла (11—24), гормональное число — (12,93±0,29) балла, индифферентное число — (-2,77±0,12) балла. Обследование больных позволило определить, что у 56 (82,35%) был легкий гирсутизм, у 12 (17,65%) — гирсутизм средней тяжести.

Таким образом, у 60,3% больных отмечалась сочетанная форма, у 39,7% — чистая форма ГП. Среди обследованных больных с чистой формой ГП у 51,81% была идиопатическая форма ГП, у 25,9% — интрацеллюлярная микроаденома гипофиза, у 14,81% — симптоматическая медикаментозная ГП, у 7,4% — синдром «пустого» турецкого седла.

При смешанной форме ГП у 29,3% отмечался СПКЯ с ИР, у 17% — СПКЯ без ИР, у 17% — ожирение, у 14,63% — первичный гипотиреоз, у 7,3% — гипергонадотропный гипогонадизм, у 4,9% — гипотиреоз, у 4,9% — гипогонадотропный гипогонадизм, у 4,9% — наличие опухолевидных образований яичников.

У всех больных ГП ГА проявлялась гирсутизмом. У 58,82% он сочетался с себореей, у 29,41% — с акне, у 17,6% — с алопецией.

Патогенетическая терапия ГА на фоне ГП включала при чистой форме ГП назначение агониста D₂-дофамин-рецепторов каберголина (достинекса). У 13 (48,15%) больных лечение достинексом проводилось в дозе 0,5—1,0 мг в нед, у 14 (51,85%) — комбинированным назначением достинекса и антигомотоксических препаратов. При ГП неопухолевого генеза достинекс назначался в течение 6—8 мес, при микроаденоме — в течение 12 мес. Из антигомотоксических препаратов применялись препараты фирмы «Heel» (Германия) *Ovarium kompositum* и *Hormeel-S*. Эти препараты назначались по 1 ампуле через каждые 3 дня внутримышечно в течение 30 дней.

При сочетании ГП с эндокринологическими заболеваниями проводилась традиционная терапия данного заболевания. На фоне лечения определялся уровень пролактина. При отсутствии снижения уровня пролактина на фоне основного эндокринологического заболевания назначался достинекс в дозе 0,5 мг в нед. Лечение сочетанной формы ГП у 20 (48,78%) больных проводилось традиционным способом, у 21 (51,22%) больного к лечению основного заболевания дополнялись препараты *Ovarium kompositum* + *Hormeel S* по вышеуказанной схеме.

Учитывая высокую частоту больных ГП на фоне СПКЯ и инсулинорезистентности (29,3%), патогенетическая терапия у этих больных проводилась поэтапно. На первом этапе у этих больных для снижения веса назначалась диета в течение 3—6 мес и повышенная физическая активность. В последующем под контролем показателей углевод-

ного обмена: уровня глюкозы и инсулина в крови натощак и после орального глюкозотолерантного теста назначался метформин (глюкофаж, сиофор) в дозе 500—2500 мг в зависимости от выраженности инсулинорезистентности.

На втором этапе при сохранении высокого уровня пролактина у больных с СПКЯ и инсулинорезистентности назначался достинекс в течение 3—4 мес. При необходимости стимуляцию овуляции у данного контингента больных проводили на фоне нормальных показателей пролактина.

У больных с СПКЯ без инсулинорезистентности патогенетическая терапия на первом этапе проводилась комбинированными оральными контрацептивными препаратами в течение 3—6 мес до снижения уровня андрогенов. Наличие ГП у этих больных был основанием назначения достинекса и препаратов фирмы «Heel» *Ovarium kompositum* и *Hormeel-S*.

При проведении настоящего исследования у больных ГА на фоне ГП проводилось исследование уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой и гипофизарно-тиреоидной систем до и после патогенетической терапии. Результаты исследования гормонов представлены в таблице.

Показатели гормонов у больных ГА на фоне ГП до и после комплексной патогенетической терапии (M±Se)

Гормоны	До проводимой комплексной патогенетической терапии	После проводимой комплексной патогенетической терапии	p
ФСГ, мМЕ/мл	6,55±0,37 (2,9—20) →	6,34±0,17 (4—11,29)	>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	12,37±0,89 (1,85—29) ↑	8,83±0,4 (3,1—17)	<0,05
ЛГ/ФСГ	2,03±0,16 (0,41—5,15) ↑	1,41±0,06 (0,47—2,54)	<0,05
Прл, нг/мл	30,67±1,54 (18,89—72,3) ↑	12,46±0,5 (2—23,54)	<0,05
ТСГ, мМЕ/мл	2,75±0,23 (0,1—9,5) →	2,13±0,09 (0,88—3,6)	>0,05
Э ₂ , нг/мл	69,65±0,03 (24—160) →	79,03±1,56 (50—114)	<0,05
Э ₁ , нг/мл	119,38±1,68 (56,6—199) →	90,99±0,65 (56,6—194)	<0,05
17-ОП, нг/мл	1,0±0,08 (0,34—4) ↑	0,67±0,01 (0,37—1,0)	<0,05
Т общий, нг/мл	1,13±0,07 (0,08—3,1) ↑	0,65±0,02 (0,08—1,1)	<0,05
Кортизол, нг/мл	124,25±2,85 (67—180) →	122,72±2,81 (67—180)	>0,05
Ан, нг/мл	3,28±0,12 (1,9—5,8) ↑	2,51±0,05 (0,9—3,4)	<0,05
ДГЭА-С, пг/мл	3,11±0,26 (0,9—11,5) ↑	1,85±0,08 (0,9—3,4)	<0,05
АМГ, нг/мл	6,33±0,39 (0,9—12) →	6,04±0,31 (10,8—9,8)	>0,05
Т ₃ свобод, пг/мл	2,17±0,1 (0,4—4,5) →	2,31±0,07 (0,4—4,4)	>0,05
Т ₄ свобод, нг/дл	1,1±0,06 (0,5—3,1) →	1,9±0,03 (0,5—1,9)	<0,05
ГСПГ, нмол/л	39,91±1,47 (13,6—81,1) →	58,34±1,57 (31—85)	<0,05

Как видно из таблицы, у больных ГА на фоне ГП до проводимой комплексной патогенетической терапии отмечается высокий уровень ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, 17-ОП, $T_{\text{общ}}$, Ан, ДГЭА-С. При этом уровень Прл у этих больных составил $(30,67 \pm 1,54)$ нг/мл. После проведенной комплексной патогенетической терапии отмечалась статистически достоверное снижение уровня этих гормонов и повышение уровня Θ_2 , $T_{4 \text{ своб}}$, ГПСГ ($p < 0,05$). Следует отметить, что показатели ФСГ, ТСГ, К, АМГ, $T_{3 \text{ своб}}$ практически не менялись ($p > 0,05$).

Выводы. У больных ГА на фоне ГП отмечается достоверное увеличение ЛГ ($12,37 \pm 0,89$) мМЕ/мл, соотношение ЛГ/ФСГ ($2,03 \pm 0,16$), 17-ОП ($1,0 \pm 0,08$) нг/мл, $T_{\text{общ}}$ ($1,13 \pm 0,07$) нг/мл, Ан ($3,28 \pm 0,12$) нг/мл, ДГЭА-С ($3,11 \pm 0,26$) пг/мл, что отражает нарушение в гипоталамо-гипофизарно-надпочечников-яичниковой системе. Проводимая патогенетическая терапия снижает показатели исследуемых гормонов до уровня физиологических колебаний.

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, дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bode D. Hirsutism in Women / D. Bode // Am. Fam. Physician. — 2012. — Vol. 85, № 4. — P.373—380.
2. Blume-Peytavi U. Skin Academy. European Consensus on the evaluation of women presenting with excessive hair growth / U. Blume-Peytavi, S. Atkin, J. Shapiro // Eur. J. Dermatol. — 2009. — Vol. 19, № 6. — P.597—602.
3. Koulouri O. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women / O. Koulouri, G.S. Conway // Clin. Endocrinol. — 2008. — Vol. 68, № 5. — P.800—805.
4. Martin K.A. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline / K.A. Martin, R.J. Chang, D.A. Ehrmann // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, № 4. — P.1105—1120.
5. Visual scoring hirsutism / B.O. Yildiz, S. Bolour, K. Woods [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2010. — Vol. 16, № 1. — P.51—64.
6. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism / S. Karrer-Voegeli, F. Rey, M.J. Raymond [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2009. — Vol. 88, № 1. — P.32—45.
7. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne / J. Brown, C. Farquhar,

O. Lee, R. Thoomath // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — № 2. — P.121—135.

8. A systematic review on the efficacy of herbal medicines in the management of human drug-induced hyperprolactinemia; potential sources for the development of novel drugs / S. Hasani-Ranjbar, H. Vahidi, S. Taslimi [et al.] // Int. J. of Pharmacology. — 2010. — № 6. — P.691—695.
9. Xianbin L. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled // L. Xianbin, T. Yilang, W. Chuanyue // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 8. — P.701—709.
10. Agarwal M. Hyperprolactinemia with normal serum prolactin: Its clinical significance / M. Agarwal, A. Das, S.S. Singh // J. Hum. Reprod. Sci. — 2010. — Vol. 3, № 2. — P.111—112.
11. Литвак, Е.О. Современные подходы к лечению синдрома гиперпролактинемии / Е.О. Литвак // Эндокринология. — 2012. — № 3-1. — С.5—12.

REFERENCES

1. Bode D. Hirsutism in Women. Am Fam Physician. 2012; 85 (4): 373-380.
2. Blume-Peytavi U, Atkin S, Shapiro J. Skin Academy; European Consensus on the evaluation of women presenting with excessive hair growth. Eur J Dermatol. 2009; 19 (6): 597-602.
3. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. Clin Endocrinol. 2008; 68 (5): 800-805.
4. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93 (4): 1105-1120.
5. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visual scoring hirsutism. Hum Reprod Update. 2010; 16 (1): 51-64.
6. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. Medicine (Baltimore). 2009; 88 (1): 32-45.
7. Brown J, Farquhar C, Lee O, Thoomath R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 2: 121-135.
8. Hasani-Ranjbar S, Vahidi H, Taslimi S, Karimi N, Larijani B. A systematic review on the efficacy of herbal medicines in the management of human drug-induced hyperprolactinemia; potential sources for the development of novel drugs. Int J of Pharmacology. 2010; 6: 691-695.
9. Xianbin L, Yilang T, Chuanyue W. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled. PLoS One. 2013; 8 (8): 70179.
10. Agarwal M, Das A, Singh SS. Hyperprolactinemia with normal serum prolactin: Its clinical significance. J Hum Reprod Sci. 2010; 3 (2): 111-112.
11. Litvak EO. Sovremennye podhody k lecheniju sindroma giperprolaktinemii [Modern approaches to the treatment of the syndrome of hyperprolactinemia]. Jendokrinologija [Endocrinology]. 2012; 3 (1): 5-12.

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ СРЕДСТВАМ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

БАТУРИН ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: prof.baturin@gmail.com

БОЛАТЧИЕВ АЛЬБЕРТ ДОБАЕВИЧ, аспирант кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: bolatalbert@gmail.com

ЗИНЧЕНКО ОЛЕГ ВАСИЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: regionar2008@yandex.ru

БАТУРИНА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: nimdark@mail.ru

КУНИЦА ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА, врач-бактериолог ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Россия, 355042, Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 50/2, e-mail: kynavi@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить изменение состава микроорганизмов при синдроме диабетической стопы и оценить изменение их чувствительности к антибактериальным препаратам за последние 10 лет. **Материал и методы.** Обследовали больных с диагнозом «сахарный диабет II типа, осложненный синдромом диабетической стопы». При обследовании больных из очага язвенно-некротического поражения на стопе проводился забор биологического материала с последующим бактериологическим исследованием. Обследовано 55 больных в 2006 г. и 748 больных в 2016 г. **Результаты и их обсуждение.** В 2006 г. в составе микроорганизмов, выделяемых из раны, преобладали *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus spp.* В 2016 г. по-прежнему доминировали *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus spp.*, однако были обнаружены *Enterococcus spp.* (18,9% от числа грамположительных микроорганизмов), а также *P. aeruginosa* (11,5% от общего количества выделенных грамотрицательных бактерий). В 2006 г. доля *S. aureus*, резистентного к метициллину (MRSA), составила 31%. Устойчивость *Enterobacteriaceae spp.* к цефалоспорином третьего поколения (цефотаксим) составляла 37%, а к имипенему/меропенему — 7%. В 2016 г. доля MRSA составляла 42,5%. В 2016 г. выявлялась высокая резистентность *Enterobacteriaceae spp.* к цефалоспорином третьего поколения (к цефотаксиму — 63,5% и к имипенему/меропенему — 43,5%). **Выводы.** За прошедшие 10 лет у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы наметилась отчетливая тенденция нарастания доли MRSA. Среди грамотрицательных микроорганизмов существенно возросло количество *Enterobacteriaceae spp.* — продуцентов β-лактамаз расширенного спектра действия, в том числе микроорганизмов, резистентных к карбапенемам.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, резистентность, антибиотикочувствительность, сахарный диабет, MRSA.

Для ссылки: Изменение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам у больных с синдромом диабетической стопы за последние 10 лет / В.А. Батури, А.Д. Болатчиев, О.В. Зинченко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.12—15. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).12-15.

CHANGE IN MICROORGANISM SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME OVER THE PAST 10 YEARS

BATURIN VLADIMIR A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of clinical pharmacology of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: prof.baturin@gmail.com

BOLATCHIEV ALBERT D., postgraduate student of the Department of clinical pharmacology of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: bolatalbert@gmail.com

ZINCHENKO OLEG V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of anesthesiology, resuscitation and emergency of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: regionar2008@yandex.ru

BATURINA MARIA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of clinical pharmacology of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: nimdark@mail.ru

KUNITSINA ELENA A., bacteriologist of Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russia, 355042, Stavropol, 50 let VLKSM str., 50/2, e-mail: kynavi@mail.ru

Abstract. Aim. The changes in constitution of microorganisms in diabetic foot syndrome have been studied. The difference in their sensitivity to antibacterial drugs over the past 10 years has been assessed. **Material and methods.** The study was performed on patients with diagnosis: «Type 2 diabetes complicated with diabetic foot syndrome».

Biological material was sampled from ulcerative necrotic lesions on the feet when examining patients followed by bacteriological study. 55 patients were examined in 2006 and 748 patients — in 2016. **Results and discussion.** In 2006 the microorganisms isolated from the wound were dominated by *Enterobacteriaceae spp.* and *Staphylococcus spp.* In 2016 it was still dominated by *Enterobacteriaceae spp.* and *Staphylococcus spp.* However, there were found *Enterococcus spp.* (18,9% from the number of gram-positive microorganisms) as well as *P. aeruginosa* (11,5% from the total number of isolated gram-negative bacteria). In 2006 the proportion of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was 31%. Resistance of *Enterobacteriaceae spp.* To the 3rd-generation of cephalosporin (cefotaxime) was 37%, and to imipenem/meropenem was 7%. In 2016 the proportion of MRSA was 42,5%. In 2016 a high resistance of *Enterobacteriaceae spp.* To the 3rd-generation of cephalosporin (cefotaxime — 63,5% and imipenem/meropenem — 43,5% was revealed). **Conclusion.** Over the past 10 years there has been a clear tendency of increase in proportion of MRSA in diabetic patients with diabetic foot syndrome. The number of *Enterobacteriaceae spp.*, which is producer of extended-spectrum beta-lactamases, including microorganisms resistant to carbapenems, has increased significantly among gram-negative microorganisms.

Key words: diabetic foot syndrome, resistance, antibiotic sensitivity, diabetes mellitus, MRSA.

For reference: Baturin VA, Bolatchiev AD, Zinchenko OV, Baturina MV, Kunicina EA. Change in microorganism sensitivity to antibacterial agents in patients with diabetic foot syndrome over the past 10 years. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 12—15. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(5).12-15.

Введение. В настоящее время сахарный диабет является серьезной социально значимой проблемой, распространенность которой стремительно увеличивается. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), 382 млн человек в мире страдают данным заболеванием, причем прогнозируется, что к 2035 г. эта цифра достигнет 592 млн [1]. Вместе с растущей долей диабетических больных увеличивается и распространенность осложнений сахарного диабета, в том числе и синдрома диабетической стопы. У лиц с диагнозом «сахарный диабет» пожизненный риск развития инфекций стоп составляет 25%. Среди диабетических больных развитие данного осложнения является наиболее частой причиной госпитализаций [2]. По данным статистики, у лиц, страдающих сахарным диабетом II типа, потребность в проведении ампутаций нижних конечностей выше в 30—40 раз по сравнению с лицами без диабета. При этом уровень пятилетней смертности после проведения ампутации составляет 39—68% [3].

Для терапии язвенно-некротических поражений у больных сахарным диабетом масштабно применяются различные антибактериальные препараты и их комбинации. Очевидно, что для рационального применения противомикробных средств и эмпирического назначения стартовой антибиотикотерапии необходимо учитывать, что за последние десятилетия отмечается повсеместный и стремительный рост устойчивости микробов к противомикробным препаратам. Анализ многолетней динамики формирования резистентности микроорганизмов позволяет проследить тенденции этого процесса [4, 5, 6].

Цель исследования — изучить изменение состава микроорганизмов при синдроме диабетической стопы в 2006 и 2016 гг. и оценить изменение их чувствительности к антибактериальным препаратам за последние 10 лет.

Материал и методы. Исследование проводилось в 2006 г. (55 пациентов) и 2016 г. (748 пациентов). В исследовании принимали участие пациенты с диагнозом «сахарный диабет II типа, осложненный синдромом диабетической стопы».

В ходе исследования для оценки структуры микрофлоры в очаге язвенно-некротического поражения на стопе проводилась бактериологическая диагностика в соответствии с принятыми методическими рекомендациями [7, 8]. Проводилось выделение микрофлоры раневого отделяемого и ее чувствительность к широкому кругу антибиотиков. Для оценки чувствительности микрофлоры раневого отделяемого к антибактериальным препаратам использовался стандартизированный диско-диффузионный метод. Полученные данные подвергались сравнительному анализу.

Результаты и их обсуждение

Сравнение состава микроорганизмов, выделенных у пациентов с синдромом диабетической стопы в 2006 и 2016 гг.

В 2006 г. от 55 больных было выделено 85 различных штаммов микроорганизмов. В монокультуре в 52,9% случаев была обнаружена грамположительная флора, а в 48,1% случаев — грамотрицательная. Среди грамположительных бактерий наиболее часто встречался *Staphylococcus spp.* — 42,6% случаев, а среди грамотрицательных преобладали штаммы *Enterobacteriaceae spp.* — 48,1%. Заметно реже выделялись стрептококки (*Streptococcus spp.*), синегнойная палочка (*P. aeruginosa*) и другие микроорганизмы. При этом *P. aeruginosa* была выделена исключительно как компонент микробных ассоциаций. Ассоциации микроорганизмов в очаге язвенно-некротического поражения включали два и более видов микроорганизмов. Наиболее часто в ассоциациях встречались *Staphylococcus spp.* с *Enterobacteriaceae spp.* — 43,54%; *Streptococcus spp.* с *Enterobacteriaceae spp.* — 29,3%.

В 2016 г. было обследовано 748 пациентов, у которых был выделен 851 штамм бактерий, из которых в монокультуре грамположительные микроорганизмы составили 59,8%, а грамотрицательные — 38,1%. Среди грамположительных бактерий в монокультуре чаще всего выявляли *S. aureus* — 36,9% и *Enterococcus spp.* — 18,9%. Состав грамотрицательных бактерий был представлен в основном *Enterobacteriaceae spp.* — 22,6%.

Кроме того, в монокультуре в 11,5% случаев была выделена синегнойная палочка (*P. aeruginosa*). В ассоциациях наиболее часто встречались следующие комбинации: *E. faecalis* с *Enterobacteriaceae* — 33,5%; *S. aureus* с *E. faecalis* — 23,1%; *S. aureus* с *Enterobacteriaceae* — 17,9%.

Следует отметить, что видовой состав грамотрицательных микроорганизмов (312 штаммов — 100%) был представлен следующим образом: *Enterobacteriaceae spp.* — 68,6%, среди которых *E. coli* — 27,2%, *Proteus spp.* — 20,2%, *Enterobacter aerogenes* — 11,9%, *Klebsiella spp.* — 7,4%. Также среди грамотрицательных микроорганизмов в 25% случаев была выделена *P. aeruginosa* (что составляет 11,5% выделенных микробов в монокультуре) и в 6,4% случаев — *Acinetobacter baumannii*.

Изменение резистентности микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого у пациентов с синдромом диабетической стопы в 2006 и 2016 гг.

В исследовании 2006 г. устойчивость *S. aureus* к оксациллину (MRSA) и, естественно, к другим β-лактамам составила 31%. При этом ванкомицин был эффективен в отношении 100% штаммов *S. aureus*. *Enterobacteriaceae spp.* имели высокий уровень резистентности к аминопенициллинам (81%), к первому поколению цефалоспоринов (69,2%). Резистентность к цефалоспорином третьего поколения (цефотаксим) составила 37%. Низкий уровень устойчивости отмечался к цефепиму — 7%, имипенему/меропенему — 7%. Активность аминогликозидов различалась. К гентамицину было резистентно 74% штаммов, а к амикацину — 25%. Крайне высокой была устойчивость к хлорамфениколу — 92%. Довольно высоким был уровень резистентности к представителю фторхинолонов — ципрофлоксацину — 33%.

Следует обратить внимание на резистентность *P. aeruginosae*, учитывая высокий потенциал формирования антибиотикорезистентности у этого микроорганизма. В 2006 г. штаммы *P. aeruginosae*, выделенные из некротического очага у больных с синдромом диабетической стопы, были устойчивы к карбапенемам (имипенем/меропенем) всего в 4% случаев. Высокой эффективностью характеризовались цефалоспорины III—IV поколения: цефоперазон — 12% резистентных штаммов *P. aeruginosae*, цефтазидим — 4%, цефепим — 9%. К аминогликозидам резистентность составляла для гентамицина — 68%, для амикацина — 9%. К ципрофлоксацину было выделено 24% устойчивых штаммов.

Через 10 лет (в 2016 г.) картина антибиотикорезистентности претерпела значительные изменения. Резистентность *S. aureus* к оксациллину (MRSA) и другим β-лактамам составила 42,5%. При этом эффективность ванкомицина по-прежнему составляет 100%. По отношению к *Enterococcus spp.* наиболее активными были ванкомицин — 100%

чувствительных штаммов и ампициллин — 94,4% чувствительных штаммов. При этом устойчивость к рифампицину составила 18,7%, имипенему/меропенему — 36,7%.

Энтеробактерии, как и 10 лет назад, имели высокий уровень резистентности к β-лактамам антибиотикам. Устойчивость *E. coli* к ампициллину составляла 74,1%. Даже амоксицилин/клавуланат был эффективен только в отношении 48,2% штаммов. Высокий уровень резистентности был к цефотаксиму — 63,5%, цефоперазону — 52,9%, цефтазидиму — 60%. Особенно ярко прослеживалось нарастание резистентности к цефепиму — до 60%. Высокорезультативные 10 лет назад карбапенемы утратили свою былую эффективность. Обнаружено 43,5% штаммов *E. coli*, резистентных к имипенему/меропенему. Практически единственный антибиотик цефоперазон/сульбактам эффективно подавлял *E. coli*, устойчивость к нему составила всего 3,5%. Резистентность к гентамицину составила 56,5%, к амикацину — 24,7%. Еще больше увеличилась резистентность к ципрофлоксацину — до 51,8%.

Серьезную клиническую проблему в 2016 г. стала представлять антибиотикорезистентность *Klebsiella spp.* Устойчивость выделенных штаммов *Klebsiella spp.* к имипенему/меропенему достигла 65,5%. Устойчивость к цефалоспорином III поколения превысила критические значения: цефоперазон — 87%, цефтазидим — 87%, цефепим — 91,3%. Только к одному антибиотику цефоперазону/сульбактаму резистентность была минимальной — 8,7%. К амикацину были устойчивы 43,5% штаммов *Klebsiella spp.*, к ципрофлоксацину — 52%.

Ранее редко выделявшийся протей приобрел клиническую значимость, особенно в сочетании с другими микроорганизмами. Устойчивость *Proteus spp.* к ампициллину составила 90,5%. Высокий уровень резистентности отмечался к цефотаксиму — 84,1%, цефоперазону — 47,6%, цефтазидиму — 60,3%. Важно отметить выраженное увеличение резистентности к цефепиму до 74,6%. Резистентность к цефоперазону/сульбактаму составила 4,8%, имипенему/меропенему — 25,4%. Аминогликозидные антибиотики были малоэффективны: резистентность к гентамицину составила 54%, к амикацину — 42,9%. Обращала внимание низкая эффективность ципрофлоксацина, к нему устойчивы были 47,6% штаммов *Proteus spp.*

Еще один представитель энтеробактерий в последние годы стал все чаще выделяться из язвенно-некротических очагов у больных сахарным диабетом — *E. aerogenes*. Антибиотикорезистентность *E. aerogenes* выглядела следующим образом: ампициллин — 91,9%, цефотаксим — 62,2%, цефтазидим — 56,8%, цефоперазон — 54,1%, цефепим — 51,4%, цефоперазон/сульбактам — 2,7%. Довольно высокий уровень устойчивости был выявлен к имипенему/меропенему — 45,9%. Резистентность к гентамицину составила 37,8%,

к амикацину — 24,3%, к ципрофлоксацину — 40,5%,

Антибиотикорезистентность *P. aeruginosae* существенно изменилась за 10 лет. Особенно заметно увеличилась резистентность к цефалоспорином. Так, к цефоперазону выделено 51,3% устойчивых штаммов *P. aeruginosae*, к цефтазидиму — 56,4%, к цефепиму — 50%. Снизилась эффективность карбапенемов. В 37,2% случаев определялась неэффективность имипенема/меропенема. В 3 раза возросла устойчивость к амикацину — до 27%. Резистентность к ципрофлоксацину достигла 47,4%. Высокую эффективность сохранял цефоперазон/сульбактам. Было выделено всего 1,3% штаммов *P. aeruginosae*, устойчивых к этому антибиотику.

В 2016 г. стали выделять из гнойно-некротических очагов *A. baumannii*. Вызывает беспокойство довольно высокая резистентность этого микроорганизма к антибиотикам. Так, к цефоперазону/сульбактаму были устойчивы 25% штаммов, к имипенему/меропенему — 40%, ципрофлоксацину — 60%. К гентамицину были устойчивы 25%, к амикацину — 15% штаммов *A. baumannii*.

Выводы:

1. В структуре возбудителей при синдроме диабетической стопы преобладают *Enterobacteriaceae spp.* и *Staphylococcus spp.*, причем за последние 10 лет увеличилась доля MRSA.

2. Кроме того, за 10 лет увеличилась доля *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae spp.*, включая *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *E. aerogenes*.

3. Значительно снизилась чувствительность микроорганизмов к цефалоспорином и карбапенемам за счет увеличения доли микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия и, вероятно, карбапенемазы.

4. Стали выделяться штаммы *A. baumannii*, имеющие слабую чувствительность к цефалоспорином и карбапенемам.

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. IDF Diabetes Atlas Group Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013 / IDF Diabetes Atlas Group // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2015. — Vol. 109(3). — P.461—465.
2. Park, T.H. Management of diabetic foot: Brief synopsis for busy orthopedist / T.H. Park, A. Anand // *J. Clin. Orthop. trauma.* — 2015. — Vol. 6(1). — P.24—29.

3. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 / L. Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 103(2). — P.137—149.
4. Бюллетень антибиотикорезистентности респираторных патогенов в ОИТАР г. Ставрополя / В.А. Батурич, Е.В. Щетинин, И.Ф. Демиденко [и др.]. — Ставрополь: СтГМУ, 2014. — 24 с.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
6. Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей / под ред. С.В. Яковлева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра, 2015. — 1040 с.
7. Зубков, М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований / М.Н. Зубков // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2004. — № 2. — С.143—154.
8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (методические указания МУК 4.2.1890-04) / Н.А. Семин, С.В. Сидоренко, С.П. Резван [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2004. — № 4. — С.306—357.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas Group. IDF Diabetes Atlas Group Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 109 (3): 461–465.
2. Park TH, Anand A. Management of diabetic foot: Brief synopsis for busy orthopedist. *J Clin Orthop trauma.* 2015; 6 (1): 24–29.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103 (2): 137–149.
4. Baturin VA, Shchetinin YeV, Demidenko IF, Korableva OA. Byulleten antibiotikorezistentnosti respiratornykh patogenov v OITAR goroda Stavropolya [Bulletin of antibiotic resistance of respiratory pathogens in the Stavropol City Hospital's Intensive Care Department]. *Stavropol: StGMU.* 2014; 24 p.
5. Strachunskogo LS, Belousov YuB, Kozlov SN ed. *Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii [Practical guidance on anti-infectious chemotherapy].* Smolensk: MAKMAKh. 2007; 464 p.
6. Yakovleva SV ed. *Ratsionalnaya antimikrobnaya terapiya [Rational antimicrobial therapy: a guide for practicing doctors].* Moskva [Moscow]: Litterra. 2015. 1040 p.
7. Zubkov MN. Sbor, transportirovka biologicheskogo materiala i traktovka rezul'tatov mikrobiologicheskikh issledovaniy [Collection, transportation of biological material and interpretation of the results of microbiological studies]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy].* 2004; 2: 143-154.
8. Semin NA, Sidorenko SV, Rezvan SP et al, ed. *Opreделение chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam (Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.1890-04) [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs (Methodological guidelines MUK 4.2.1890-04)].* *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy].* 2004; 4: 306-357.

СЛУЧАИ НЕТИПИЧНОГО СИЛИКОЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

БЕРХЕЕВА ЗУХРА МИНДИЯРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры профилактической медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: kgmu_profpat@mail.ru

ПУГАЧЕВА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА, врач Республиканского центра профпатологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Россия, 420036, Казань, ул. Лечебная, 7, e-mail: olya.ar2011@mail.ru

САФИНА КАДРИЯ РАВИЛОВНА, зав. Республиканским центром профпатологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Россия, 420036, Казань, ул. Лечебная, 7, e-mail: kadriya-safina@mail.ru

Реферат. В структуре профессиональных заболеваний органов дыхания на протяжении многих лет ведущее место занимают пневмокониозы. В последние годы у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, наблюдается легочная патология, не укладывающаяся клинически и рентгенологически в типичную картину силикоза. **Цель** — описание случаев силикоза у работников, занятых пескоструйной очисткой изделий из стекла. **Материал и методы.** Проведен анализ профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан по данным регистра Республиканского центра профпатологии за 2012—2016 гг. Проанализировано 1 135 случаев профессиональных заболеваний. **Результаты и их обсуждение.** В структуре профессиональных заболеваний респираторная патология занимает второе ранговое место на протяжении многих лет, опережая показатели Российской Федерации на 4—11,9%. Основными профессиональными заболеваниями респираторной системы являются хронические бронхиты и пневмокониозы. Наблюдается постепенное уменьшение удельного веса пневмокониозов и увеличение распространенности хронических бронхитов. В статье приведены выписки из историй болезни пациентов с силикозом. **Выводы.** Анализ представленных случаев заболевания силикозом операторов, занятых пескоструйной очисткой стекла, свидетельствует о поздней диагностике данного профессионального заболевания, что, безусловно, связано с отсутствием регламентированных рентгенологических обследований на периодических медицинских осмотрах. Приведенные наблюдения свидетельствуют об изменении реакции респираторной системы работников на воздействие промышленных аэрозолей. Клинические проявления легочной патологии развились при небольшом стаже работы с кварцсодержащей пылью (около 4 лет), рентгенологические изменения характеризовались выраженным диффузным пневмофиброзом, полиморфизмом узелковых и интерстициальных теней.

Ключевые слова: профессиональные заболевания органов дыхания, пневмокониоз, силикоз.

Для ссылки: Берхеева, З.М. Случаи нетипичного силикоза в клинической практике / З.М. Берхеева, О.А. Пугачева, К.Р. Сафина // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.16—22. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).16-22.

ATYPICAL CASES OF SILICOSIS IN CLINICAL PRACTICE

BERKHEEVA ZUKHRA M., C. Med. Sci., associate professor of the Department of preventative medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: kgmu_profpat@mail.ru

PUGACHEVA OLGA A., physician of Republican Occupational Pathology Center, Russia, 420036, Kazan, Lechebnaya str., 7, e-mail: olya.ar2011@mail.ru

SAFINA KADRIYA R., Head of Republican Occupational Pathology Center, Russia, 420036, Kazan, Lechebnaya str., 7, e-mail: kadriya-safina@mail.ru

Abstract. For many years the leading place in the structure of occupational diseases of respiratory organs has been occupied by pneumoconiosis. The well-known type of the disease caused by the effects of quartz dust is silicosis. In recent years, pulmonary disorders seen in workers exposed to industrial aerosols clinically and radiologically maintained as typical picture of silicosis. **Aim.** The cases of silicosis among sandblast cleaners of glass products have been described. **Material and methods.** Analysis of the structure of occupational diseases in the Republic of Tatarstan according to the register of the Republican Center of occupational pathology for 2012--2016 years has been performed. 1 135 cases of occupational diseases have been studied. **Results and discussion.** Respiratory disorders have been ranked 2nd in the structure of occupational diseases for many years, exceeding the prevalence in Russia by 11,9%. The main diseases of respiratory system are chronic bronchitis and pneumoconiosis. There has been a gradual decrease in proportion of pneumoconiosis and an increase in the incidence of chronic bronchitis. The article contains extracts from the case reports of patients with silicosis. **Conclusion.** Analysis of the incidence of silicosis in sandblasting glass cleaners reveals late diagnosis of the disease, which is related to the lack of x-ray screening on periodic health examinations. Given observations indicate changes in respiratory system of the workers due to the impact of industrial aerosols. Clinical manifestations of pulmonary disease develop within a short work experience with quartz dust (about 4 years). Radiological changes were characterized by diffuse lung fibrosis and polymorphism of nodular and interstitial shadows. **Key words:** occupational respiratory diseases, pneumoconiosis, silicosis.

For reference: Berheeva ZM, Pugacheva OA, Safina KR. Atypical cases of silicosis in clinical practice. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 16—22. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).16-22.

Введение. В структуре профессиональных заболеваний органов дыхания (ПЗ ОД) на протяжении многих лет ведущее место занимают пневмокониозы (ПК). Общеизвестной формой про-

фессиональной патологии от воздействия кварцсодержащей пыли является силикоз. В последние годы у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, наблюдается легочная

патология, не укладывающаяся клинически и рентгенологически в типичную картину силикоза [1, 2].

В связи с изменившимися технологическими процессами уменьшается концентрация пыли в воздухе рабочей зоны. В настоящее время промышленные аэрозоли имеют сложный состав, включающий токсичные раздражающие и аллергизирующие вещества.

Нельзя не учитывать и увеличение числа предприятий с частной формой собственности, привлекающих к проведению периодических медицинских осмотров (ПМО) частные медицинские организации, не соблюдающие установленный регламент в отношении работающих с промышленными аэрозолями, особенно в части рентгенологического исследования органов грудной клетки.

Как правило, пневмокониозы протекают бессимптомно. Диагноз пневмокониоза основывается на наличии типичных рентгенологических изменений. Поэтому обзорная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) для работников пылевых профессий является первоочередным диагностическим тестом. В последние годы в практику внедрены новые методы обследования: цифровая рентгенография, компьютерная томография высокого разрешения. Нередко приходится проводить дифференциальную диагностику с другими диссеминированными легочными процессами. Особенно это касается случаев нетипичного течения заболевания, когда больным приходится проходить обследование у фтизиатра,

онколога, пульмонолога и в последнюю очередь они направляются к профпатологу.

Цель исследования — описание случаев нетипичного силикоза у работников предприятия, на котором осуществлялась пескоструйная очистка изделий из стекла.

Материал и методы. Проведен анализ ПЗ в Республике Татарстан (РТ) по данным регистра Республиканского центра профпатологии за 2012—2016 гг. Проанализировано 1 135 случаев профессиональных заболеваний. Описаны случаи силикоза у трех пескоструйщиков.

Результаты и их обсуждение. В 2012—2016 гг. в Республиканском центре профпатологии диагностировано 1 135 случаев профессиональных заболеваний. Первое ранговое место занимают ПЗ от воздействия физических факторов (52%), второе — болезни ОД (25,38%), третье — заболевания скелетно-мышечной системы, обусловленные физическими перегрузками (19,39%). Прочие заболевания составляют 3,26%.

Распространенность профессиональной респираторной патологии в РТ составляла от 21,3% в 2012 г. до 29,3% в 2015 г. и превышала показатель в Российской Федерации (РФ) на 4—11,9% (рис. 1) [3, 4].

Профессиональные респираторные заболевания в РТ представлены в основном 4 группами болезней (табл. 1). Преобладающей формой профессиональной патологии (ПП) ОД являются хронический

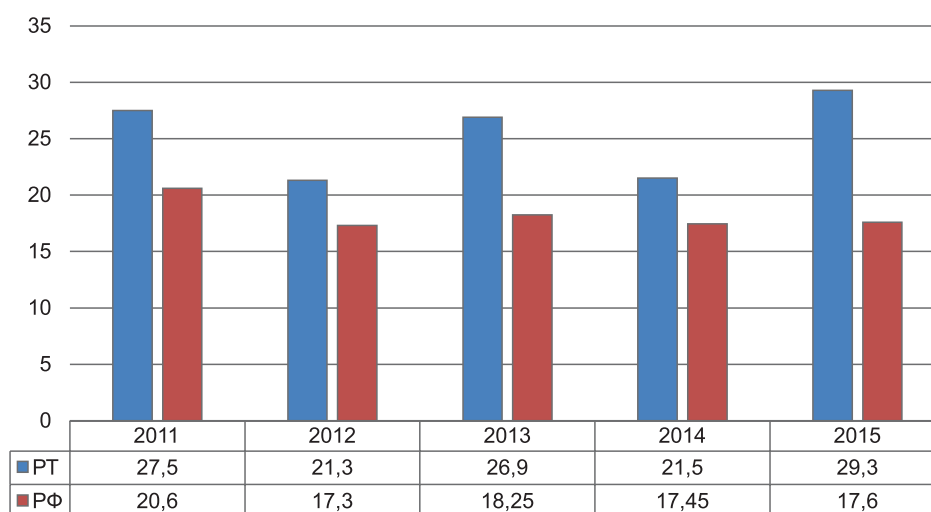


Рис. 1. Распространенность профессиональных заболеваний органов дыхания в РТ и РФ (в %)

Таблица 1

Динамика структуры профессиональных заболеваний органов дыхания в Республике Татарстан в 2012—2016 гг. (абс. числа и %)

Год диагностики	ПЗ ВДП		Проф. бронхиты		Пневмокониозы		ПБА	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%
2012	4	9,3	25	58,1	13	30,2	1	2,3
2013	19	9,5	41	55,4	11	14,9	3	4,05
2014	20	36,4	25	45,4	6	10,9	4	7,3
2015	27	39,7	25	36,8	13	19,1	3	4,4
2016	20	41,7	16	33,3	11	22,9	1	2,1
Итого	90	31,25	132	45,84	54	18,75	12	4,17

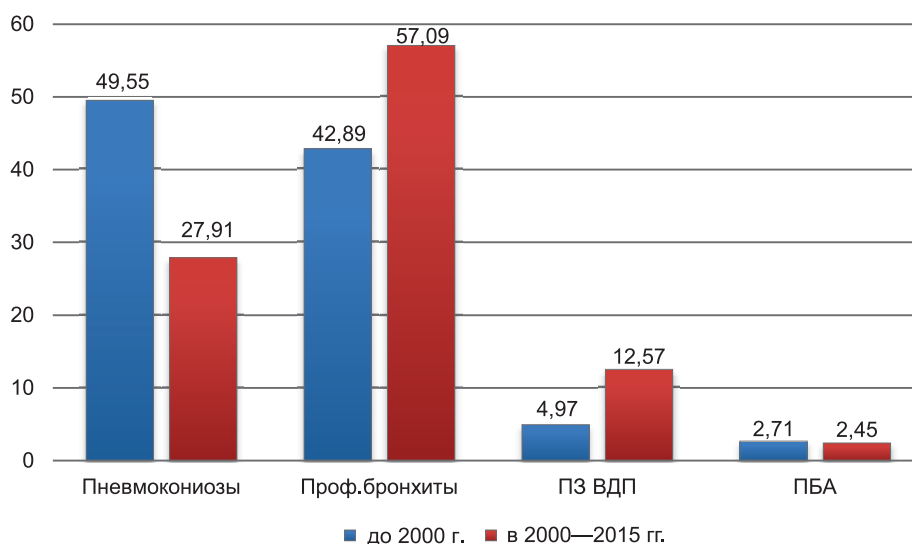


Рис. 2. Распространенность профессиональных заболеваний органов дыхания в РТ до 2000 г. и в 2000—2015 гг. (в %)

бронхит (ХБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), составляющие 45,84%. В динамике наблюдается уменьшение удельного веса ХБ и ХОБЛ с 58,1% в 2012 г. до 33,3% в 2016 г. Второе ранговое место занимают ПЗ верхних дыхательных путей (ВДП), составившие 31,25%. Наблюдается рост ПП ВДП с 9,3% в 2012 г. до 31,25% в 2016 г. Особенностью связи патологии ВДП с профессией является то, что они практически не выявляются в ходе профилактического медицинского осмотра, а устанавливаются при обследовании в центре профпатологии по поводу других профессиональных заболеваний.

Пневмокозиозы составляют 18,75% и представлены в основном интерстициальными формами фиброза. Отмечается постепенное уменьшение удельного веса ПК с 30,2% в 2012 г. до 22,9% в 2016 г.

За анализируемый период 12 больным установлен диагноз профессиональной бронхиальной астмы (ПБА), все случаи выявлены при обращении за медицинской помощью.

Указанные региональные особенности профессиональной респираторной патологии обусловлены характером загрязнителей воздуха рабочей зоны: незначительным удельным весом производств, в которых встречаются аэрозоли высокофиброгенного действия, преобладанием промышленных аэрозолей смешанного состава.

Нами проведен сравнительный анализ распространенности ПЗ ОД за период с 1958 по 2000 г. и с 2000 по 2015 г. (рис. 2). В 1958—2000 гг. ПК составляли 49,55%, в 2000—2015 гг. наблюдается уменьшение удельного веса пневмокозиозов в 1,78 раза. Распространенность профессиональных бронхитов в 2000—2015 гг., напротив, увеличилась в 1,3 раза. Также отмечается увеличение в 2,53 раза удельного веса ПЗ ВДП.

Профессиональные бронхиты и пневмокозиозы диагностируются преимущественно у работников металлургического производства и производства машин и оборудования. Обращает на себя высокий

удельный вес утраты профессиональной трудоспособности больных с ХОБЛ, бронхиальной астмой, субатрофическими ринофаринголарингитами и силикозом. Практически все больные с указанными профессиональными заболеваниями направляются на медико-социальную экспертизу для определения процента утраты профессиональной трудоспособности.

В республике в последние годы увеличивается количество больных, являющихся жителями г. Набережные Челны [3]. В 1999 г. удельный вес больных с первично установленными профессиональными заболеваниями составлял 6,25%, в 2014 г. — 35,3% (максимальный показатель 58% наблюдался в 2008 г.) [5, 6].

По данным Республиканского регистра больных ПЗ, каждый 6-й случай диагностирован у жителя г. Набережные Челны (табл. 2), при этом патология ОД диагностирована в 47,3% случаев. На остальной территории РТ удельный вес ПЗ ОД составляет 18,27%.

Таблица 2

Структура накопленной профессиональной заболеваемости органов дыхания в Республике Татарстан и г. Набережные Челны (в абс. числах и %)

Нозологическая форма	РТ (без Наб. Челнов)		Набережные Челны	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%
Хронический бронхит, ХОБЛ	455	8,4	300	28,31
Пневмокозиоз	282	5,23	172	16,23
Болезни верхних дыхательных путей	154	2,86	32	3,02
Силекотуберкулез	66	1,23	0	0
Бронхиальная астма	28	0,52	3	0,29
Всего (случаев)	5393	100	1060	100

Распределение накопленной ПЗ ОД свидетельствует о значительном удельном весе ХБ, ХОБЛ и пневмокозиозов у жителей г. Набережные Челны

по сравнению с остальной территорией РТ. Данное обстоятельство, безусловно, связано с высокими показателями ПЗ на Литейном заводе ПАО «КАМАЗ», составляющими 33,54 на 10 тыс. работающих в 2012 г.; 91,6 в 2013 г.; 63,7 в 2014 г.; 67 в 2015 г. и 58,4 в 2016 г., по сравнению с республиканскими показателями 1,39; 1,87; 1,82; 1,8 и 1,3 соответственно. В 2016 г. в г. Набережные Челны основная доля профессиональных заболеваний (94,6%) выявлена при прохождении работниками ПМО, тогда как в РТ — 77%.

Необходимо отметить отсутствие выявляемости профессиональных заболеваний у работников, прошедших ПМО в частных медицинских организациях. Как правило, при этом отсутствуют регламентированные рентгенологические обследования на предварительных и периодических медицинских осмотрах. Данное обстоятельство сказывается на поздней диагностике пневмокониозов.

Нами проведен анализ трех клинических случаев заболевания силикозом. Все больные работали операторами станков с программным управлением на пескоструйной установке в стекольном цехе предприятия *N*. Оператор проводит пескоструйную очистку стекла на пескоструйном аппарате с ручным управлением. Со слов работников, пескоструйный аппарат располагался в помещении площадью 15 м² без естественного освещения и вытяжной вентиляции. Под данным санитарно-гигиенических характеристик, все имели контакт с высокофиброгенной пылью, содержащей диоксид кремния более 10% выше предельно допустимой концентрации в 1,1 — 3,24 раза до 93% смены. Среди них были 2 женщины и 1 мужчина.

Наблюдение 1. Больной *H*. после флюорографии ОГК был приглашен на обследование в противотуберкулезный диспансер (ПТД), туберкулез легких был исключен. На обзорной рентгенограмме ОГК от 22.03.2012 г. уменьшен объем верхней доли правого легкого. Прозрачность ее неоднородно снижена за счет очагово-пятнистых уплотнений. Впоследствии консультирован пульмонологом РКБ, направлен в торакальное отделение, где 16.04.2012 г. проведена торакоскопия с биопсией легкого. Заключение: в биоптате — легкое с неспецифическими гистиоцитарными множественными гранулемами. Саркоидоз не подтвержден. Картина, близкая к аллергическому экзогенному гранулематозному альвеолиту. Выписан с диагнозом: диссеминация в легкие. Аллергический экзогенный гранулематозный альвеолит. С 05.05 по 15.05.2012 г. проводилось стационарное лечение в ЦРБ. По рекомендации пульмонолога РКБ получал преднизолон по 2 табл. 3 раза в день 3 мес, флуимуцил 600 мг 2 раза в день. 07.09.2012 г. проведена консультация пульмонолога Республиканской клинической поликлиники: физикальной патологии нет (частота дыхания 16 в мин, дыхание везикулярное, хрипов нет). На R-грамме ОГК от 07.09.2012 г. уменьшены объемы верхних долей, особенно правого легкого. Прозрачность их неоднородно снижена за счет очагово-пятнистых уплот-

нений паренхимы и сливных перибронхиальных уплотнений. Рассеянные мелкие узелковые тени по всем легочным полям. Справа в нижних отделах определяется тень уплотнения округлой формы с неровными нечеткими контурами. Легочной рисунок диффузный за счет уплотнений стенок бронхов крупного и среднего калибра и интерстициальной сетчатости. Корни с нечеткой структурой, расширены, уплотнены, смещены кверху. Тень сердца без особенностей. Заключение: на фоне легочной диссеминации, вероятно, пневмокониоза, справа по сравнению с 10.02.2012 г. появился новый инфильтрат, возможно пневмонический. Диагноз: внебольничная пневмония справа. Диссеминация в легкие неясной этиологии. Экзогенный аллергический альвеолит? Пневмокониоз.

В течение 2013 г. продолжал наблюдение у пульмонолога, рентгенологически отмечалась тенденция к уменьшению и уплотнению верхней доли справа. Диссеминация в легких без заметной динамики. Гистологический диагноз аллергического гранулематозного альвеолита противоречит клиническим проявлениям. Заключение: гранулематозное воспаление неясного генеза, интерстициальный фиброз, гипертензия малого круга кровообращения.

С 26.02 по 04.04.2014 г. пациент находился на лечении и обследовании в Клинике пульмонологии им. И.П. Павлова г. С.-Петербурга, проведена видеоторакоскопия с биопсией правого легкого. Спирометрия: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составляет 76% от должной, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 65%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) — 55%. Проба с беротekom отрицательная. С учетом результатов гистологии легочной ткани установлено подозрение на профессиональное заболевание (силикоз), дыхательная недостаточность (ДН) 1—2-й степени. Вторичная легочная гипертензия.

В Республиканском центре профпатологии больной *H*. впервые обследовался с 04.06.2014 г. по 20.06.2014 г. с подозрением на ПЗ ОД без санитарно-гигиенической характеристики условий труда. Жалобы при поступлении на одышку при значительной физической нагрузке, при подъеме на 2-й этаж, при ходьбе до 200 м, кашель с трудноотделяемой мокротой, слабость, потливость. Общее состояние больного удовлетворительное; дыхание ослаблено; хрипов нет. Пульс — 78 уд/мин, ритмичный. АД — 120/80 мм рт.ст. Границы сердца в пределах нормы; тоны нормальной звучности. Язык чистый, живот мягкий, безболезненный; печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный. В клиническом анализе крови СОЭ — 23 мм/ч. Спирометрия от 05.06.2014 г.: умеренное нарушение ЖЕЛ. Легкие нарушения бронхиальной проходимости. Анализ мокроты от 05.06.2014 г.: лейкоциты — 3—8 в поле зрения, плоский эпителий — 3—6 в поле зрения.

Анализ данных флюорографии за 2003—2008 гг. показал отсутствие выраженной патологии, на рентгенограммах за 2012—2014 г. отмечается на-

растание фиброзных изменений. Проанализирован архив рентгенограмм ОГК из других медицинских организаций: признаки диффузного пневмофиброза, пневмосклероза, эмфиземы легких, гипертензии в малом круге кровообращения. При сравнении с R-граммами за 2012 г. наблюдается отрицательная динамика в виде уменьшения объема верхней доли правого легкого, неоднородного ее затемнения. Больной выписан с диагнозом: экзогенный аллергический альвеолит. ДН 1—2-й степени. Для определения связи основного заболевания с профессией необходимо предоставить санитарно-гигиеническую характеристику условий труда, выписку из карты периодических медицинских осмотров, амбулаторной карты, заключение аллерголога и пульмонолога РКБ. После получения запрошенных документов экспертный совет Центра профпатологии установил диагноз: силикоз, узелково-интерстициальная форма (2r, 2s, 2t, pi).

Наблюдение 2. Больная К., 50 лет, в течение 6 лет работала оператором по обработке стекла. Стала отмечать одышку при значительной физической нагрузке с 4-го года профессионального стажа. Ежегодно при прохождении ПМО проходила флюорографию ОГК (R-графия ОГК не проводилась). Резкое ухудшение состояния с 23.12.2014 г., когда повысилась температура тела до 37,5°C, появился кашель с мокротой, выраженная одышка при незначительной физической нагрузке, обратилась к врачу общей практики, проведена R-графия ОГК, заподозрена очаговая пневмония (с обеих сторон в средних и нижних легочных полях множественные мелкие очаговые тени), проведена рентгеновская компьютерная томография (РКТ) ОГК. Протокол РКТ-исследования: в правом легком в проекции С5 очаг повышенной плотности по типу лучистого узла диаметром около 12 мм, прилежит «лучами» к плевре. Легочный рисунок не структурный, фрагментирован, уплотнен, усилен. Общее умеренное вздутие легочных полей. Парааортально, паратрахеально, в области бифуркации трахеи, в центральном средостении множество увеличенных лимфоузлов округлой формы с четкими контурами, максимальные размеры в диаметре (около 20 мм). Заключение: патологический очаг по типу узла в правом легком. Множество увеличенных лимфатических узлов в корнях, центральном средостении.

С подозрением на онкопатологию легких направлена в онкоцентр, где 12.03.2015 г. повторно проведена РКТ ОГК (правое легкое — С5 в паракостальной зоне определяется очаг уплотнения 12×10 мм с неровными лучистыми контурами, с тяжистостью к костальной и междолевой плевре. При внутривенном контрастировании накапливается контраст. В базальных отделах С9, С10 паракостально тяжистый пневмофиброз. В левом легком полисегментарно определяются мелкие рассеянные очаги уплотнения легочной ткани до 3 мм. Определяются группы увеличенных лимфатических узлов средостения и аортолегочные слева до 22×18 мм, паратрахеальные — до 18×14 мм, бифуркационные — до 21×17 мм, бронхопульмо-

нальные справа — до 18×14 мм, подключичный слева единичный — 20×14 мм. Проведена атипичная резекция средней доли правого легкого, взята гистология. Микроскопическое описание препарата: на фоне резкой гиперемии сосудов и капилляров межальвеолярных перегородок с мелкими участками диапедезных кровоизлияний обнаруживаются множественные очаги узлового и интерстициального фиброза легочной ткани по типу гранулематозного воспаления с наличием преимущественно периваскулярно гиалинизированных фиброзных узловых одиночных и сливающихся образований с незначительными включениями черного пигмента и щелевидными просветлениями. В альвеолах обильное накопление макрофагов, частично нагруженных черным пигментом. В интерстиции и перифокально лимфоидно-клеточная инфильтрация. Заключение: гистологическая картина может формироваться в исходе криптогенной организующейся пневмонии, облитерирующего бронхиолита с организующейся пневмонией, а также при пневмоконииозе (в частности, силикозе). Данных об онкопатологии не выявлено. Консультация фтизиатра: данных о туберкулезе легких не выявлено. Консультация пульмонолога: больше данных о силикозе легких, рекомендована консультация профпатолога.

В Центр профпатологии поступила спустя 8 мес от начала болезни в удовлетворительном состоянии с нормальной температурой. Сохранялись жалобы на кашель со слизистой трудноотделяемой мокротой, особенно по утрам, при выраженном кашле пользуется беродуалом с небольшим эффектом, беспокоит одышка при физической нагрузке, при подъеме на 2-й этаж, ускорении шага. Число дыханий — 18 в мин. Перкуторно-легочной звук. Дыхание жесткое, сухие хрипы по всем легочным полям. Пульс — 99 уд/мин, артериальное давление — 140/90 мм рт. ст.

В клиническом анализе крови: СОЭ — 19 мм/ч, С-реактивный белок — 22 мг/л. В анализе мокроты: лейкоциты — 5—14 в поле зрения, эпителий плоский — 10—13 в поле зрения. По данным ФВД: умеренное изменение ЖЕЛ (73% от должной величины), легкие нарушения бронхиальной проходимости, проба с бронхолитиком отрицательная. По данным бодиплетизмографии, резко увеличено бронхиальное сопротивление дыхательных путей (220,06%), несколько снижен остаточный объем (95,68%), снижена общая емкость легких (91,62%), умеренное снижение ЖЕЛ (74,23%), ОФВ₁ (73,40%), резкое снижение бронхиальной проходимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов. Заключение: нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу. Оценка диффузионной способности легких выявила значительное снижение DLCO — 56,58%.

По данным R-графии ОГК, определяется усиление и обогащение легочного рисунка, деформация по тяжистому типу, фиброзные тяжи в нижнем отделе справа, признаки лимфоаденопатии. Проведена РКТ ОГК в динамике. В легочной паренхиме с обеих сторон диффузно, незначительно больше в верхних 2/3 легочных полей расположены множе-

ственные солидные очаги 2—3 мм, отдельные до 4—5 мм и субсолидные очаги до 5 мм. Диффузное понижение пневматизации легочной паренхимы по типу матового стекла различной степени выраженности, утолщение междольковых перегородок, экспираторные «воздушные ловушки». Костальная плевра деформирована множественными мелкими очагами, спайками и наслоениями. Множественные бронхопультмональные тяжи. Уплотнена плевра по междольвым бороздам с обеих сторон. Неправильный линейный субсегментарный паравертебральный пневмофиброз на уровне нижних долей легких. Участок консолидации легочной паренхимы в С5 правого легкого — 1,2×3, 2×1,3 см. В средней доле правого легкого состояние после трансторакальной атипичной резекционной биопсии; уменьшение объема, плеврокостальные наслоения, танталовые скрепки, деформация легочного рисунка. Трахея, главные бронхи прослеживаются до сегментарного уровня, просветы неравномерно деформированы, стенки уплотнены и неравномерно утолщены. Визуализируются множественные внутригрудные лимфоузлы во всех группах размером от 0,5 до 2,3 см, в поперечнике большого размера парааортальные и аортопультмональные. Конгломераты бифуркационных лимфоузлов. Границы сердца умеренно расширены в поперечнике, больше за счет левого желудочка. Заключение: РКТ-признаки диссеминированного очагово-интерстициального процесса в легких, плевропневмофиброз, внутригрудная лимфаденопатия, предположительно за счет верифицированного ранее силикоза.

На основании анализа представленных документов и исследований в Центре профпатологии установлен клинический диагноз: силикоз, узелково-интерстициальная форма (S/t, 2/1, p/q/ 1/1, pi) ДН 2-й стадии.

Наблюдение 3. Больная П., 50 лет, впервые в Центре профпатологии обследовалась с 28.02 по 10.03.2017 г. Жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, при подъеме на 2-й этаж, при ходьбе до 100 м; кашель со слизистой мокротой. В анамнезе гипертоническая болезнь. Объективно выслушивались сухие хрипы. ЧД — 16 в мин, АД — 130/90 мм рт.ст. Заболела на 4-м году профессионального стажа, когда появились одышка при физической нагрузке, быстрая утомляемость. Обратилась в поликлинику, находилась на амбулаторном лечении с диагнозом: парагриппозная инфекция, левосторонняя пневмония (больничный лист с 22.04 по 15.05.2014 г.). В июле 2014 г. отметила резкое ухудшение самочувствия (выраженная слабость, малопродуктивный кашель, повышение температуры до 37,5°C). С 16.07 по 01.08.2014 г. находилась на стационарном лечении в ЦРБ с диагнозом: внебольничная правосторонняя пневмония, тяжелое течение. Объективно: дыхание ослабленное, справа крепитация. R-графия ОГК от 15.07.2014 г. — справа в нижней доле снижение пневматизации, легочный рисунок сгущен, корень расширен, малоструктурный. Слева — норма. В анализе крови СОЭ — 61 мм/ч (в динамике 21 мм/ч).

Повторно прошла стационарное лечение с 11.08 по 22.08.2014 г. с диагнозом: левосторонняя бронхопневмония. Хронический бронхит, обострение. Пневмосклероз. ДН 1—2-й степени С 21.03 по 20.04.2015 г. было повторное стационарное лечение с диагнозом: правосторонняя внебольничная пневмония, тяжелое течение. Жалобы на одышку, сухой малопродуктивный кашель, повышение температуры тела, слабость. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД — 18 в мин. Рентгенография ОГК от 24.03.2015 г. — справа в нижнем поле определяется неоднородная инфильтрация с нечеткими контурами. Слева легкое в нижнем поле пониженной пневматизации. Корни неструктурные. Синусы свободные. Заключение: пневмония справа. R-графия от 09.04.2015 г. — с обеих сторон инфильтрация с нечеткими контурами. Справа уплотнена междольвая плевра. Корни уплотнены. Синусы свободные. Флюорография от 20.04.2015 г. — легкие прозрачные, легочный рисунок усилен в нижних полях. Корни уплотнены. Синусы свободные. 03.11.2016 г. обследовалась у онколога, диагноз — пневмосклероз. В анализе крови СОЭ — 23 мм/ч. Фтизиатр: диссеминация неясного генеза. Диффузный пневмосклероз. R-графия ОГК от 03.11.2016 г. — диффузная мелкоузелковая диссеминация во всех отделах обоих легких, больше выраженная в средних отделах на фоне выраженного пневмосклероза. Корни уплотнены, малоструктурны. Синусы свободные. В декабре 2016 г. обследовалась у пульмонолога РКБ, диагноз: пневмокониоз. ДН0. Проведена фибробронхоскопия 12.12.2016 г.: карина и бронхиальные шпоры эластичные. Рельеф хрящевых колец подчеркнут. Умеренно выраженная гиперемия слизистой проксимальных бронхов. Умеренное количество мутной слизистой мокроты на стенках и в просветах бронхов с обеих сторон. Цитология: клетки бронхиального эпителия без признаков злокачественности. Кислотоупорные палочки не обнаружены. Встречаются кристаллы солей неясного значения. Спирометрия выявила умеренное изменение ЖЕЛ. Бодиплетизмография: снижены остаточный объем и общая емкость легких. Умеренное снижение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов. Вероятно, нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу. Диффузия «одиночный вдох» показала резкое снижение диффузионной способности легких.

Экспертным советом Центра профпатологии установлен диагноз: силикоз, узелково-интерстициальная форма (2p, 2g, 2s, 1t, pi). ДН 1-й степени по рестриктивному типу.

Результаты и их обсуждение. Профессиональная патология органов дыхания в РТ на протяжении многих лет занимает второе ранговое место. Профессиональные респираторные заболевания в РТ представлены 4 группами болезней, среди которых преобладают заболевания от воздействия промышленных аэрозолей, составляющие около 80% от всех ПЗ ОД в регионе. Наиболее частыми ПЗ ОД в РТ в настоящее время являются профессиональные бронхиты и пневмокониозы. Качественное проведение ПМО, выполнение установленного регламента

(рентгенография органов грудной клетки, спирометрия, осмотры терапевта и оториноларинголога) позволяют выявить профессиональную патологию ОД на ранних этапах.

Наблюдается рост профессиональной патологии ВДП, диагностируемой преимущественно в Центре профпатологии при обследовании по поводу других заболеваний ОД (ХБ, ХОБЛ, ПК), что свидетельствует о низком качестве ПМО.

Анализ представленных случаев заболевания силикозом операторов, занятых пескоструйной очисткой стекла, свидетельствует о поздней диагностике данного профессионального заболевания, что, безусловно, связано с отсутствием регламентированных рентгенологических обследований в ходе ПМО, проводилась только флюорография ОГК. Все больные прошли длительный этап амбулаторного и стационарного обследования, в ходе которого проводились рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения, видеоторакоскопия с биопсией легкого и гистологическим исследованием биоптатов; исследование функциональной способности легких, определение диффузионной способности легких и др. Приведенные наблюдения свидетельствуют об изменении реакции респираторной системы работников на воздействие промышленных аэрозолей. Клинические проявления легочной патологии развились при небольшом стаже работы с кварцсодержащей пылью (около 4 лет), рентгенологические изменения характеризовались выраженным диффузным пневмофиброзом, полиморфизмом узелковых и интерстициальных теней. Можно предположить изменение реактивности организма работающих. Необходимы дальнейшие наблюдения с возможным созданием российского регистра больных профессиональными заболеваниями.

Выводы. Удельный вес профессиональной патологии бронхиального дерева и верхних дыхательных путей в анализируемом периоде до 77% указывает на необходимость улучшения качества оказания первичной медико-санитарной помощи по профпатологии в амбулаторных условиях и особенно на этапе проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей и химических раздражающих веществ.

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. Случаи нетипичных легочных заболеваний при воздействии промышленных аэрозолей / П.Н. Любченко, Г.А. Сташук, С.А. Терпигорев [и др.] // Медицина труда. — 2014. — № 10. — С.31—35.

2. Пневмокониозы в условиях современных промышленных производств /А.Е. Плюхин, Т.Б. Бурмистрова, Л.В. Постникова, А.С. Ковалева // Медицина труда. — 2013. — № 7. — С.22—27.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2015 году: гос. доклад. — Казань: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. — 328 с.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: гос. доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. — 200 с.
5. Берхеева, З.М. Многолетняя динамика и структура профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан / З.М. Берхеева, А.М. Гиниятова // Вестник современной клинической медицина. — 2015. — Т. 8, вып. 1. — С.10—17.
6. Осипов, С.А. Прошлое и настоящее профпатологической службы в Республике Татарстан / С.А. Осипов, И.Ю. Малышева, З.М. Берхеева // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 1. — С.82—86.

REFERENCES

1. Ljubchenko PN, Stashuk GA, Terpigorev SA, Atamanchuk AA, Massarygin VV. Sluchai netipichnyh legochnykh zabozevanij pri vozdejstvii promyshlennyh ajerozolej [Cases of atypical lung diseases when exposed to industrial aerosols]. Medicina truda [Medicine of labor]. 2014; 10: 31-35.
2. Pliuhin AE, Burmistrova TB, Postnikova LV, Kovaleva AS. Pnevmoniozy v uslovijah sovremennyh promyshlennyh proizvodstv [Pneumoconiosis in conditions of modern industrial production]. Medicina truda [Medicine of labor]. 2013; 7: 22-27.
3. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka [Department of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being]. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Respublike Tatarstan v 2014 godu: gosudarstvennyj doklad [On the status of sanitary-epidemiological welfare of the population in the Republic of Tatarstan in the year 2014: state report]. Kazan. 2016; 328 p.
4. Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka [Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being]. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2014 godu: gosudarstvennyj doklad [On the status of sanitary-epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in the year 2014: state report]. Moskva [Moscow]. 2016; 200 p.
5. Berheeva ZM, Ginijatova AM. Mnogoletnjaja dinamika i struktura professional'noj zabozevaemosti v Respublike Tatarstan [Long-term dynamics and structure of occupational morbidity in the Republic of Tatarstan]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj medicina [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2015; 8 (1): 10-17.
6. Osipov SA, Malysheva IJu, Berheeva ZM. Proshloe i nastojashhee profpatologicheskoj sluzhby v Respublike Tatarstan [The past and present of the pathological service in the Republic of Tatarstan]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2015; 8 (1): 82-86.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

ГЕВОРКЯН АШОТ РАФАЭЛОВИЧ, канд. мед. наук, зав. урологическим отделением ГБУЗ «Городская поликлиника № 195 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатские холмы, 51, e-mail: ashot_gevorkyan@mail.ru

БЕРСЕНЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, докт. мед. наук, руководитель Центра высшего и дополнительного проф. образования ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, 12-1, тел. +7 916 216 84 59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

Реферат. Цель исследования — осуществить анализ первичной заболеваемости и распространенности болезней предстательной железы и рака предстательной железы среди населения г. Москвы в 2006—2015 гг. по сравнению с Российской Федерацией. **Материал и методы.** На основании материалов официальной статистической отчетности за 2006—2015 гг. проанализированы тенденции, характерные для заболеваемости и распространенности болезней предстательной железы и рака предстательной железы среди населения г. Москвы по сравнению с Российской Федерацией. **Результаты и их обсуждение.** Болезни предстательной железы составляют наибольшую долю среди всех урологических заболеваний в структуре заболеваемости и распространенности болезней мочеполовой системы в г. Москве. Показано, что тенденции заболеваемости и распространенности болезней предстательной железы среди жителей столицы не соответствуют особенностям динамики аналогичных показателей в Российской Федерации, что может быть обусловлено снижением полноты выявления и ухудшением организации диспансерного наблюдения за данным контингентом больных в Москве. Установлено, что предстательная железа является самой частой локализацией злокачественных новообразований среди всех онкоурологических заболеваний, выявленных среди жителей столицы, а рак предстательной железы — самой частой причиной смерти. Показано, что именно для рака предстательной железы характерны наиболее высокие среди всех онкоурологических заболеваний темпы прироста показателя заболеваемости (на 33,6%) и смертности (на 14,6%) на протяжении 2006—2015 гг. Эффективность целевых онкопрофосмотров, своевременность выявления рака предстательной железы, а также эффективность его лечения в Москве выше, чем в целом в Российской Федерации. Однако даже в столице показатели активного и своевременного выявления рака предстательной железы неадекватны современным возможностям медицинской помощи. В результате в Москве почти треть (29,7%) случаев рака предстательной железы выявляется на III—IV стадии заболевания. **Выводы.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости усовершенствования урологической помощи населению, в том числе ее амбулаторного звена, от эффективности функционирования которого, в первую очередь, зависит полнота и своевременность выявления, а значит, и результативность лечения болезней предстательной железы и рака предстательной железы.

Ключевые слова: заболеваемость, распространенность, болезни предстательной железы, рак предстательной железы, своевременность выявления, Москва.

Для ссылки: Геворкян, А.Р. Современные тенденции заболеваемости болезнями предстательной железы населения города Москвы / А.Р. Геворкян, Е.А. Берсенева // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С. 23—29. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).23-29.

MODERN MORBIDITY TRENDS FROM PROSTATE DISORDERS IN POPULATION OF MOSCOW

GEVORKYAN ASHOT R., C. Med. Sci., Head of the Department urology of City Outpatient Clinic № 195, Russia, 121355, Moscow, Krylatskie holmi str., 51, e-mail: ashot_gevorkyan@mail.ru

BERSENEVA EVGENIA A., D. Med. Sci., Head of the Department of higher and additional professional education of N.A. Semashko Federal State Research Institute of Public Health, Russia, Moscow, Vorontzovo Pole str., 12-1, tel. +7-916-216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

Abstract. Aim. Primary morbidity and prevalence of prostate disorders and cancer in population of Moscow in 2006—2015 have been studied in comparison with the Russian Federation. **Material and methods.** The trends of the incidence and prevalence of prostatic diseases and cancer in population of Moscow, as compared to the Russian Federation, have been analyzed in the article, based on the official statistical reports for 2006—2015. **Results and discussion.** Diseases of the prostate gland constitute the largest proportion of all urological diseases in the structure of morbidity and prevalence of the diseases of the genitourinary system in Moscow. It was shown that the trends in the incidence and prevalence of prostate diseases among residents of the capital do not match the characteristics of dynamics of similar indicators in the Russian Federation, which might be related to the lack of diagnosis and deterioration in organization of dispensary monitoring of these patients in Moscow. It has been established that prostate gland is the most frequent substrate for malignant tumors in the structure of all oncological diseases revealed in inhabitants of the capital. Prostate cancer is also the most frequent cause of death. Among all oncological diseases the highest rate of increase in the incidence rate (by 33.6%) and mortality (by 14.6%) during 2006—2015 was seen in patients with prostate cancer. The effectiveness of targeted oncological examinations, the timeliness of prostate cancer detection and the effectiveness of treatment in Moscow are higher than in the Russian Federation as a whole. However, even in the capital, the indicators of active

and timely prostate cancer detection are inadequate for modern medical care. As a result, almost a third (29,7%) of the cases of prostate cancer is detected on the III—IV stage of the disease in Moscow. **Conclusion.** The results of the study indicate the need to improve urological care for the population, including the outpatient stage. Completeness and timeliness of diagnosis, and therefore the effectiveness of treatment of prostate disorders and cancer depend first and foremost on its function.

Key words: morbidity, prevalence, prostate diseases, prostate cancer, timeliness of diagnosis, Moscow.

For reference: Gevorkyan AR, Berseneva EA. Modern morbidity trends from prostate disorders in population of Moscow. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 23—29. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).23-29.

Введение. Болезни предстательной железы (ПЖ) являются актуальной медико-социальной проблемой в связи с их высокой распространенностью, а также неблагоприятными тенденциями в их динамике [1—5]. Актуальность проблемы возрастает в связи с демографическим старением населения и увеличением доли лиц старше 60 лет в структуре мужского населения. Член-корреспондент РАН О.Б. Лоран в своем сообщении на заседании Президиума РАН 28 июня 2016 г. отметил, что основной проблемой урологии в России является рак предстательной железы (РПЖ). Он занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужчин после рака легких и 1-е — по среднегодовому темпу прироста. Число его случаев за последние десятилетие выросло в 2,5 раза. В России в структуре смертности мужчин РПЖ занимает 3—4-е место и 1-е место по величине прироста (29,6%) [6].

Мониторинг урологической и онкоурологической заболеваемости, а также оценка своевременности ее выявления являются важными составляющими для информационного обеспечения урологической помощи населению и обоснования возможностей совершенствования ее организации [1, 4, 6].

Материал и методы. Анализ первичной заболеваемости, а также распространенности болезней предстательной железы осуществлен на основании данных отчетной статистической формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», сведенных по г. Москве и Российской Федерации за 2006—2015 гг. Анализ заболеваемости РПЖ базировался на материалах отчетной статистической формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями». Информационным источником для анализа контингента больных, своевременности выявления РПЖ и летальности больных в течение года с момента установления диагноза выступила отчетная статистическая форма № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями». Анализ динамики показателей заболеваемости осуществлен за 2006—2015 гг. с использованием показателей абсолютного прироста и темпа прироста. Тенденции, присущие динамике показателей заболеваемости, выявлялись на основании выравнивания динамических рядов с использованием метода наименьших квадратов. Элиминирование влияния возрастного состава на грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности от РПЖ осуществлено с использованием прямого метода стандартизации. Статистический анализ материалов исследования произведен с использованием пакета программ Excel Microsoft.

При интерпретации материалов заболеваемости, полученных на основании существующей системы учета и отчетности, учитывали, что данные материалы не отображают «истинной заболеваемости» и в значительной мере зависят от доступности медицинской помощи и полноты выявления и регистрации случаев заболеваний.

Результаты и их обсуждение. При анализе заболеваемости в г. Москве в 2006—2015 гг. установлено, что из всех урологических заболеваний наибольшую долю в структуре первично выявленных болезней мочеполовой системы взрослого населения г. Москвы составляли болезни предстательной железы — 8,7% в 2006 г. и 14,4% в 2015 г. За десятилетний период наблюдения резко снизился уровень первичной заболеваемости болезнями предстательной железы с 882,9 до 453,3 случаев на 100 000 мужского населения 18 лет и старше (на 429,6 случая, или 48,7%) (рис. 1). Данная тенденция не соответствовала динамике аналогичного показателя в Российской Федерации (заболеваемость выросла на 11,4%) и привела к ситуации, когда начиная с 2014 г. уровень заболеваемости в г. Москве стал ниже, чем в целом по стране, в то время как в начале периода наблюдения он превышал российский показатель в 1,8 раза.

Такие особенности тенденции первичной заболеваемости болезнями предстательной железы в г. Москве свидетельствуют об ухудшении на протяжении последнего десятилетия выявления данной патологии среди жителей столицы и необходимости активизации работы первичного звена урологической службы.

При анализе распространенности заболеваний установлено, что в г. Москве в 2015 г., как и в предыдущие годы, наибольшую долю (42,2%) и наибольшую частоту распространенности (4330,0 на 100 000 взрослых мужчин) среди всех урологических заболеваний имели болезни предстательной железы. Уровень распространенности болезней ПЖ в г. Москве стабильно превышал аналогичный показатель в стране (в 2,1 раза в начале периода наблюдения и 1,6 раза в 2015 г.) (рис. 2).

Следует отметить, что доля впервые диагностированных болезней предстательной железы среди всех учтенных случаев данной группы заболеваний снизилась за изучаемый период с 20,8% в 2006 г. до 10,5% в 2015 г. Данная тенденция, как и тенденция к снижению первичной заболеваемости болезнями ПЖ, свидетельствует об уменьшении полноты выявления данного заболевания. С учетом того, что болезни предстательной железы являются преимущественно хроническими заболеваниями, то

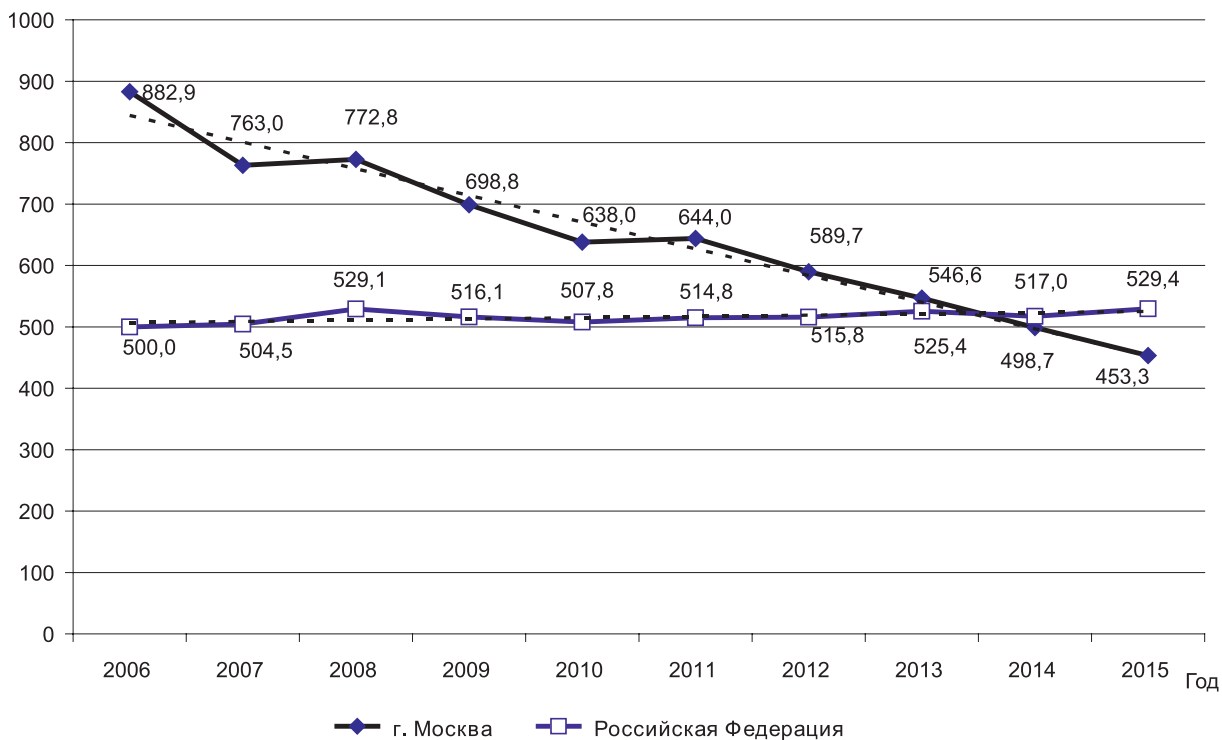


Рис. 1. Динамика заболеваемости болезнями предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2006—2015 гг. (на 100 000 мужчин в возрасте 18 лет и старше)

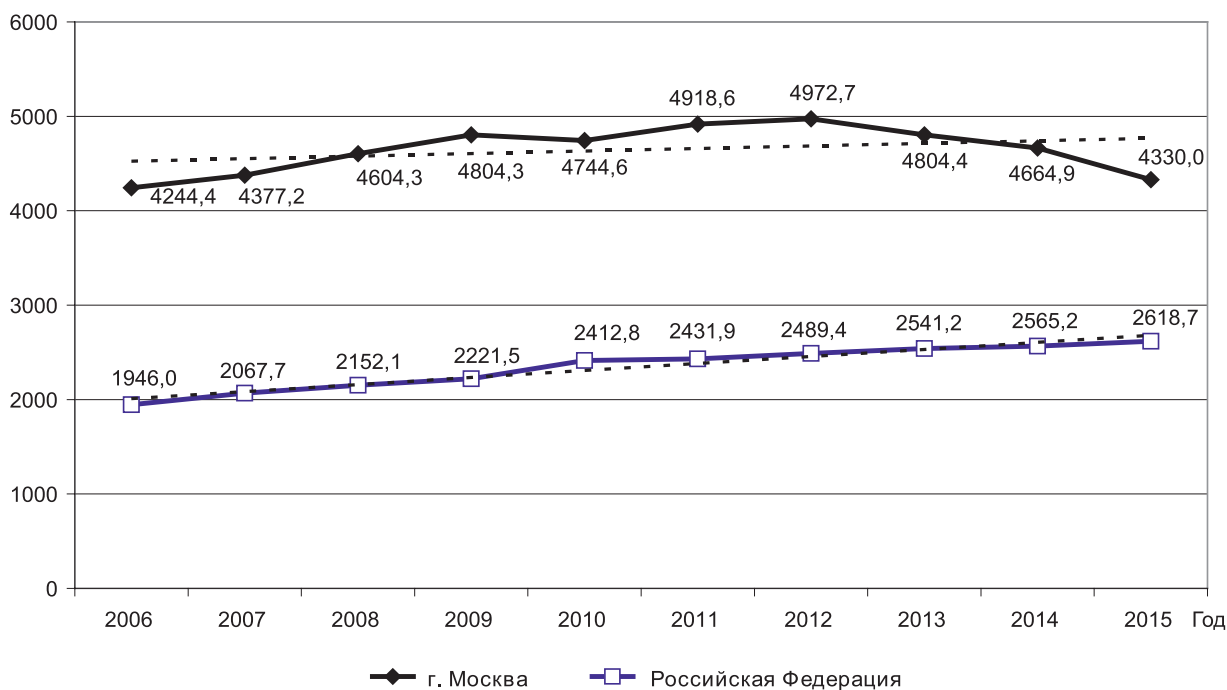


Рис. 2. Динамика распространенности болезней предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2006—2015 гг. (на 100 000 мужчин в возрасте 18 лет и старше)

для динамики показателя распространенности, ожидаемой была бы тенденция к ее росту за счет накопления контингентов больных (особенно с учетом демографического старения населения). Однако фактический показатель 2015 г. вернулся к значению 2006 г. (рост в г. Москве за 10 лет всего на 2%, в то время как в Российской Федерации — на 34,6%). Такая динамика показателя распространенности болезней ПЖ может косвенно свидетельствовать о

дефектах в организации диспансерного наблюдения, а также обуславливать недостатки в первичной профилактике рака предстательной железы за счет отсутствия динамического наблюдения за тем контингентом мужчин, которые имеют наивысший риск развития данной патологии.

Анализ полноты охвата больными с заболеваниями ПЖ диспансерным наблюдением подтвердил данное предположение. Только четверть пациентов

с заболеваниями ПЖ находились на диспансерном наблюдении (в г. Москве в 2015 г. — 23,6%).

При анализе онкоурологической заболеваемости установлено, что предстательная железа является самой частой локализацией злокачественных новообразований среди всех онкоурологических заболеваний, выявленных среди населения г. Москвы в 2006—2015 гг.

В 2015 г. в Москве было впервые диагностировано 3 939 случаев рака предстательной железы (РПЖ) — 69,8 на 100 000 мужского населения. На протяжении 2006—2015 гг. уровень заболеваемости характеризовался выраженной тенденцией к росту: частота первичной регистрации рака данной локализации возросла на 41,0% (абсолютный прирост уровня заболеваемости составил 20,3 случая на 100 000 мужского населения) (рис. 3).

Следует отметить, что такой тренд заболеваемости РПЖ характерен и для Российской Федерации и Европейского региона в целом.

На протяжении всего периода наблюдения заболеваемость РПЖ в г. Москве существенно превышала заболеваемость в Российской Федерации, что можно объяснить большей доступностью медицинской помощи в столице и более полной диагностикой данной патологии. В то же время за изучаемое десятилетие разрыв в показателях г. Москвы и Российской Федерации существенно сократился. Если в начале периода наблюдения (2006—2007) уровень заболеваемости РПЖ в столице превышал аналогичный показатель по стране в целом в 1,8—2,0 раза, то в 2014—2015 гг. — в 1,2 раза.

Сокращение разрыва в показателях заболеваемости РПЖ произошло как за счет более высокого прироста показателя по стране в целом (в 2 раза) за счет

улучшения диагностики РПЖ в регионах Российской Федерации, так и за счет снижения темпов прироста заболеваемости в г. Москве начиная с 2010 г.

Диагноз РПЖ был морфологически подтвержден в 2015 г. в 99,6% случаев в г. Москве (в Российской Федерации — в 97,0%). Значение данного показателя имело положительную динамику как в столице, так и в стране в целом (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика своевременности выявления и летальности среди впервые выявленных случаев рака предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2011, 2015 гг.

Показатель	г. Москва		Российская Федерация	
	2011 г.	2015 г.	2011 г.	2015 г.
Выявлено активно, %	49,7	45,7	20,7	29,0
Диагноз подтвержден морфологически, %	97,0	99,6	92,0	94,5
Стадия, на которой выявлено злокачественное новообразование:				
I, %	11,3	18,1	8,5	11,4
II, %	54,9	51,9	39,2	43,8
III, %	21,2	17,7	32,8	27,4
IV, %	11,1	12,0	17,4	15,9
Не установлена, %	1,5	0,2	2,2	1,6
Летальность на первом году с момента установления диагноза, %	4,8	3,8	11,2	8,0

Среди всех первично диагностированных в 2015 г. в Москве случаев РПЖ почти половина (45,7%) выявлена активно. Данный показатель существенно (на 16,7%) превышал аналогичный в Российской Федерации (29,0%), что свидетельствует

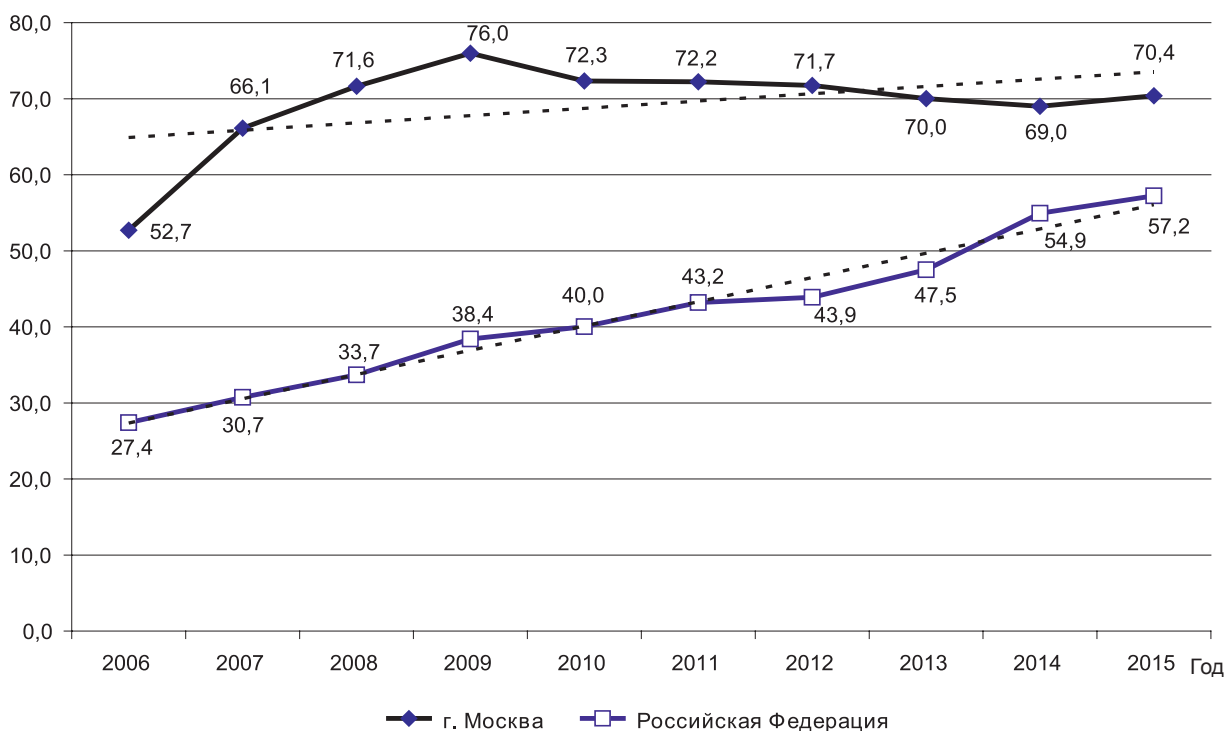


Рис. 3. Динамика заболеваемости раком предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2006—2015 гг. (на 100 000 мужского населения)

Характеристика контингента больных раком предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2011, 2015 гг.

Показатель	г. Москва		Российская Федерация	
	2011 г.	2015 г.	2011 г.	2015 г.
Состоит на Д-учете, на 100 000 населения	198,1	242,3	85,2	128,4
Из них 5 лет и более, % от состоящих на учете	29,7	42,8	31,2	37,3
Индекс накопления контингентов	5,6	8,1	4,5	5,3
Летальность, %	4,6	2,9	7,6	5,4

о большей эффективности целевых онкологических профосмотров в столице. В то же время следует отметить, что если в целом по стране удельный вес больных РПЖ, выявленных активно, вырос с 20,7% в 2011 г. до 29,0% в 2015 г., то в г. Москве он снизился с 49,7 до 45,7% соответственно.

О большей эффективности в г. Москве, чем в целом по стране, профилактической работы, направленной на своевременное выявления РПЖ, свидетельствуют результаты сопоставления распределения впервые диагностированных случаев РПЖ по стадиям заболевания. Так, если в стране в целом на I—II стадии выявляется 55,2% случаев впервые диагностированного РПЖ, то в Москве этот показатель составляет 70%. Соответственно, в столице меньше удельный вес РПЖ, диагностированных в III (17,7% против 27,4%) и IV (12,0% против 15,9%) стадиях. В то же время уменьшение доли активно выявленных больных в 2015 г. по сравнению с 2011 г. могло стать причиной увеличения показателя запущенности РПЖ (диагностика рака на IV стадии: с 11,2 до 12,0% соответственно).

Более своевременное выявление РПЖ в г. Москве по сравнению с Российской Федерацией подтверждает и сопоставление летальности на первом году с момента установления диагноза. В столице этот показатель в 2 раза ниже, чем в среднем по стране (3,8 и 8% соответственно). О более высокой эффективности как диагностики, так и лечения РПЖ в столице свидетельствует увеличение контингента больных РПЖ и более высокие показатели 5-летней выживаемости (табл. 2).

Так, в 2015 г. в Москве на диспансерном наблюдении находилось 242,3 больных на 100 000 всего населения, в Российской Федерации — 128,4.

Индекс накопления контингента больных РПЖ составлял 8,1 и 5,3 соответственно. 5 лет и более на диспансерном учете состояло 42,8 и 37,3% от всех состоящих на учете соответственно. Летальность среди всех состоящих на диспансерном учете по поводу РПЖ составила 2,9 и 5,4% соответственно. Перечисленные показатели также характеризовались позитивной динамикой в столице в 2015 г. по сравнению с 2011 г. (см. табл. 2).

РПЖ является не только наиболее частым онкоурологическим заболеванием, но и самой частой причиной смерти среди всех урологических заболеваний. Несмотря на положительные сдвиги в показателях летальности и выживаемости больных РПЖ, смертность населения г. Москвы характеризовалась выраженной тенденцией к росту (рис. 4), а ее уровень возрос за десять лет с 17,8 до 20,1 случая на 100 000 мужского населения (на 12,9%). Тренд показателя смертности от РПЖ в столице соответствовал тренду в Российской Федерации, а уровень

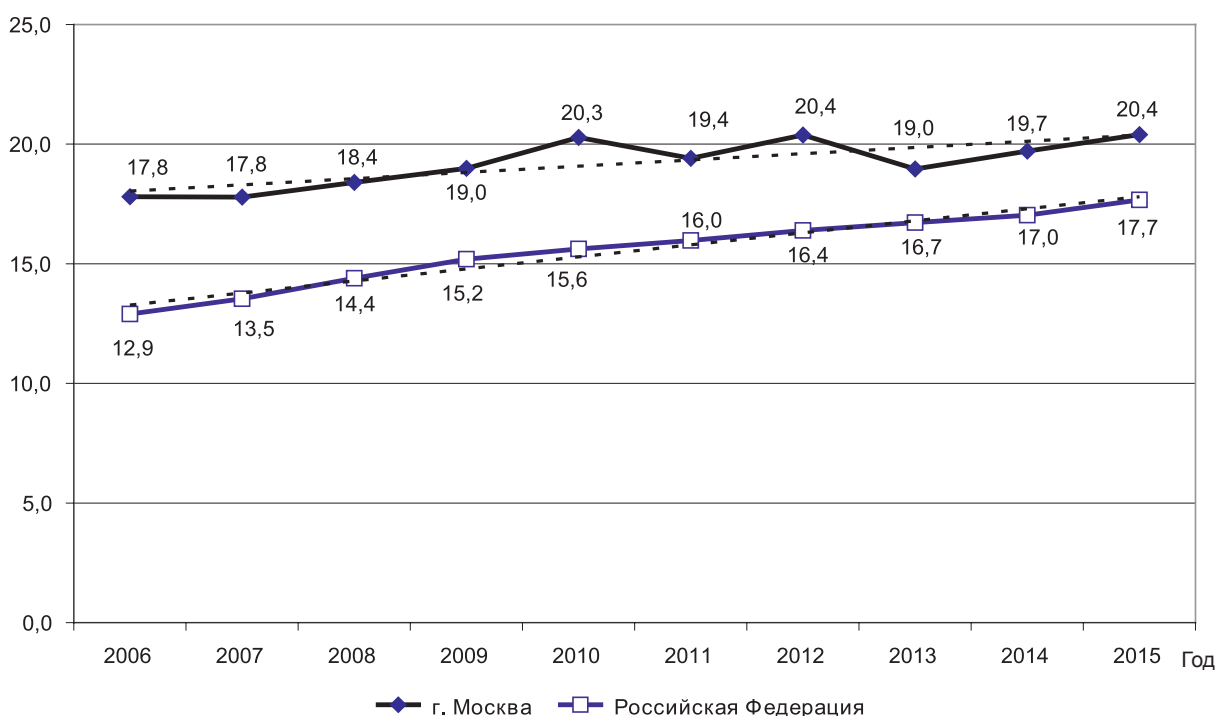


Рис. 4. Динамика смертности от рака предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2006—2015 гг. (на 100 000 мужского населения)

стабильно превышал средний по стране показатель в 1,4 раза в 2006 г. и 1,2 раза в 2015 г.

При анализе показателей заболеваемости и смертности населения онкоурологическими заболеваниями следует учитывать, что частота данной патологии нарастает с возрастом, и на уровень «грубых» интенсивных показателей, рассчитанных на все население, существенно влияет его возрастной состав. Доля лиц старше трудоспособного возраста составляла в 2015 г. в Москве — 26,0%, в РФ — 24,0%. Для элиминирования влияния особенностей возрастного состава на интенсивные показатели заболеваемости и смертности нами произведен анализ стандартизированных по возрасту показателей (табл. 3).

Таблица 3
Сравнительная характеристика «грубых» и стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в г. Москве и РФ в 2015 г.

Показатель	г. Москва	Российская Федерация
<i>Заболеваемость на 100 000 населения</i>		
«Грубые» показатели	70,4	57,2
Стандартизированные показатели	43,1	40,2
<i>Смертность на 100 000 населения</i>		
«Грубые» показатели	20,4	17,7
Стандартизированные показатели	10,9	12,1

Сопоставление стандартизированных по возрасту показателей смертности позволяет сделать вывод, что если бы возрастной состав в г. Москве и РФ был бы одинаковым, то смертность от рака предстательной железы в столице была бы ниже. Таким образом, более высокие уровни смертности от РПЖ в г. Москве обусловлены особенностями возрастного состава в столице (большой долей лиц старших возрастных групп).

Сопоставление стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости показало, что даже при одинаковом возрастном составе заболеваемость раком предстательной железы все равно была бы выше в столице, хотя различия в уровнях показателей были бы менее выраженными.

Выводы:

1. На протяжении 2006—2015 г. среди всех урологических заболеваний наибольшую долю в структуре первично выявленных среди взрослого населения г. Москвы болезней мочеполовой системы составляли болезни предстательной железы — 8,7% в 2006 г. и 14,4% в 2015 г. За десятилетний период наблюдения резко снизился уровень первичной заболеваемости болезнями предстательной железы с 882,9 до 453,3 случая на 100 000 мужского населения 18 лет и старше (на 429,6 случая, или 48,7%). Данная тенденция не соответствовала динамике аналогичного показателя в Российской Федерации (заболеваемость выросла на 11,4%). Такие особенности первичной заболеваемости болезнями предстательной железы в г. Москве свидетельствуют об ухудшении на протяжении последнего десятилетия выявления данной патологии среди жителей столицы и необ-

ходимости активизации работы первичного звена урологической службы.

2. При анализе распространенности заболеваний установлено, что в г. Москве в 2015 г., как и в предыдущие годы, наибольшую долю (42,2%) и наибольшую частоту распространенности (4330,0 на 100 000 взрослых мужчин) среди всех урологических заболеваний имели болезни предстательной железы. Уровень распространенности болезней ПЖ в г. Москве стабильно превышал аналогичный показатель по стране в 2,1 раза в начале периода наблюдения и 1,6 раза в 2015 г.

Анализ полноты охвата больных диспансерным наблюдением свидетельствует, что только четверть пациентов с заболеваниями ПЖ находилась на диспансерном наблюдении (в г. Москве в 2015 г. — 23,6%), что указывает на недостатки в организации диспансерного наблюдения за больными с заболеваниями ПЖ и необходимость обоснования возможностей оптимизации организации урологической помощи.

3. Анализ онкоурологической заболеваемости и смертности населения г. Москвы показал, что предстательная железа является самой частой локализацией злокачественных новообразований среди всех онкоурологических заболеваний, выявленных среди жителей столицы, а РПЖ — самой частой причиной смерти. Установлено, что именно для РПЖ характерны наиболее высокие среди всех онкоурологических заболеваний темпы прироста показателя заболеваемости (на 33,6%) и смертности (на 14,6%) на протяжении 2006—2015 г. «Грубый» показатель заболеваемости РПЖ в г. Москве превышал средний показатель по стране в 1,2—2,0 раза, а смертности соответственно в 1,2—1,4 раза. Сопоставление стандартизированных по возрасту показателей смертности и заболеваемости РПЖ позволило сделать вывод, что если бы возрастной состав в г. Москве и РФ был бы одинаковым, то смертность от РПЖ была бы ниже в столице, а заболеваемость РПЖ все равно была бы выше в столице, хотя различия в уровнях показателей были бы менее выраженными.

4. Эффективность целевых онкологических профилактических осмотров, своевременность выявления РПЖ, а также эффективность его лечения в г. Москве выше, чем в целом в Российской Федерации. Однако даже в столице показатели активного и своевременного выявления РПЖ неадекватны современным возможностям медицинской помощи. В результате в г. Москве почти треть (29,7%) случаев рака предстательной железы выявляется на III—IV стадии заболевания.

5. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости усовершенствования урологической помощи населению, в том числе ее амбулаторного звена, от эффективности функционирования которого, в первую очередь, зависит полнота и своевременность выявления, а значит, и результативность лечения болезней предстательной железы и рака предстательной железы

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. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации за десятилетний период (2002—2012 гг.) по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. — 2014. — № 2. — С.4—12.
2. Аполихин, О.И. Инвалидность вследствие заболеваний мочеполовой системы в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Т.В. Солнцева // Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — № 1. — С.37—46.
3. Глыбочко, П.В. Российская урология в XXI в. / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев // Урология. — 2015. — № 5. — С.4—9.
4. Максимов, В.А. Современный взгляд на проблему скрининга рака предстательной железы / В.А. Максимов, Д.Ю. Пушкар, М.С. Умаров // Урология. — 2009. — № 5. — С.74—77.
5. Президиум РАН: Фундаментальные исследования и инновации в практической урологии. 29 июня 2016 г. Материалы портала «Научная Россия». — URL: <https://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>
6. Сообщение чл.-корр. РАН О.Б. Лоран на Президиуме РАН: Фундаментальные исследования и инновации в практической урологии 28 июня 2016 г. — URL: <http://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. — 232 с.

REFERENCES

1. Apolikhin OI, Sivkov AV, Beshliev DA, Solntseva TV, Komarova VA. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti v Rossijskoj Federacii za desjatiletnij period (2002-2012 godah) po dannym oficial'noj statistiki [The analysis of uronephrological morbidity in the Russian Federation for a ten-year period (2002-2012) according to official statistics]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija [Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya]. 2014; 2: 4–12.
2. Apolikhin OI, Sivkov AV, Solntseva TV. Invalidnost' vsledstvie zaboлеvanij mochepolovoj sistemy v Rossijskoj Federacii po dannym oficial'noj statistiki [Disability due to diseases of the genitourinary system in the Russian Federation according to official statistics]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija [Experimental and clinical urology]. 2012; 1: 37–46.
3. Glybochko PV. Rossijskaja urologija v XXI veke [Russian urology in the XXI century]. Urologija [Urology]. 2015; 5: 4–9.
4. Maksimov VA, Pushkar DY, Umarov MS. Sovremennyj vzgljad na problemu skrininga raka predstatel'noj zhelezy [The modern view on the problem of cancer screening of the prostate gland]. Urology [Urology]. 2009. (5): 74–77.
5. Prezidium RAN [Presidium of the Russian Academy of Sciences]. Fundamental'nye issledovaniya i innovacii v prakticheskoy urologii [Fundamental research and innovations in practical urology]. Materialy portala «Nauchnaja Rossija» [Materials of the portal «Scientific Russia»]. 2016; access mode <https://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>
6. Loran OB. Fundamental'nye issledovaniya i innovatsii v prakticheskoy urologii [Fundamental Research and Innovation in Practical Urology]. Moscow. 2016; Available at: <http://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>.
7. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrov GV. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Russii v 2013 godu [The state of oncological assistance to the population of Russia in 2013]. Moscow: FGBU «MNI OI imeni P.A. Gercena» [MCRI them. PA Herzen]; 2013; 232 p.

© М.А. Кабалык, 2017

УДК 616.728.3-002:616.12-008.331.1

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

КАБАЛЫК МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2, e-mail: taxi_maxim@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить взаимосвязи между сосудистым ремоделированием и факторами клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза у больных остеоартритом с артериальной гипертонией. **Материал и методы.** В рандомизированное поперечное исследование было включено 65 больных остеоартритом коленных суставов, среди которых 58 женщин и 7 мужчин в возрасте (66,7±7,9) года и длительностью заболевания от 1 до 18 лет. В группу сравнения были включены 40 больных артериальной гипертонией без остеоартрита в возрасте (63,8±6,5) года. В качестве группы контроля были включены 18 больных без артериальной гипертонии и остеоартрита в возрасте (59,6±8,3) года, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. Проводили оценку суставного статуса с использованием визуальной аналоговой шкалы боли, опросника WOMAC, измеряли толщину комплекса интима-медиа на общей сонной артерии. В плазме крови определяли фактор роста и дифференцировки 5 (GDF-5), фактор, связанный с апоптозом (Fas), индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1 (OSGIN-1). **Результаты и их обсуждение.** Наибольшее содержание Fas наблюдалось в группе больных остеоартритом, что имело статистически значимые различия с группой больных артериальной гипертонией без остеоартрита и группой контроля. Концентрация OSGIN-1 была значимо выше в группе больных остеоартритом с артериальной гипертонией по сравнению с группой контроля и не имела до-

стоверных различий между группами гипертензивных больных. Уровень GDF-5 был статистически значимо выше в группе больных остеоартритом по сравнению с группой больных артериальной гипертензией без остеоартрита и группой контроля. Изучение особенностей анамнеза больных показало, что в группе больных остеоартритом с артериальной гипертензией продолжительность остеоартрита составила $(7,08 \pm 3,13)$ года, артериальной гипертензией — $(15,53 \pm 5,56)$ года. Продолжительность анамнеза артериальной гипертензии до дебюта остеоартрита в этой группе больных составила в среднем $(8,45 \pm 2,43)$ года. Максимальный уровень боли по визуальной аналоговой шкале боли и WOMAC наблюдался у больных остеоартритом, которые имели толщину комплекса интима-медиа на общей сонной артерии более 1,1 мм, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами, имевшими толщину комплекса интима-медиа на общей сонной артерии менее 0,9 мм. **Выводы.** Степень сосудистого ремоделирования связана с клиническими проявлениями остеоартрита. При остеоартрите и артериальной гипертензии наблюдается дисбаланс регуляции клеточного цикла и апоптоза, достигающий максимума в условиях коморбидности. Сосудистое ремоделирование в рамках кардиоваскулярного континуума при артериальной гипертензии и остеоартрите имеет тесные патогенетические взаимосвязи, реализующиеся на молекулярном уровне, в том числе через регуляцию клеточного цикла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартрит, сосудистое ремоделирование, GDF-5, OSGIN-1.

Для ссылки: Кабалык, М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертензией / М.А. Кабалык // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.29—35. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35.

MOLECULAR INTERRELATION OF VASCULAR REMODELING IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

KABALYK MAXIM A., C. Med. Sci., assistant of professor of Institute of therapy and instrumental diagnostics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Abstract. Aim. Interrelation between vascular remodeling and factors of cell differentiation, proliferation and apoptosis in patients with osteoarthritis and arterial hypertension has been studied. **Material and methods.** The study was performed on 65 patients with osteoarthritis of knee joints, including 58 women and 7 men aged $(66,7 \pm 7,9)$ years with duration of the disease 1—18 years. Comparison group included 40 patients with arterial hypertension without osteoarthritis at the age of $(63,8 \pm 6,5)$ years. 18 patients without arterial hypertension and osteoarthritis at the age of $(59,6 \pm 8,3)$ years, comparable to the main group by gender and age, were included in control group. All patients were assessed on the joint status using visual analogue pain scale, WOMAC questionnaire; the thickness of the intima-media complex has been measured on the common carotid artery. Plasma GDF-5 (growth and differentiation factor 5), Fas (apoptosis-related factor) and OSGIN-1 (oxidative stress-inducing growth inhibitor 1) have been determined. **Results and discussion.** The highest Fas level was seen in osteoarthritis group of patients, who showed statistically significant difference with the group of arterial hypertension patients without osteoarthritis and with control. The concentration of OSGIN-1 was significantly higher in the group of patients with osteoarthritis and arterial hypertension compared to control and did not show significant difference between the groups of hypertensive patients. The level of GDF-5 was significantly higher in the osteoarthritis group compared to the group of patients with arterial hypertension without osteoarthritis and to control. The study of the history of osteoarthritis and arterial hypertension revealed duration of osteoarthritis of $(7,08 \pm 3,13)$ years, arterial hypertension — $(15,53 \pm 5,56)$ years. The history of hypertension before the debut of osteoarthritis in this group of patients was in average $(8,45 \pm 2,43)$ years. The maximal pain level according to the visual analogue scale and WOMAC was observed in patients with osteoarthritis with intima-media complex thickness of common carotid artery of more than 1,1 mm, which was significantly higher in comparison with patients with intima-media complex of less than 0,9 mm. **Conclusion.** The degree of vascular remodeling is associated with clinical manifestations of osteoarthritis. Imbalanced regulation of cell cycle and apoptosis is observed in patients with osteoarthritis and arterial hypertension, reaching its maximum in comorbidity. Vascular remodeling within the cardiovascular continuum with arterial hypertension and osteoarthritis has close pathogenetic interrelations on molecular level, including via regulation of the cell cycle.

Key words: arterial hypertension, osteoarthritis, vascular remodeling, GDF-5, OSGIN-1.

For reference: Kabalyk MA. Molecular interaction of vascular remodeling in patients with osteoarthritis and arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 29—35. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35.

Введение. Остеоартрит (ОА) — многофакторное и гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хронический дегенеративно-воспалительный процесс, затрагивающий все ткани суставов, включая субхондральную кость, суставной хрящ, связки, синовиальную оболочку и мышцы. ОА является значимой медико-социальной проблемой для многих стран мира ввиду высокой распространенности, которая достигает 20% населения всех стран [1]. Данное заболевание требует больших экономических затрат, связанных с эндопротезированием суставов, реабилитацией и социальными выплатами лицам со стойкой утратой трудоспособности [2].

Интерес представляют результаты исследований последних лет, которые показали, что ОА является независимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф [3]. С другой стороны, есть убедительные данные о роли сосудистого ремоделирования в развитии ОА [4, 5]. Остеоартрит и процессы сосудистого ремоделирования в рамках кардиоваскулярного континуума имеют ряд общих патофизиологических черт. Во-первых, ремоделирование тканей суставов при ОА и изменение сосудистой стенки при артериальной гипертензии (АГ) происходит под воздействием ряда провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-6, IL-4, ФНО- α и др. [6, 7]. Во-вторых, ключевыми внутриклеточными коммуникативными сигнальными

каскадами в обоих случаях являются MAPK, ERK, сигнальный путь Nf-κB и др. [8]. В-третьих, тканевое ремоделирование при ОА и АГ осуществляется под влиянием матриксных металлопротеиназ, в условиях абсолютного или относительного дефицита их ингибиторов [9]. В-четвертых, есть основания полагать, что в основе начальных этапов формирования ОА лежит изменение сосудистого русла субхондральной кости, обуславливающее нарушение трофических паттернов суставного хряща [4]. Наконец, высокая распространенность АГ у больных ОА, достигающая, по разным данным, 65—95%, позволяет предположить наличие между артериальной гипертонией и остеоартритом патогенетической общности, что дает основание сформулировать интеграционную концепцию ОА с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Большой научно-практический интерес в последние годы сфокусирован на роли клеточных факторов роста и дифференцировки в патогенезе ОА. Так, была доказана роль целого ряда сигнальных молекул семейства трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в репаративных процессах суставов при ОА [10]. Установлена роль апоптоза и оксидативного стресса в формировании болевого фенотипа и ремоделировании тканей при дегенеративно-воспалительных заболеваниях суставов [11, 12]. Есть данные, подчеркивающие важную роль апоптоза в формировании сердечно-сосудистой патологии [13]. Доказано значение TGF-β, других факторов роста и дифференцировки в формировании сосудистого ремоделирования при АГ [9]. Эти данные подчеркивают потенциальную значимость общих молекулярно-клеточных механизмов формирования коморбидной патологии.

До настоящего времени молекулярные механизмы интеграции остеоартрита и сосудистого ремоделирования изучены недостаточно, особенно патогенетическая роль клеточного фактора роста, пролиферации и апоптоза. Дальнейшее изучение общих механизмов формирования сердечно-сосудистой коморбидности при ОА и АГ позволит установить новые патогенетические звенья для разработки новейших фармакологических подходов в профилактике и лечении.

Цель исследования — изучить взаимосвязи между сосудистым ремоделированием и факторами клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза у больных ОА с АГ.

Материал и методы. Проведено рандомизированное поперечное (одномоментное) исследование, в рамках которого было обследовано 65 пациентов с ОА коленных суставов. Диагноз был верифицирован в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2010). В исследование было включено 58 (89,3%) женщин и 7 (10,7%) мужчин в возрасте (66,7±7,9) года и длительностью заболевания от 1 до 18 лет [(5,9±4,0) года]. Рентгенологическую стадию ОА оценивали согласно классификации Kellgren. Все больные ОА (100%), включенные в исследование, имели гипертоническую болезнь с продолжительностью анамнеза не менее 12 мес. В качестве группы сравнения в исследование были включены 40 больных артери-

альной гипертонией без ОА в возрасте (63,8±6,5) года. В качестве группы контроля в исследование были включены 18 больных без АГ и ОА в возрасте (59,6±8,3) года, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

Критерии исключения для всех групп пациентов: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 мес до включения в исследование, онкологические заболевания, гемохроматоз, микрокристаллические артриты, системные заболевания соединительной ткани, переломы мыщелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, тяжелая соматическая патология, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 13.03.2013).

Исследование выполнено на базе КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 3». Прием пациентов осуществлялся в кабинете врача-ревматолога. Дополнительное инструментальное обследование осуществлялось в отделении функциональной диагностики, рентгенологическом кабинете. Серологическое тестирование образцов крови пациентов проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

С целью верификации диагноза была выполнена рентгенография коленных суставов в двух проекциях на цифровом аппарате «Электрон». Сосудистое ремоделирование оценивали путем измерения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия атероматозных бляшек на средней трети общей сонной артерии (ОСА). Толщину КИМ определяли с помощью ультразвукового исследования на диагностическом комплексе «ALOCA-5000». В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на три группы в зависимости от размеров КИМ: менее 0,9 мм, 0,9—1,1 мм, более 1,1 мм.

Исследования проводились в комплексе с общеклиническим и лабораторным обследованием, включающим определение систолического и диастолического артериального давления по результатам «офисных» измерений в соответствии с клиническими рекомендациями ВНОК (2013). В данном исследовании не учитывали особенности фармакотерапии АГ и ОА. Оценку суставного статуса проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и опросника WOMAC.

Для определения концентраций искомым молекул в крови пациентов, включенных в исследование, использовали иммуноферментный анализ. Приняли коммерческие наборы для определения фактора роста и дифференцировки 5 (GDF-5), связанный с апоптозом фактор (Fas), индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1 (OSGIN-1) (Cloud-Clone Corp., США).

Статистический анализ результатов проводили в программной среде Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством среднего значения и его стандартного отклонения (M±m). Достоверность

различий распределения непрерывных переменных определяли, используя непараметрический z-критерий Манна — Уитни. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было более или равно 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В данном исследовании был проанализирован уровень фактора роста и дифференцировки (GDF-5), индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1 (OSGIN-1) и проапоптотический Fas-лиганд (табл. 1).

Таблица 1

Уровни молекулярных маркеров роста и дифференцировки в исследуемых группах (M±m)

Параметр	ОА с АГ	АГ без ОА	Контрольная группа
Fas	28,17±3,82*#	20,41±3,07	10,63±1,04
OSGIN-1	5,95±0,46*	4,69±1,20	3,90±0,51
GDF-5	1129,31±100,06*#	747,12±67,99	624,78±68,14

*Различия статистически значимы по сравнению с группой АГ без ОА, $p < 0,05$;

#различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Наибольшее содержание Fas наблюдалось в группе больных ОА, что имело статистически значимые различия с группой больных АГ без ОА ($z=2,6$, $p < 0,05$) и контрольной группой ($z=2,8$, $p < 0,05$). Концентрация OSGIN-1 была значимо выше в группе больных ОА с АГ по сравнению с контролем ($z=2,1$, $p < 0,05$) и не имела достоверных различий между группами гипертензивных больных ($z=1,2$, $p > 0,05$). Уровень GDF-5 был статистически значимо выше в группе больных ОА по сравнению с группой больных АГ без ОА ($z=2,6$, $p < 0,05$) и контрольной группой ($z=2,8$, $p < 0,05$).

Изучение особенностей анамнеза ОА и АГ показало, что в группе больных ОА с АГ продолжительность ОА составила (7,08±3,13) года, АГ — (15,53±5,56) года. Продолжительность анамнеза АГ до дебюта ОА в этой группе больных составила в среднем (8,45±2,43) года. Анамнез АГ был статистически значимо дольше по сравнению с длительностью ОА ($z=3,1$, $p < 0,05$). Возраст дебюта АГ у больных ОА составил (50,73±9,18) года. Продолжительность анамнеза и возраст дебюта АГ в группе больных без ОА составили соответственно (7,48±4,53) и (56,78±11,40) года. Как показал корреляционный анализ, продолжительность ОА положительно влияла на уровень боли, оцененной по WOMAC и ВАШ (соответственно $r=0,33$, $p < 0,05$; $r=0,43$, $p < 0,05$). Длительность анамнеза АГ прямо коррелировала с уровнем боли по ВАШ ($r=0,35$, $p < 0,05$). Возраст дебюта АГ имел обратную связь с болью по WOMAC ($r=-0,41$, $p < 0,05$). Уровни Fas и GDF-5 имели прямую корреляционную связь с длительностью АГ (соответственно $r=0,27$, $p < 0,05$; $r=0,29$, $p < 0,05$).

Была проведена оценка взаимосвязей молекулярных регуляторов роста и пролиферации с сосудистым ремоделированием. В группе больных

ОА с АГ уровень OSGIN-1 прямо коррелировал с толщиной КИМ ($r=0,39$; $p < 0,05$), GDF-5 показал прямую статистически значимую связь с КИМ и наличием атером в ОА (соответственно $r=0,46$, $p < 0,05$; $r=0,53$, $p < 0,05$). В этой группе пациентов уровень Fas не показал достоверных связей ни с одним из показателей сосудистого ремоделирования ($p > 0,05$). У больных АГ без ОА показатели OSGIN-1 и GDF-5 также показали прямую корреляционную связь с толщиной КИМ, но она была меньшей силы (соответственно $r=0,26$, $p < 0,05$; $r=0,30$, $p < 0,05$). В контрольной группе больных значения Fas, OSGIN-1, GDF-5 не имели достоверных связей с показателями сосудистого ремоделирования, очевидно это было связано с тем, что все пациенты этой группы имели нормальные показатели КИМ ОА.

Как показано в табл. 2, максимальный уровень боли по ВАШ и WOMAC наблюдался у больных ОА, которые имели толщину КИМ ОА более 1,1 мм, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами, имевшими КИМ менее 0,9 мм (соответственно $z=2,3$, $p < 0,05$; $z=2,3$, $p < 0,05$).

Таблица 2

Клиническая характеристика групп больных ОА с АГ в зависимости от толщины КИМ ОА (M±m)

Параметр	Толщина КИМ ОА, мм		
	Менее 0,9	0,9—1,1	Более 1,1
Боль по ВАШ, мм	3,61±0,48	5,40±1,07	7,22±2,20*
Боль по WOMAC, баллы	10,67±3,82	18,80±3,64	22,31±5,22*
Ригидность по WOMAC, баллы	7,50±2,40	7,86±3,76	12,11±3,55*
Функциональный дефицит по WOMAC, баллы	77,11±10,33	65,6±8,13	79,62±11,83#
Сумма баллов анкеты WOMAC	99,67±16,48	91,9±15,15	110,06±20,70
Возраст больных, годы	63,67±2,31	61,90±8,68	67,49±7,92

*Различия статистически значимы по сравнению с группой КИМ ОА < 0,9 мм, $p < 0,05$;

#различия статистически значимы по сравнению с группой КИМ ОА 0,9—1,1 мм, $p < 0,05$.

В данном исследовании были проведены клинико-рентгенологические сопоставления изучаемых параметров. Концентрация Fas имела прямую корреляционную связь с уровнем боли и функционального дефицита по WOMAC (соответственно $r=0,30$, $p < 0,05$; $r=0,33$, $p < 0,05$). Данный показатель обратно коррелировал с размером краевых остеофитов ($r=-0,26$, $p < 0,05$). Уровни GDF-5 и OSGIN-1 статистически значимо коррелировали с рентгенологической стадией ОА (соответственно $r=0,33$, $p < 0,05$; $r=0,30$, $p < 0,05$), размерами остеофитов (соответственно $r=0,30$, $p < 0,05$; $r=0,29$, $p < 0,05$). OSGIN-1 показал достоверную прямую связь с уровнем боли по ВАШ ($r=0,36$, $p < 0,05$).

Концентрация Fas в группе больных ОА была достоверно выше у лиц с КИМ более 1,1 мм (табл. 3) по сравнению с группами КИМ менее 0,9 мм ($z=2,6$, $p < 0,05$) и КИМ 0,9—1,1 мм ($z=3,1$, $p < 0,05$). В группе пациентов с АГ без ОА содержание Fas статистиче-

Уровни молекулярных маркеров роста и дифференцировки в зависимости от толщины КИМ ОСА

Параметр	Группа ОА с АГ			Группа АГ без ОА		
	КИМ <0,9 мм	КИМ 0,9—1,1 мм	КИМ >1,1 мм	КИМ <0,9 мм	КИМ 0,9—1,1 мм	КИМ >1,1 мм
Fas	25,37±3,92	22,46±2,59	33,58±4,18*#	18,33±3,71	23,26±2,62	21,46±2,88
OSGIN-1	3,16±0,56	6,33±0,99*	6,10±1,26*	4,87±0,49	5,50±1,04	6,04±1,17*
GDF-5	645,11±67,28	1147,23±98,20*	1169,44±105,11*	601,21±48,71	780,25±74,92*	799,67±91,76*

* Различия статистически значимы по сравнению с группой КИМ ОСА <0,9 мм, $p < 0,05$;

различия статистически значимы по сравнению с группой КИМ ОСА 0,9—1,1 мм, $p < 0,05$.

ски значимо не менялось ($p > 0,05$). Уровень OSGIN-1 у пациентов с ОА был значимо выше у больных в группах КИМ более 1,1 мм и КИМ 0,9—1,1 мм относительно контроля (соответственно $z = 2,8$, $p < 0,05$; $z = 2,8$, $p < 0,05$). У лиц без ОА, но имевших АГ, уровень OSGIN-1 был достоверно выше у больных с толщиной КИМ ОСА более 1,1 мм относительно группы больных с нормальными показателями КИМ ($z = 2,1$, $p < 0,05$). Содержание GDF-5 в сыворотке крови у пациентов с ОА было статистически значимо выше у больных с КИМ более 1,1 мм и КИМ 0,9—1,1 мм (соответственно $z = 2,8$, $p < 0,05$; $z = 2,6$, $p < 0,05$). Такая же тенденция наблюдалась у лиц без ОА, имевших АГ (соответственно $z = 2,1$, $p < 0,05$; $z = 2,1$, $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Результаты данного исследования показали, что больные АГ имеют достоверно более высокие уровни Fas и GDF-5 по сравнению с группой контроля. Наибольшие показатели Fas-ассоциированного апоптоза, фактора роста и дифференцировки 5, а также ингибитора роста OSGIN-1 наблюдаются у больных, которые имеют сочетание АГ и ОА. Это дает основание предположить, что при ОА и АГ наблюдается нарушение процессов клеточной дифференцировки и апоптоза, которые достигают максимума в условиях коморбидности. Данное предположение основано на том, что GDF-5 участвует в формировании соединительнотканного матрикса [14], избыточная пролиферация которого является известным участником сосудистого ремоделирования в условиях АГ. Yang X. et al. (2013) показали, что GDF-5 регулирует экспрессию коннексина, обеспечивая хондрогенный потенциал стволовой клетки [15]. Основными же эффектами OSGIN-1 являются угнетение клеточного цикла и активация апоптоза в условиях оксидативного стресса через активацию фактора транскрипции Nrf2 [11]. Активация апоптоза через Fas-лиганд реализуется под влиянием IL-1, IL-6, ФНО- α , которые являются доказанными участниками сосудистого и суставного ремоделирования [6, 7]. Таким образом, при сочетании ОА с АГ имеет место усиление апоптоза и угнетение клеточного цикла через факторы Fas и OSGIN-1. С другой стороны, повышается потенциал соединительнотканной дифференцировки стволовой клетки, что обеспечивает активный рост соединительнотканного матрикса.

Ключевым вопросом в оценке интеграции патогенетических звеньев ОА и АГ является определение первичности в нарушениях патофизиологических каскадов. В данном исследовании показано, что АГ развивается в среднем за 8 лет до дебюта суставного синдрома. Это обстоятельство позволяет сделать

предположение о том, что сосудистое ремоделирование имеет важное значение в развитии ОА, а при его формировании поддерживается усилением дисбаланса между регуляторами клеточного цикла и пролиферации. В доступной литературе нам не удалось обнаружить результаты исследований, посвященных изучению анамнестических взаимосвязей ОА и АГ. Вместе с тем есть данные, которые подтверждают вклад изменений сосудистого русла субхондральной кости в условиях ишемии и гипертензии. Так, в патогенезе ОА показана роль эндотелиального фактора роста (VEGF) [16], оксида азота (NO) и некоторых других субстанций, реализующихся в субхондральной кости [17]. Было убедительно показано, что эндотелиальные клетки сосудов субхондральной кости выделяют протеазы, которые блокируют синтез коллагена 10-го типа и щелочной фосфатазы в культуре куриных хондроцитов. При этом эндотелиоциты являются источником сосудистой инвазии, способствующей гипертрофической дифференцировке хондроцитов и остеоцитов [4, 18].

Было выяснено, что активация апоптоза при ОА в сочетании с АГ происходит пропорционально ремоделированию стенки общей сонной артерии. Кроме того, уровень Fas и размеры КИМ ОСА имели прямую связь с интенсивностью боли и функционального дефицита. Данное обстоятельство можно объяснить с точки зрения участия Fas-индуцированного апоптоза в формировании атероматозной бляшки [19]. С другой стороны, известно, что Fas является фактором инициации ноцицептивной боли и прогрессирования ОА [12]. Ингибитор клеточного цикла OSGIN-1 в данном исследовании показал прямую связь с рентгенологическими симптомами ОА и сонографическими признаками сосудистого ремоделирования. Это обстоятельство можно объяснить ролью активации свободно-радикального окисления в процессе развития сосудистого ремоделирования и атеросклероза [13]. Окислительный стресс, в свою очередь, является активатором OSGIN-1, который благодаря своим биологическим эффектам, вероятно, участвует в формировании патологического гипертрофического фенотипа клеток-мишеней остеоартроза — хондроцитов и остеоцитов [19]. Повышение концентрации GDF-5 не было ассоциировано с болью у больных ОА, но имело связь с рентгенологической стадией ОА и размерами краевых остеофитов. Очевидно остеофиты при ОА формируются вследствие патогенной остеогенной дифференцировки хондроцитов. В связи с чем можно предположить, что повышение GDF-5 происходит по мере усиления ремоделирования

сосудистой стенки при АГ, поддерживая патологическую дифференцировку и пролиферацию клеток субхондральной кости и суставного хряща.

Выводы. Сосудистое ремоделирование в рамках кардиоваскулярного континуума при АГ и ОА имеет тесные патогенетические взаимосвязи, реализующиеся на молекулярном уровне, в том числе через регуляцию клеточного цикла. Степень сосудистого ремоделирования связана с клиническими проявлениями ОА. При ОА и АГ наблюдается дисбаланс регуляции клеточного цикла и апоптоза, достигающий максимума в условиях коморбидности. Важность данного феномена подчеркивается тем, что АГ предшествует дебюту ОА. Поскольку большинство больных ОА имеют сердечно-сосудистую коморбидность, данное обстоятельство целесообразно учитывать в планировании исследований и интерпретации их результатов. OSGIN-1 и GDF-5 являются потенциальными участниками интеграционных процессов патогенеза ОА и АГ. Дальнейшие исследования в данной области позволят углубить знания о патогенезе ОА, будут способствовать дальнейшему совершенствованию методов консервативного лечения данного заболевания с учетом факторов коморбидности.

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. Кабалык, М.А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите / М.А. Кабалык // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55, № 2. — С.187—191.
2. Дубиков, А.И. Микрокристаллический стресс в патогенезе остеоартроза / А.И. Дубиков, М.А. Кабалык, Т.Ю. Корецкая // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88, № 5. — С.32—36.
3. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality / M.M. Haara, P. Manninen, H. Kroger [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P.151—158.
4. Felson, D.T. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis / D.T. Felson, S. McLaughlin, J. Goggins // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139. — P.330—336.
5. Кабалык, М.А. Особенности цитокинового статуса у больных остеоартритом и артериальной гипертензией / М.А. Кабалык // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, № 3. — С.10—15.
6. Gotsman, I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / I. Gotsman // Isr. Med. Assoc. J. — 2008. — Vol. 10, № 7. — P.494—498.
7. Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia / M. Imamura, R.A. Targino, W.T. Hsing [et al.] // Clin. Interv. Aging. — 2014. — Vol. 9. — P.939—944.
8. Biomarkers of Chondrocyte Apoptosis and Autophagy in Osteoarthritis / G. Musumeci, P. Castrogiovanni, F.M. Trovato [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — Vol. 16, № 9. — P.20560—20575.
9. Atorvastatin and sildenafil decrease vascular TGF- β levels and MMP-2 activity and ameliorate arterial remodeling in a model of renovascular hypertension / D.A. Guimarães, E. Rizzi, C.S. Ceron [et al.] // Redox Biol. — 2015. — Vol. 6. — P.386—395.
10. Кабалык, М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе / М.А. Кабалык // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2017. — № 1. — С.36—41.
11. The NRF2 transcriptional target, OSGIN1, contributes to monomethyl fumarate-mediated cytoprotection in human astrocytes / M.S. Brennan, M.F. Matos, K.E. Richter [et al.] // Sci. Rep. — 2017. — Vol. 7. — P.42054.
12. Дубиков, А.И. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита и остеоартроза / А.И. Дубиков, Л.А. Белоголовых, Е.Э. Медведь // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 1. — С.64—68.
13. Quercetin attenuates high fructose feeding-induced atherosclerosis by suppressing inflammation and apoptosis via ROS-regulated PI3K/AKT signaling pathway / X.L. Lu, C.H. Zhao, X.L. Yao, H. Zhang // Biomed. Pharmacother. — 2017. — Vol. 85. — P.658—671.
14. Insulin-like growth factor-I and growth differentiation factor-5 promote the formation of tissue-engineered human nasal septal cartilage / T.H. Alexander, A.B. Sage, A.C. Chen [et al.] // Tissue Eng. Part. C. Methods. — 2010. — Vol. 16, № 5. — P.1213—1221.
15. A modified aggregate culture for chondrogenesis of human adipose-derived stem cells genetically modified with growth and differentiation factor 5 / X. Yang, H. Shang, A. Katz, X. Li // Biores. Open. Access. — 2013. — Vol. 2, № 4. — P.258—265.
16. Enomoto, H. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage / H. Enomoto, I. Inoki, K. Komiyama // Am. J. Pathol. — 2003. — № 162. — P.171—181.
17. Koskinen, A. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients / A. Koskinen, K. Vuolteenaho, R. Nieminen // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2011. — Vol. 29, № 1. — P.57—64.
18. Кабалык, М.А. Роль сосудистых факторов в патогенезе остеоартрита / М.А. Кабалык // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 2. — С.50.
19. Endothelin-1 induces oncostatin M expression in osteoarthritis osteoblasts by trans-activating the oncostatin M gene promoter via Ets-1 / R. Wu, W. Wang, G. Huang [et al.] // Mol. Med. Rep. — 2016. — Vol. 13, № 4. — P.3559—3566.

REFERENCES

1. Kabalyk MA. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie belkov teplovogo shoka s massoj 70 i 27 kDa pri osteoartrite [The clinical and pathogenetic significance of 70- and 27-kDa heat shock proteins in osteoarthritis]. Nauchno-prakticheskaja revmatologija [Rheumatology Science and Practice]. 2017; 55 (2): 187-191. doi: 10.14412/1995-4484-2017-187-191.
2. Dubikov AI, Kabalyk MA, Koreckaja TJu. Mikrokrystallicheskiy stress v patogeneze osteoartroza [Microcrystalline stress in the pathogenesis of osteoarthritis]. Terapevicheskiy arhiv [Therapeutic Archives]. 2016; 88 (5): 32-36. doi: 10.17116/terarkh201688532-36.
3. Haara MM, Manninen P, Kroger H, Arokoski JP, Karkkainen A, Knekt P. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30

- or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 151–158.
4. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 330–336.
 5. Kabalyk MA. Osobennosti citokinovogo statusa u bol'nyh osteoartritom i arterial'noj gipertoniej [Features cytokine status in patients with osteoarthritis and hypertension]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2017; 10 (3): 10–15. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(3).10-15.
 6. Gotsman I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008; 10 (7): 494–498.
 7. Imamura M, Targino RA, Hsing WT, Imamura S, Azevedo RS, Boas LS, Tozetto-Mendoza TR, Alfieri FM, Filippo TR, Battistella LR. Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 939–944. doi: 10.2147/CIA.S60330.
 8. Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, Weinberg AM, Al-Wasiyah MK, Alqahtani MH, Mobasher A. Biomarkers of Chondrocyte Apoptosis and Autophagy in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2015; 16 (9): 20560–20575. doi: 10.3390/ijms160920560.
 9. Guimarães DA, Rizzi E, Ceron CS, Martins-Oliveira A, Gerlach RF, Shiva S, Tanus-Santos JE. Atorvastatin and sildenafil decrease vascular TGF- β levels and MMP-2 activity and ameliorate arterial remodeling in a model of renovascular hypertension. *Redox Biol.* 2015; 6: 386–95. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.017
 10. Kabalyk MA. Biomarkery i uchastniki remodelirovaniya subhondral'noj kosti pri osteoartroze [Biomarkers and participants in the remodeling of the subchondral bone in osteoarthritis]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2017; 1: 36–41. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41.
 11. Brennan MS, Matos MF, Richter KE, Li B, Scannevin RH. The NRF2 transcriptional target, OSGIN1, contributes to monomethyl fumarate-mediated cytoprotection in human astrocytes. *Sci Rep.* 2017; 7: 42054. doi: 10.1038/srep42054.
 12. Dubikov AI, Belogoloviy LA, Medved' EJe. Rol' apoptoza v patogeneze revmatoidnogo artrita i osteoartroza [The role of apoptosis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija* [Scientific and Practical Rheumatology]. 2005; 1: 64–68.
 13. Lu XL, Zhao CH, Yao XL, Zhang H. Quercetin attenuates high fructose feeding-induced atherosclerosis by suppressing inflammation and apoptosis via ROS-regulated PI3K/AKT signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2017; 85: 658–671. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.077.
 14. Alexander TH, Sage AB, Chen AC, Schumacher BL, Shelton E, Masuda K, Sah RL, Watson D. Insulin-like growth factor-I and growth differentiation factor-5 promote the formation of tissue-engineered human nasal septal cartilage. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010; 16 (5): 1213–1221. doi: 10.1089/ten.TEC.2009.0396.
 15. Yang X, Shang H, Katz A, Li X. A modified aggregate culture for chondrogenesis of human adipose-derived stem cells genetically modified with growth and differentiation factor 5. *Biores Open Access.* 2013; 2 (4): 258–265. doi: 10.1089/biores.2013.0014.
 16. Enomoto H, Inoki I, Komiya K. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol.* 2003; 162: 171–181.
 17. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, et al. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2011; 29 (1): 57–64.
 18. Kabalyk MA. Rol' sosudistyh faktorov v patogeneze osteoartrita [The role of vascular factors in the pathogenesis of osteoarthritis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2017; 2: 50.
 19. Wu R, Wang W, Huang G, Mao X, Chen Y, Tang Q, Liao L. Endothelin-1 induces oncostatin M expression in osteoarthritis osteoblasts by trans-activating the oncostatin M gene promoter via Ets-1. *Mol Med Rep.* 2016; 13 (4): 3559–3566. doi:10.3892/mmr.2016.4960.

© А.С. Наумов, Н.С. Карпунина, С.А. Наумов, 2017

УДК 616.12-009.7-055.1:616.681-008.64:616.43

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).35-40

АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕНОКАРДИИ У МУЖЧИН

НАУМОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел. +7-904-849-74-49, e-mail: san280208@yandex.ru

КАРПУНИНА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА, докт. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел. +7-902-831-24-12, e-mail: karpuninapsma@mail.ru

НАУМОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Россия, 614002, Пермь, ул. Сибирская, 84, тел. +7-902-832-62-04, e-mail: san280208@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — уточнить характер и выраженность нарушений гонадотропной и андрогенной функций у больных стенокардией по мере прогрессирования заболевания. **Материал и методы.** В исследование включено 145 пациентов со стенокардией напряжения всех функциональных классов и 26 человек без признаков ишемической болезни сердца, все мужчины сопоставимы по возрасту. В группах определяли содержание гонадотропинов и тестостерона в венозной крови радиоиммунным методом, а также уровень продуктов метаболизма андрогенов (17-кетостероиды, андростерон, дегидроэпиандростерон, этиохоланолол) в суточной моче. Выполняли сравнительный статистический анализ. **Результаты и их обсуждение.** На первых этапах болезни отмечаются выраженные дисфункциональные изменения в системе гипофиз — гонады с увеличением уровня гормонов, обладающих андрогенными свойствами. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболе-

вания, происходит постепенное угнетение андрогенной функции семенников. Предложено три основных типа нарушений в данной гормональной системе: 1) тенденция к увеличению лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона при нормальном уровне андрогенов; 2) увеличение содержания лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, тенденция к снижению уровня андрогенов; 3) увеличение содержания лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона и низкий уровень андрогенов. Особенности продукции гормонов влияли на клиническое течение стенокардии, которые были максимальны при третьем типе выявленных нарушений. **Выводы.** Установлены переменные нарушения в системе гипоталамус—гипофиз—гонады у мужчин молодого и среднего возраста со стабильной стенокардией. Лабораторный комплекс обследования у таких больных, помимо стандартных параметров, целесообразно дополнять оценкой андрогенного статуса. При выявлении признаков андрогенного дефицита следует рассмотреть возможность его медикаментозной коррекции для улучшения качества жизни пациентов с III—IV функциональным классом стенокардии.

Ключевые слова: стенокардия, мужчины, гонадотропные гормоны, андрогены.

Для ссылки: Наумов, А.С. Андрогенный статус и клинические особенности стенокардии у мужчин / А.С. Наумов, Н.С. Карпунина, С.А. Наумов // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.35—40. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).35-40.

ANDROGEN STATUS AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF STABLE ANGINA IN MALES

NAUMOV ALEXANDER S., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of E.A. Wagner Perm State Medical University, Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26, tel. +7-904-849-74-49, e-mail: san280208@yandex.ru

KARPUNINA NATALIA S., D. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of E.A. Wagner Perm State Medical University, Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26, tel. +7-902-831-24-12, e-mail: karpuninapsma@mail.ru

NAUMOV SERGEI A., C. Med. Sci. Chief physician of Clinical Cardiological Health Centre, Russia, 614990, Perm, Sibirskaya str., 84, tel. +7-902-832-62-04, e-mail: san280208@yandex.ru

Abstract. Aim. The features and severity of gonadotropin and androgen dysfunction in patients with all functional classes of stable angina were studied. **Material and methods.** 145 patients with stable angina and 26 healthy volunteers without any features of coronary heart disease have been monitored. All of them were males comparable by age. The levels of gonadotropin and testosterone have been measured in blood and fractionated 17-ketosteroids (androsterone, dehydroepiandrosterone, etiocholanolone) in 24-hour urine samples in all groups. Statistics included comparable analysis. **Results and discussion.** The 1st stages of the disease were characterized by significant functional changes in pituitary — sex glands system with increasing levels of hormones depending on androgenic activity. Furthermore, while the disease has been progressing, the androgen-secreting function of sex glands decreased progressively. 3 major types of hormonal disorders have been suggested: 1) normal androgen level with the trend of increasing luteinizing and follicle-stimulating hormone levels; 2) increase of luteinizing and follicle-stimulating hormone and the trend of androgen level lowering; 3) increase of luteinizing and follicle-stimulating hormone with low level of androgens. These features of hormone secretion have influenced clinical conditions of patients with stable angina with maximal interaction in the 3rd type of disorder. **Conclusion.** The investigation has showed variable disorders in hypothalamus—pituitary—sex glands system in young and middle-aged males with stable angina. It seems expedient to evaluate androgen status in addition to the routine laboratory check-up in such patients. Detection of androgen deficiency should be considered as objective of medical treatment in order to achieve better life quality of patients with III—IV functional class of angina.

Key words: stable angina, males, gonadotropins, androgens.

For reference: Naumov AS, Karpunina NS, Naumov SA. Androgen status and clinical characteristics of stable angina in males. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 35—40. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).35-40.

Введение. Общеизвестно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) регистрируется у мужчин в несколько раз чаще, чем у женщин. Исследователи на протяжении десятилетий связывают этот феномен с антиатеросклеротическим действием эстрогенов [1—3]. Несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, изменения гормонального статуса у мужчин существенно отличаются от происходящих гормональных сдвигов у женщин, а их влияние на развитие патологических состояний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, многие годы привлекает внимание клиницистов и исследователей. В 70-х гг. XX в. впервые G.V. Phillips продемонстрировал связь между половыми гормонами и уровнем глюкозы, инсулина, параметров липидного обмена у мужчин с инфарктом миокарда. В последующем была подтверждена тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и метаболического

синдрома (МС) у мужчин [4]. Более того, при сочетании АГ с ожирением и сахарным диабетом (СД) гипогонадизм выявляется соответственно у 55 и 75% мужчин, а при сочетании всех трех состояний — у 82% [5]. В исследовании The South Yorkshire Study (2003) показано, что гипогонадизм диагностируется у каждого четвертого мужчины, а у больных с острым инфарктом миокарда низкие значения тестостерона ассоциируются с худшим прогнозом заболевания [6]. Известно, что низкий уровень тестостерона, выраженность атеросклероза и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии взаимосвязаны между собой [7, 8]. Принято считать, что снижение продукции андрогенов у пожилых мужчин происходит параллельно с ростом частоты ИБС [9]. В то же время по данным эпидемиологических исследований у мужчин до 50 лет, имеющих клинику ИБС, содержание андрогенов ниже, чем у здоровых лиц,

сопоставимых по возрасту [10]. Последние десятилетия характеризуются значительным омоложением кардиоваскулярной патологии. В ряду факторов, способных обуславливать этот процесс, особый интерес вызывает андрогенный дефицит, влияние которого изучено недостаточно.

В этой связи **целью исследования** явилось уточнение характера и выраженности нарушений гонадотропной и андрогенной функций у больных стенокардией по мере прогрессирования заболевания.

Материал и методы. Изначально работа была одобрена локальным этическим комитетом, у всех пациентов и условно здоровых мужчин из группы сравнения получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Объем наблюдений составил 171 мужчина. Исследование было открытым, параллельным, одномоментным и неконтролируемым. К критериям исключения относили нарушения углеводного обмена, хронические заболевания системы дыхания, артериальную гипертензию, пороки и нарушения ритма сердца, злокачественные новообразования, острые воспалительные или обострение хронических воспалительных заболеваний в предшествующие 2 нед. После оформления информированного согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями исключения были сформированы группы, сопоставимые по возрасту: I группа — пациенты со стенокардией напряжения (СН) I функционального класса (ФК) — 48 человек; II группа — 46 человек со СН II ФК; III группа — 41 человек со СН III ФК; IV группа — 36 человек со СН IV ФК; группу сравнения составили 26 условно здоровых, не имеющих признаков сердечно-сосудистых заболеваний, вошедших в исследование по результатам планового профосмотра. Основанием для распределения пациентов по группам служили данные опроса о частоте, длительности и условиях возникновения ангинозных приступов а также результаты пробы с физической нагрузкой (тредмил) и коронароангио-

графии у части пациентов в соответствии с показаниями. Для лабораторных тестов забирали кровь из кубитальной вены в 1-й день госпитализации. Определение содержания гонадотропинов и тестостерона проводили радиоиммунным методом с помощью коммерческих наборов фирмы «Cea-Ire-Sorin» (Франция). Уровень общих 17-кетостероидов (17-КС) в суточной моче и их фракции — андростерон (А), дегидроэпиандростерон (ДГЭА), этиохоланолон (Э) — определяли методом иммунохемоллюминесценции. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 6.0. Учитывая вид распределения, в случае проведения множественных сравнений использовали метод Kruskal — Wallis. Различия между двумя независимыми группами определяли с использованием U-критерия Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test) и двухвыборочного критерия Колмогорова—Смирнова (Kolmogorov — Smirnov two-sample test), для исследования связи двух признаков вычисляли критерий Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Полученные данные представлены в виде медианы, 25- и 75-перцентилей (Me[LQ;UQ]) при ненормальном распределении, $M \pm sd$, если распределение нормальное; для качественных признаков — абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%).

Результаты и их обсуждение. Краткая клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в *табл. 1*.

Достоверных различий по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), количеству курящих и параметрам липидного профиля в группах наблюдения не выявлено. Группы достоверно отличались по длительности заболевания, степень его тяжести находилась в прямой корреляционной зависимости от стажа. Содержание в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона и экскреция с мочой общих 17-КС и их фракций представлены в *табл. 2*.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, вошедших в исследование

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа	Здоровые	<i>p</i>
Возраст, лет	48 [41; 59]	47 [42; 54]	50 [46; 57]	51 [45; 59]	47 [41; 50]	> 0,05
Количество курящих, абс. (%)	21 (43,8)	19 (41,3)	20 (48,8)	16 (44,4)	14 (53,8)	> 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2 [22,6; 29,4]	26,0 [24,1; 29,2]	26,7 [23,6; 29,8]	26,4 [23,1; 28,9]	25,7 [23,6; 27,4]	> 0,05
Длительность заболевания, годы	1,6 [1,1; 2,3]	2,1 [1,9; 4,1] <i>p</i>₁₋₂=0,01	5,3 [3,7; 5,8] <i>p</i>₂₋₃=0,000 <i>p</i>₃₋₁=0,000	3,8 [2,9; 5,1] <i>p</i>₃₋₄=0,004 <i>p</i>₄₋₁=0,003 <i>p</i>₄₋₂=0,007	—	См. соотв. столбцы
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	4,9 [4,0; 5,7]	4,2 [3,4; 5,7]	5,1 [4,6; 5,8]	4,3 [3,8; 5,2]	5,2 [3,4; 5,9]	> 0,05
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,9 [1,8; 4,3]	2,8 [2,0; 3,9]	2,4 [2,1; 4,3]	2,6 [2,0; 3,7]	2,7 [1,9; 3,8]	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,1]	1,4 [1,3; 1,9]	1,5 [1,1; 2,1]	1,4 [1,3; 1,9]	1,9 [1,3; 2,4]	> 0,05
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,0 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [0,8; 1,2]	1,3 [1,1; 1,4]	> 0,05
Индекс атерогенности	3,2 [2,2; 4,8]	3,5 [2,2; 4,4]	3,4 [2,4; 4,9]	3,6 [2,3; 4,9]	2,9 [2,1; 3,9]	> 0,05

Содержание в сыворотке крови ЛГ, ФСГ и тестостерона (Т) (мг/мл) и экскреция с мочой общих 17-КС и их фракций (мг/сут) у здоровых и больных стенокардией I—IV функционального класса

Показатель	Здоровые, n=26	СН I ФК, n=48	СН II ФК n=46	СН III ФК, n=41	СН IV ФК, n=36
ЛГ, мМЕ/мл	2,98±0,19	4,01±0,58 $p_{1-3}=0,02$	5,21±0,47 $p_{2-3}=0,001$ $p_{2-1}=0,14$	4,63±0,58 $p_{3-3}=0,004$ $p_{3-1}=0,14$ $p_{3-2}=0,37$	4,38±0,61 $p_{4-3}=0,007$ $p_{4-1}=0,4$ $p_{4-2}=0,2$ $p_{4-3}=0,7$
ФСГ, мМЕ/мл	2,96±0,22	2,87±0,31 $p_{1-3}=0,01$	3,01±0,43 $p_{2-3}=0,1$ $p_{2-1}=0,12$	2,56±0,54 $p_{3-3}=0,01$ $p_{3-1}=0,02$ $p_{3-2}=0,02$	3,89±0,33 $p_{4-3}=0,03$ $p_{4-1}=0,04$ $p_{4-2}=0,04$ $p_{4-3}=0,003$
Т, нмоль/л	5,28±0,20	6,48±0,49 $p_{1-3}=0,02$	5,93±0,35 $p_{2-3}=0,2$ $p_{2-1}=0,45$	4,62±0,28 $p_{3-3}=0,2$ $p_{3-1}=0,02$ $p_{3-2}=0,01$	3,61±0,35 $p_{4-3}=0,002$ $p_{4-1}=0,002$ $p_{4-2}=0,002$ $p_{4-3}=0,001$
17-КС, мг/сут	10,4±0,22	11,48±0,54 $p_{1-3}=0,04$	9,59±0,43 $p_{2-3}=0,2$ $p_{2-1}=0,047$	8,9±0,52 $p_{3-3}=0,01$ $p_{3-1}=0,000$ $p_{3-2}=0,1$	8,6±0,81 $p_{4-3}=0,000$ $p_{4-1}=0,001$ $p_{4-2}=0,02$ $p_{4-3}=0,1$
Э, мг/сут	2,88±0,11	3,11±0,27 $p_{1-3}=0,47$	2,35±0,64 $p_{2-3}=0,02$ $p_{2-1}=0,04$	2,40±0,24 $p_{3-3}=0,01$ $p_{3-1}=0,02$ $p_{3-2}=0,4$	2,11±0,18 $p_{4-3}=0,1$ $p_{4-1}=0,001$ $p_{4-2}=0,2$ $p_{4-3}=0,1$
А, мг/сут	2,86±0,10	3,01±0,26 $p_{1-3}=0,1$	2,29±0,31 $p_{2-3}=0,001$ $p_{2-1}=0,02$	2,25±0,22 $p_{3-3}=0,001$ $p_{3-1}=0,02$ $p_{3-2}=0,7$	1,96±0,17 $p_{4-3}=0,1$ $p_{4-1}=0,001$ $p_{4-2}=0,02$ $p_{4-3}=0,1$
Э/А ДГЭА, мг/сут	1,01±0,02 1,93±0,08	1,03±0,04 2,17±0,13 $p_{1-3}=0,4$	1,03±0,05 1,70±0,16 $p_{2-3}=0,4$ $p_{2-1}=0,02$	1,07±0,07 1,72±0,14 $p_{3-3}=0,7$ $p_{3-1}=0,02$ $p_{3-2}=0,7$	1,28±0,02 1,34±0,15 $p_{4-3}=0,01$ $p_{4-1}=0,000$ $p_{4-2}=0,02$ $p_{4-3}=0,01$

При проведении сравнительного анализа установлены значимые межгрупповые отличия по всем изучаемым параметрам. Экскреция ДГЭА, имеющего преимущественно надпочечниковое происхождение, в начальных стадиях находилась на нормальных цифрах с тенденцией к снижению. Статистически достоверное уменьшение ее отмечается лишь у больных стенокардией IV функционального класса. Полученные данные указывают, что на первых этапах болезни отмечаются выраженные дисфункциональные изменения в системе гипофиз—гонады с увеличением уровня гормонов, обладающих андрогенными свойствами. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, происходит постепенное угнетение андрогенной функции семенников и в меньшей степени — коры надпочечников. Между функцией гипофиза и яичек имеется тесная прямая и обратная связь. Сопоставляя уровень гонадотропных гормонов в сыворотке крови и биологически активных андрогенных гормонов в крови и моче, мы выделили три основных типа нарушений в данной гормональной системе.

Для больных с первым типом нарушений (37,3%) характерной была тенденция к увеличению содержания ЛГ и ФСГ в сыворотке крови и нормальный

уровень андрогенов. У этих больных полностью компенсирована андрогенная функция за счет, очевидно, увеличения выработки гонадотропинов, механизм которого можно представить следующим образом. Снижение уровня андрогенных гормонов вызывает увеличение секреции ЛГ, которая в дальнейшем, по мере нормализации содержания половых гормонов, также восстанавливается до уровня, близкого к исходному. Каких-либо существенных клинических особенностей течения заболевания у больных этой группы не наблюдалось.

При втором типе (40,3%) повышенному содержанию гонадотропных гормонов в сыворотке крови соответствовал нормальный или несколько сниженный уровень биологически активных андрогенов. Очевидно данный уровень половых гормонов поддерживался за счет повышенной экскреции ЛГ, что указывает на субкомпенсацию андрогенной функции. У 72% больных мужчин отмечался умеренно выраженный неврастенический синдром, общая слабость, головокружение.

Третий тип (22,4%) нарушений в изучаемой гормональной системе характеризовался высоким уровнем гонадотропных гормонов и низким содержанием андрогенов в сыворотке крови и моче. Это

указывало на декомпенсацию андрогенной функции семенников. Гормональное нарушение сопровождалось рядом особенностей в клинической картине: выраженным ангиодистоническим синдромом, эмоциональной лабильностью, общей слабостью, головокружением. Наряду с типичными приступами стенокардии наблюдалась кардиалгия — ноющие и колющие боли в области сердца без определенной иррадиации. Эти боли усиливались при нервно-психических нагрузках и сопровождались учащением приступов стенокардии, что в значительной мере усложняло диагностику и лечение основного заболевания. Очевидно, что у этих больных имеется несостоятельность компенсаторно-приспособительных механизмов и развивается клинический симптомокомплекс, свойственный климактерической кардиопатии. Несмотря на большой спектр препаратов тестостерона, до настоящего времени не разработаны четкие показания для лечения андрогендефицитного состояния у мужчин при наличии сопутствующих заболеваний. Сложным остается вопрос о влиянии терапии андрогенами на некоторые системы мужского организма. Оценка влияния андрогенов на сердечно-сосудистую систему и предстательную железу неоднозначна, что ограничивает распространение данной терапии. Гормональные нарушения первого типа, по нашим данным, не требуют специальной коррекции. При втором типе нарушений у больных с редкими приступами стенокардии в дополнение к стандартной антиангинальной, липидоснижающей и антиагрегантной терапии возможно курсовое назначение адаптогенов, либо анксиолитических препаратов, а также рациональными могут быть дозированные физические нагрузки в условиях специализированных реабилитационных санаториев. Больные с третьим типом гормональных нарушений вероятно нуждаются в заместительной терапии андрогенами, применение которых быстро купирует кардиалгию и в значительной степени способствует урежению приступов стенокардии.

Выводы. Установлены вариабельные нарушения в системе гипоталамус—гипофиз—гонады у мужчин молодого и среднего возраста со стабильной стенокардией. Лабораторный комплекс обследования у таких больных, помимо стандартных параметров, целесообразно дополнять оценкой андрогенного статуса. При выявлении признаков андрогенного дефицита следует рассмотреть возможность его медикаментозной коррекции для улучшения качества жизни пациентов с III—IV ФК стенокардии.

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. Конфликт интересов между ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е.А. Ваг-

нера» МЗ РФ и ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» не заявлялся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Appelros P. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review / P. Appelros, B. Stegmayr, A. Terent // Stroke. — 2009. — № 40. — P.1082—1090.
2. Barrett-Connor E. Why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection / E. Barrett-Connor // Global Heart. — 2013. — № 8. — P.95—104.
3. Go A. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association / A. Go, D. Mozaffarian, V. Roger // Circulation. — 2014. — Vol. 129. — P.399—410.
4. Андрогендефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике / Г.Г. Шарвадзе, Д.Г. Курбатов, Е.А. Поддубская, М.Н. Мамедов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — № 6. — С.532—538.
5. Total testosterone levels, metabolic parameters, cardiac remodeling and exercise capacity in coronary artery disease patients with different stages of glucose tolerance / O. Ukkola, T. Huttunen, V.P. Puurunen [et al.] // Annals of Medicine. — 2013. — № 45. — P.206—212.
6. Моргунов, Л.Ю. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним патология в общесоматической практике / Л.Ю. Моргунов. — URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13292> (дата обращения: 09.05.2017).
7. Халимов, Ю.Ш. Возрастной андрогенный дефицит как фактор риска кардиоваскулярной патологии / Ю.Ш. Халимов, С.Б. Шустов, Д.С. Фролов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2013. — № 1. — С.67—74.
8. The Association between Androgenic Hormone Levels and the Risk of Developing Coronary Artery Disease (CAD) / F. Allameh, G. Pourmand, A. Bozorgi [et al.] // Iran Journal of Public Health. — 2016. — № 1. — P.14—19.
9. Yeap, Bu B. Sex steroids and cardiovascular disease / Bu B. Yeap // Asian Journal of Andrology. — 2014. — Vol. 16. — P.239—247.
10. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология / А.Л. Верткин, Л.Ю. Моргунов [и др.] // Фарматека. — 2008. — № 9. — С.27—33.

REFERENCES

1. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke. 2009; 40: 1082-1090.
2. Barrett-Connor E. Why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection. Global Heart. 2013; 8: 95-104.
3. Go A, Mozaffarian D, Roger V. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129: 399-410.
4. Sharvadze GG, Kurbatov DG, Poddubskaya EA et al. Androgen-deficitnoe sostoyanie i serdechno-sosudistiye zabolevania: aktualniye voprosi komorbidnosti v klinicheskoy praktike [Androgen deficiency and cardiovascular diseases: acute problems of co-morbidity in clinical practice]. Racionalnaya Farmacoterapia v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2010; 6: 532-538.
5. Ukkola O, Huttunen T, Puurunen VP et al. Total testosterone levels, metabolic parameters, cardiac remodeling and exercise capacity in coronary artery disease patients with different stages of glucose tolerance. Annals of Medicine. 2013; 45: 206-212.

6. Morgunov LYu. Deficit androgenov i associirovannaya s nim patologiya v obtchesomaticheskoi praktike [Androgen deficiency and associated pathology in general practice]. Internet resource: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13292>
7. Halimov YuSh, Shustov SB, Frolov DS. Vozrastnoi androgennyi deficit kak faktor riska kardiovaskulyarnoi patologii [Age-associated androgen deficiency as a risk factor of cardiovascular pathology]. *Endocrinologia: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: news, opinions, studying]. 2013; 1: 67–74.
8. Allameh F, Pourmand G, Bozorgi A et al. The Association between Androgenic Hormone Levels and the Risk of Developing Coronary Artery Disease (CAD). *Iran Journal of Public Health*. 2016; 1: 14–19.
9. Bu Beng Yeap. Sex steroids and cardiovascular disease. *Asian Journal of Andrology*. 2014; 16: 239–247.
10. Vertkin AL, Morgunov LYu, Naumov AV et al. Deficit androgenov i associirovannaya s nim obtchesomaticheskaya patologiya [Androgen deficiency and associated general pathology]. *Farmateka* [Pharmateca]. 2008; 9: 27–33.

© И.В. Петров, 2017

УДК 616-006-036.22(470.41)

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).40-46

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В НЕФТЕДОБЫВАЮЩИХ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН: МНОГОЛЕТНИЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

ПЕТРОВ ИЛЬЯ ВЛАДИМИРОВИЧ, аспирант кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-187-56-44, e-mail: ilia.v.petrov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2097-5679>

Реферат. Цель исследования — анализ динамики первичной заболеваемости и распространенности новообразований на территории нефтедобывающих районов Республики Татарстан за период 2005—2014 гг. **Материал и методы.** Проведен анализ материалов официальной статистической информации «Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам РТ)» за 2005—2014 гг. Были обработаны данные первичной заболеваемости и распространенности новообразований среди детей (0—14 лет) и всего населения на территории нефтедобывающих районов. Использован метод прямой стандартизации, рассчитаны доверительные интервалы (доверительная вероятность составила 0,95). **Результаты и их обсуждение.** За изученный период выявлена неблагоприятная тенденция роста первичной заболеваемости новообразованиями. Среднемноголетний показатель первичной заболеваемости на изученной территории выше (10,5 на 1 000 населения; ДИ 9,7—11,3), чем в среднем по Республике Татарстан (9,8 на 1000 населения; ДИ 9,4—10,2), однако различия эти статистически незначимы ($p > 0,05$). Среднемноголетний показатель первичной заболеваемости новообразованиями среди детей на территории нефтедобычи ниже, чем в целом по Республике Татарстан и составил 2,6 на 1 000 детей (ДИ 2,2—2,97) и 3,4 на 1 000 детей (ДИ 2,95—3,85) соответственно, однако различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Как в целом по Республике Татарстан, так и на территории нефтедобывающих районов отмечается достоверная тенденция роста распространенности новообразований среди всего населения, при этом статистически значимых различий между районами нефтедобычи и Республики Татарстан выявлено не было. В то же время распространенность новообразований среди детей статистически значимо ($p < 0,05$) превышает среднереспубликанский показатель в Азнакаевском и Лениногорском районах. **Выводы.** За период 2005—2014 гг. выявлена неблагоприятная тенденция роста первичной заболеваемости и распространенности новообразований как в целом по республике, так и на территории нефтедобывающих районов. По сравнению с 2004 г. в 2014 г. первичная заболеваемость в районах нефтедобычи возросла в 1,35 раза, в РТ — в 1,16 раза. В целом на изученной территории показатели первичной заболеваемости и распространенности новообразований среди всего населения статистически значимо не отличаются от среднереспубликанских показателей. В то же время выявлены территории, где уровни первичной заболеваемости и распространенности новообразований, а также темпы роста данных показателей превышают аналогичные показатели по Республике Татарстан. Уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, по сравнению с Республикой Татарстан в целом, достоверно выше в Бавлинском районе. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более глубокого анализа существующих факторов риска на территории ряда нефтедобывающих районов.

Ключевые слова: онкологические заболевания, заболеваемость, распространенность новообразований, злокачественные новообразования, нефтедобыча.

Для ссылки: Петров, И.В. Онкологическая заболеваемость в нефтедобывающих районах Республики Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ / И.В. Петров // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 3. — С. 40—46. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).40-46.

ONCOLOGICAL INCIDENCE IN OIL-PRODUCING REGIONS OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN: LONG-TERM EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS

PETROV ILIA V., postgraduate student of the Department of hygiene and occupational medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 9, tel. +7-987-187-56-44, e-mail: ilia.v.petrov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2097-5679>

Abstract. Aim. The aim of the study is analysis of dynamics of primary growth incidence and prevalence on the territory of oil-producing regions in the Republic of Tatarstan for the period of 2005—2014. **Material and methods.** Analysis of official statistical information «Statistics of population health and health care (based on materials of Tatarstan Republic)»

for 2005—2014, was performed. The data on primary tumor incidence and prevalence in children (0—14 years) as well as in the whole population of oil-producing areas was processed. The method of direct standardization was applied. Confidence intervals were calculated (confidence probability 0,95). **Results and discussion.** Over the studied period an adverse trend of increasing primary growth incidence was revealed. Mean annual index of primary incidence in the studied area (10,5 per 1000; CI 9,7—11,3) is higher than the average in Tatarstan (9,8 per 1,000; CI 9,4—10,2), but this difference was not statistically significant ($p>0,05$). Mean annual index of primary tumor incidence in children on the territory of oil production is lower than in the whole Republic, which is 2,6 per 1000 (CI 2,2—2,97) and 3,4 per 1000 (CI 2,95—3,85), respectively, but the difference was not statistically significant ($p>0,05$). Both in the overall republic and on the territory of oil-producing regions a trend of significant increase in the incidence of tumors among general population was noted. There was statistically significant difference between the areas of oil extraction and the whole Republic. At the same time the incidence of tumors among children was significantly higher than the national average in Leninogorsk and Aznakaevo districts ($p=0,05$). **Conclusion.** For the period of 2005—2014 the adverse trend of increasing primary growth incidence and prevalence both in the whole Republic and on the territory of oil-producing areas was revealed. Compared to 2004, in 2014 the primary incidence in the areas of oil production has increased on 1,35%, while in Tatarstan — 1,16 times. In general, within the studied area, the primary growth incidence and prevalence among the whole population was not significantly different from the average national indicators. At the same time the areas where the rates of primary growth incidence and prevalence exceeded average indicators in Tatarstan were revealed. The incidence of tumor compared to Tatarstan in general is significantly higher in Bavlinsky municipal district. The results indicate the need for further in-depth analysis of existing risk factors on the territory of several oil-producing areas.

Key words: oncologic disease, incidence, growth prevalence, malignant tumors, oil production.

For reference: Petrov IV. Oncological incidence in oil-producing regions of the Republic of Tatarstan: long-term epidemiological analysis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (3): 40—46. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).40-46.

Заболеваемость является одним из индикаторных показателей, характеризующих состояние здоровья населения, динамику, уровень организации оказания медицинской помощи. Онкологические заболевания являются одним из ведущих типов неинфекционных заболеваний. Ежегодно в мире от онкологических заболеваний умирает 8,2 млн человек [1]. Ежегодно в Российской Федерации (РФ) около 190 тыс. человек впервые признаются инвалидами в связи с онкологическими заболеваниями. Злокачественные новообразования являются одной из причин смертности и инвалидности населения развитых, а в последние годы и развивающихся стран [2]. Выделяют 4 важнейших фактора риска, влияющие на онкологическую заболеваемость населения страны: бедность; хронический психоэмоциональный стресс, сопровождающийся депрессией; экологическое неблагополучие, достигающее в ряде мест масштабов экологической катастрофы, а также практическое отсутствие информированности населения о причинах, ранних признаках возникновения рака и мерах его профилактики. Сумма этих факторов уже сама по себе создает в стране серьезную «онкогенную» обстановку [3].

Республика Татарстан (РТ) является регионом с развитой нефтедобывающей промышленностью. Заболеваемость злокачественными новообразованиями на территории РФ демонстрирует наглядную тенденцию к росту, и РТ не является исключением [4]. Проведенные ранее в РТ исследования зависимости заболеваемости злокачественными новообразованиями от комплекса внешних воздействий подтверждают положение о формировании высокого уровня заболеваемости онкологической патологией в условиях неблагоприятной экологической ситуации [5, 6]. На территории РТ отмечаются межтерриториальные различия по уровню первичной заболеваемости онкологическими заболеваниями, установлены существенные различия в заболеваемости населения между городской и сельской местностью [7]. Подсчитано, что в связи с потерей

лет потенциальной жизни в трудоспособном возрасте в результате онкологических заболеваний недополученный валовый региональный продукт в республике составляет 0,68% (6 811 млн руб.), а сокращение ожидаемой продолжительности жизни от онкологических заболеваний в РТ составляет для мужчин 1,87 года, для женщин — 1,77 года [8].

Цель исследования — анализ динамики первичной заболеваемости и распространенности новообразований на территории нефтедобывающих районов РТ за период 2005—2014 гг.

Материал и методы. Проведен анализ материалов официальной статистической информации Минздрава РТ «Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам РТ)» за 2005—2014 гг. В качестве базовых территорий были выбраны Альметьевский, Азнакаевский, Бавлинский, Бугульминский, Лениногорский, Новошешминский, Черемшанский и Ютазинский муниципальные районы РТ. Были обработаны данные первичной заболеваемости и распространенности новообразований среди детей (0—14 лет) и всего населения. При анализе заболеваемости новообразованиями среди всего населения использовался метод прямой стандартизации. В качестве стандарта были приняты данные о половозрастном составе населения РТ за соответствующий период. Для показателей заболеваемости были рассчитаны доверительные интервалы (доверительная вероятность составила 0,95).

Результаты и их обсуждения. Ретроспективный анализ первичной заболеваемости новообразованиями среди всего населения показал, что за период 2005—2014 гг. выявлена неблагоприятная тенденция роста данного показателя как в целом по республике, так и на территории нефтедобывающих районов. Коэффициент аппроксимации $R^2=0,745$ для территории нефтедобычи и $R^2=0,554$ для республики в целом (рис. 1) по сравнению с 2004 г.; в 2014 г. первичная заболеваемость на территории нефтедобывающих районов возросла в 1,35 раза,

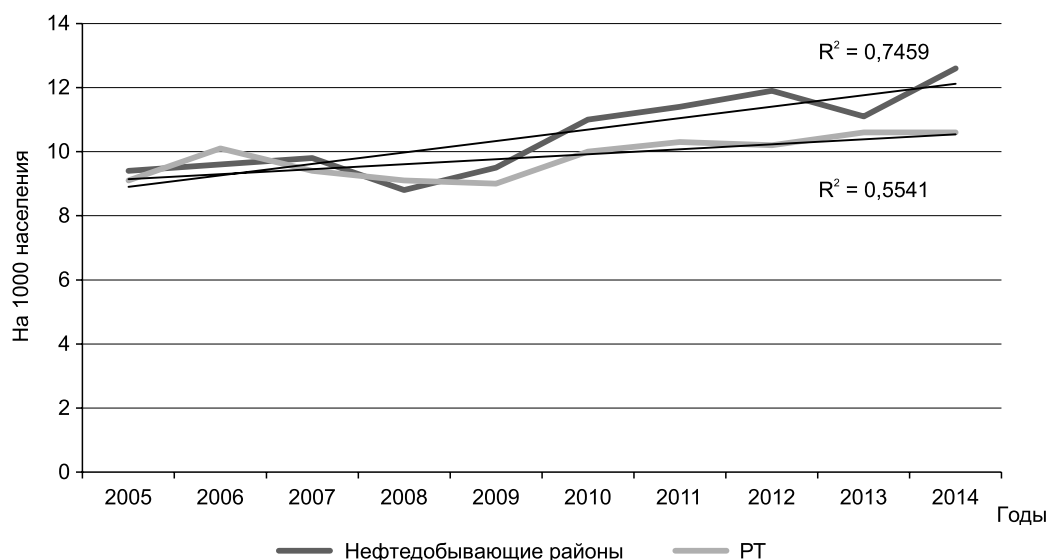


Рис. 1. Динамика первичной заболеваемости новообразованиями среди всего населения на территории нефтедобывающих районов и РТ

в РТ — в 1,16 раза. Среднемноголетний показатель первичной заболеваемости на территории нефтедобывающих районов выше (10,5 на 1 000 населения; ДИ 95% 9,7—11,3), чем в среднем по РТ (9,8 на 1 000 населения; ДИ 95% 9,4—10,2), однако различия эти статистически незначимы ($p > 0,05$).

Ретроспективный анализ первичной заболеваемости новообразованиями среди детей в возрасте до 14 лет показал, что в целом по республике за изученный период наметилась тенденция роста заболеваемости (коэффициент аппроксимации $R^2=0,816$), тогда как на территории нефтедобывающих районов отмечается тенденция снижения данного показателя (коэффициент аппроксимации $R^2=0,512$). Уровень первичной заболеваемости новообразованиями в республике в целом вырос в 1,7 раза, а на территории нефтедобывающих районов снизился в 1,6 раза (рис. 2). Среднемноголетний показатель первичной заболеваемости новообразованиями среди детей на территории нефтедобывающих районов составил 2,6 на 1 000 детей (ДИ

95% 2,2—2,97), в РТ — в среднем 3,4 на 1 000 детей (ДИ 95% 2,95—3,85), т.е. различия также являются статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Анализ среднемноголетних показателей первичной заболеваемости новообразованиями среди всего населения на территории отдельных нефтедобывающих районов показал, что она не имеет статистически значимых различий по сравнению с заболеваемостью в РТ в целом, исключение составляет лишь Новошешминский район, где среднемноголетний показатель первичной заболеваемости достоверно ниже по сравнению с РТ. Наиболее высокие темпы роста первичной заболеваемости новообразованиями отмечаются на территории Азнакаевского (в 3,1 раза), Альметьевского (в 1,9 раза), Черемшанского (в 1,6 раза) и Бавлинского (в 1,5 раза) районов. Несмотря на общую тенденцию снижения первичной заболеваемости новообразованиями среди детей, проживающих на территории нефтедобывающих районов, в Альметьевском, Балинском и Черемшанском районах отмечается

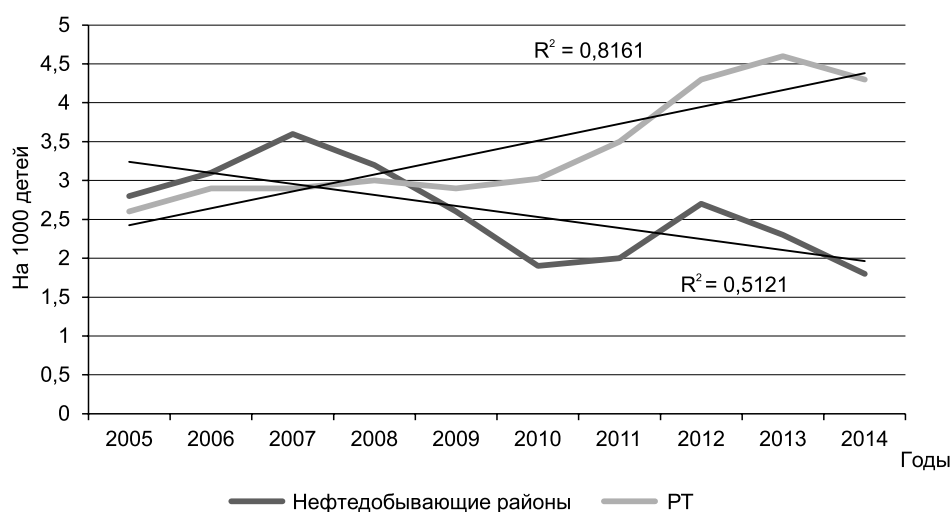


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости новообразованиями среди детей на территории нефтедобывающих районов и РТ

рост данного показателя по сравнению с 2004 г. Наиболее высокий рост (в 16 раз) зафиксирован на территории Бавлинского района. На территории Азнакаевского района среднемноголетний показатель первичной заболеваемости новообразованиями среди детей (5,1 на 1 000 детей; ДИ 95% 4,1—6,0) достоверно выше, чем в целом по РТ (3,4 на 1 000 детей; ДИ 95% 3,0—3,9; $p>0,05$). В Альметьевском и Черемшанском районах аналогичный показатель достоверно ниже ($p>0,05$), чем в целом по республике (табл. 1).

Ретроспективный анализ распространенности новообразований среди всего населения показал, что как и в целом по РТ, так и на территории нефтедобывающих районов отмечается достоверная тенденция роста данного показателя (коэффициент аппроксимации $R^2=0,561$ в районах нефтедобычи, $R^2=0,561$ — в РТ в целом) (рис. 3).

Среднемноголетний показатель распространенности новообразований на территории нефтедобывающих районов составил 36,2 на 1 000 населения (ДИ 95% 33,6—38,9), в РТ — в среднем 37,5 на 1 000 населения (ДИ 95% 35,4—39,7), т.е. статистически значимых различий выявлено не было.

Анализ динамики распространенности новообразований среди детей за изученный период показал, что в среднем на территории нефтедобывающих

районов данный показатель является относительно стабильным, тогда как в РТ наметилась достоверная тенденция роста (коэффициент аппроксимации $R^2=0,839$) (рис. 4). Среднемноголетний показатель распространенности новообразований среди детей на территории нефтедобывающих районов достоверно ниже, чем в целом по РТ ($p>0,05$). На территории нефтедобычи данный показатель составляет 6,1 на 1 000 детей (ДИ 95% 5,6—6,5), а в республике — 7,2 на 1 000 детей (ДИ 95% 6,7—7,7).

Анализ распространенности новообразований среди всего населения на территории различных нефтедобывающих районов РТ показал, что среднемноголетние показатели не имеют статистически значимых отличий по сравнению с республикой в целом. Исключение составляет Новошешминский район, где среднемноголетний показатель распространенности новообразований достоверно ниже, чем в целом по РТ ($p>0,05$). В то же время в Азнакаевском, Альметьевском и Бавлинском районах темпы роста превышают среднереспубликанский показатель. Распространенность новообразований среди детей статистически значимо ($p>0,05$) превышает среднереспубликанский показатель в Азнакаевском и Лениногорском районах, а в Альметьевском и Черемшанском районах — существенно ниже, чем в целом по РТ ($p>0,05$). На территории

Таблица 1

Среднемноголетние показатели первичной заболеваемости новообразованиями на территории нефтедобывающих районов РТ (на 1 000 населения)

Территория	Население в целом		Дети (0—14 лет)	
	М (ДИ 95%)	Темп роста, раз, 2005 г./2014 г.	М (ДИ 95%)	Темп роста, раз, 2005 г./2014 г.
Азнакаевский	10,6 (7,2—14,0)	3,1	5,1 (4,1—6,0)	—
Альметьевский	14,1 (11,5—16,6)	1,9	0,7 (0,5—0,9)	1,2
Бавлинский	8,9 (7,2—10,6)	1,5	1,8 (0,2—3,5)	16
Бугульминский	8,4 (7,1—9,6)	—	3,3 (1,9—4,7)	—
Лениногорский	14,1 (12,7—15,4)	1,1	2,6 (2,0—3,1)	—
Новошешминский	6,6 (5,5—7,8)	—	3,5 (1,6—5,3)	—
Черемшанский	11,6 (8,6—14,7)	1,6	0,4 (0,2—0,4)	1,2
Ютазинский	9,9 (8,7—11,0)	1,1	3,5 (2,3—4,7)	—
РТ	9,8 (9,4—10,2)	1,2	3,4 (3,0—3,9)	1,7

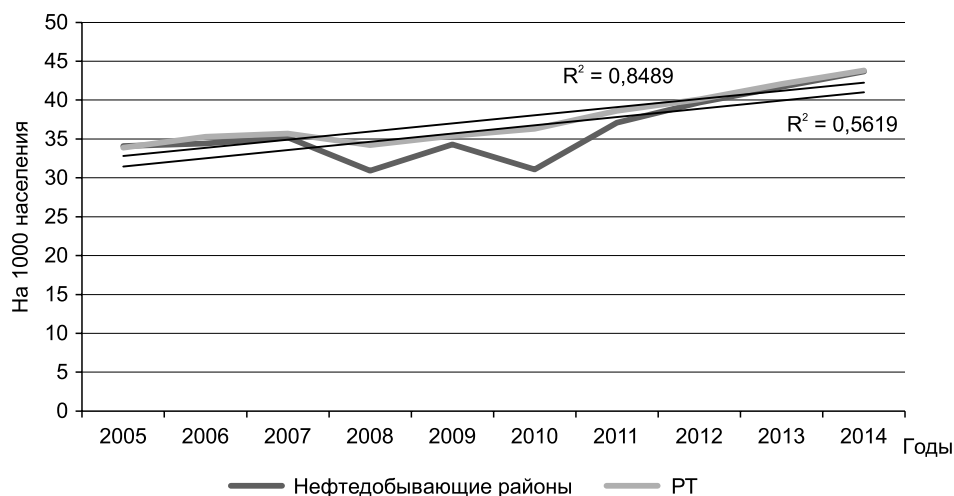


Рис. 3. Динамика распространенности новообразований среди всего населения на территории нефтедобывающих районов и РТ

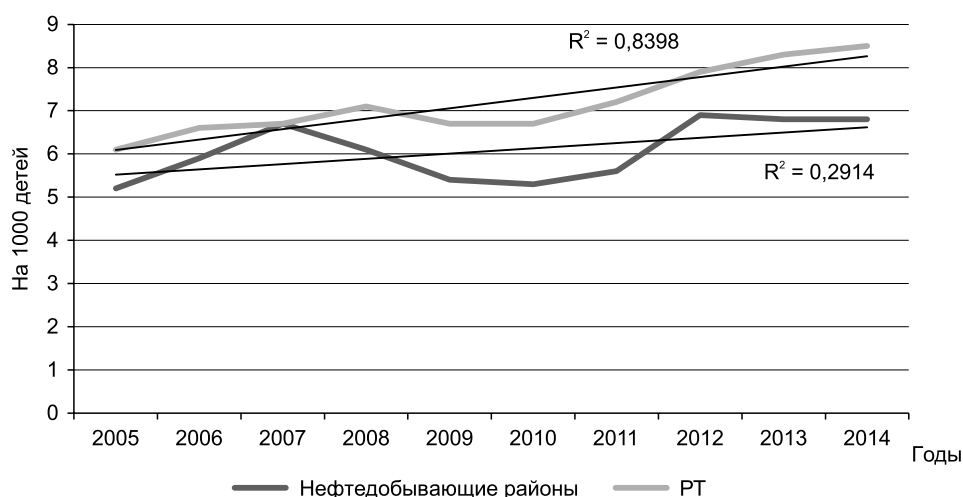


Рис. 4. Динамика распространенности новообразований среди детей (0—14 лет) на территории нефтедобывающих районов и РТ

остальных районов среднеголетние показатели распространенности не имеют статистически значимых различий по сравнению с аналогичным показателем по РТ. Наиболее высокие темпы роста распространенности новообразований среди детей отмечаются в Бавлинском, Черемшанском и Лениногорском районах (табл. 2).

В структуре новообразований важнейшее место занимают злокачественные новообразования. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями среди всего населения показал, что на территории нефтедобывающих районов сформиро-

валась устойчивая тенденция роста данного показателя (уравнение регрессии: $y=14,641x+255,73$; коэффициент аппроксимации $R^2=0,8553$). Аналогичная картина наблюдается и на территории республики в целом. Среднеголетние показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями достоверно превышают среднереспубликанские показатели в Бавлинском районе ($p<0,05$). Следует также отметить, что в Азнакаевском, Альметьевском, Ютазинском и Черемшанском районах темпы роста данного показателя среди всего населения выше по сравнению с республикой (табл. 3). Среднего-

Таблица 2

Среднеголетние показатели распространенности новообразований на территории нефтедобывающих районов РТ (на 1 000 населения)

Территория	Население в целом		Дети (0—14 лет)	
	М (ДИ 95%)	Темп роста, в раз, 2005 г./2014 г.	М (ДИ 95%)	Темп роста, в раз, 2005 г./2014 г.
Азнакаевский	35,9 (29,9—41,9)	1,8	9,9 (8,4—11,3)	—
Альметьевский	35,8 (33,4—38,3)	1,4	1,9 (1,7—2,0)	1,3
Бавлинский	41,7 (36,7—46,7)	1,5	4,3 (0,89—7,8)	14,9
Бугульминский	34,5 (31,2—37,7)	1,3	5,1 (3,2—6,9)	—
Лениногорский	41,8 (38,3—45,3)	1,2	11,3 (8,7—13,7)	1,9
Ютазинский	32,6 (30,5—34,7)	1,1	8,2 (6,4—10,0)	—
Новошешминский	31,4 (29,4—33,3)	1,1	6,2 (4,1—8,3)	—
Черемшанский	36,1 (31,3—40,9)	—	1,7 (1,3—2,1)	2,8
РТ	37,5 (35,4—39,7)	1,3	7,2 (6,7—7,7)	1,4

Таблица 3

Среднеголетние показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями среди всего населения на территории нефтедобывающих районов РТ (на 100 тыс. населения, стандартизованные показатели)

Территория	М (ДИ 95%)	Темп роста, раз, 2005 г./2014 г.
Азнакаевский	368,4 (318,4—418,3)	1,7
Альметьевский	298,9 (267,6—330,1)	1,5
Бавлинский	377,8 (360,3—395,2)	—
Бугульминский	313,5 (285,5—341,5)	1,4
Лениногорский	371,9 (36,7—407,0)	1,3
Ютазинский	315,9 (284,4—347,4)	1,4
Новошешминский	342,7 (302,8—382,5)	1,1
Черемшанский	300,8 (242,2—359,4)	2,1
РТ	334,0 (313,0—355,0)	1,3

летние показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями среди детей превышают средний показатель по РТ (14,1 на 100 тыс. детей) на территории Азнакаевского (19,5), Лениногорского (15,2) и Ютазинского (15,8) районов, однако эти различия не являются статистически значимыми ($p > 0,05$). Темп роста превышает среднереспубликанское значение (1,2) в Азнакаевском (3,2), Альметьевском (2,8), Бавлинском (2,0) и Лениногорском районах (1,3).

Выводы. За период 2005—2014 гг. выявлена неблагоприятная тенденция роста первичной заболеваемости и распространенности новообразований как в целом по республике, так и на территории нефтедобывающих районов. По сравнению с 2004 г. в 2014 г. первичная заболеваемость на территории нефтедобывающих районов возросла в 1,35 раза, в РТ — в 1,16 раза. В целом на территории нефтедобывающих районов показатели первичной заболеваемости и распространенности новообразований среди всего населения статистически значимо не отличаются от среднереспубликанских показателей. В то же время среди детей до 14 лет на территории нефтедобычи в среднем отмечается тенденция снижения первичной заболеваемости новообразованиями, однако имеются районы (Азнакаевский, Альметьевский, Бавлинский, Черемшанский), где темпы роста превышают показатель по РТ. В Азнакаевском и Лениногорском районах показатели распространенности новообразований среди детей статистически значимо превышают среднереспубликанский показатель, значительно вырос показатель распространенности новообразований среди детей в Бавлинском районе (темп роста — в 14,9 раза). На территории нефтедобывающих районов, как и в РТ в целом, отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. Уровень заболеваемости ЗНО, по сравнению с РТ в целом, достоверно выше в Бавлинском районе. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости более глубокого анализа существующих факторов риска на территории ряда нефтедобывающих районов.

Прозрачность исследования. Анализ выполнен в рамках диссертационного исследования автора. Автор не имеет личного интереса или финансовой заинтересованности в результатах данного исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Неинфекционные заболевания // Информационный бюллетень ВОЗ. — 2015. — № 355. — URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru (дата обращения: 25.04.2017).
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ

им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.

3. О роли первичной профилактики рака в борьбе со злокачественными новообразованиями: информ.-метод. письмо Роспотребнадзора от 18.07.2011 № 01/8981-1-34 // Первичная профилактика рака в условиях современной России: сб. информ.-метод. писем. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. — 88 с. — URL: <http://www.gotrfr.com/normadata/1/4293799/4293799626.htm>
4. Вторичная профилактика новообразований в системе онкологической помощи населению Республики Татарстан / Р.Ш. Хасанов, К.Т. Шакиров, С.Е. Габитова [и др.] // Поволжский онкологический вестник. — 2014. — № 2. — С.51—59.
5. Биктемирова, Р.Г. Экологическая ситуация как фактор риска формирования онкологической заболеваемости в Республике Татарстан / Р.Г. Биктемирова, И.Г. Гатауллин, Г.Х. Михеева // Вектор науки Тольяттинского государственного университета. — 2012. — № 1. — С.23—25.
6. Фомина, С.В. Региональные особенности заболеваемости жителей Республики Татарстан / С.В. Фомина, Н.В. Степанова, Н.В. Святова // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 12-2. — С.350—355.
7. Закономерности формирования заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований в Республике Татарстан / Э.Р. Валева, Н.В. Степанова, Ф.М. Камалова [и др.] // Гигиена и санитария. — 2015. — № 9. — С.9—12.
8. Оценка ущерба от сокращения ожидаемой продолжительности жизни в результате онкологических заболеваний / Б.А. Коробицын, А.А. Куклов, И.Л. Манжуров, Н.Л. Никулина // Экономика региона. — 2013. — № 3(35). — С.257—264.

REFERENCES

1. Neinfekcionnye zabollevanija [Non-communicable diseases]. Informacionnyj bjulleten' VOZ [WHO Newsletter]. 2015; 355: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru
2. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV ed. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)]. Moskva [Moscow]: MNI OI imeni PA Gercena — filial FGBU «NMI RC» Minzdrava Rossii [Moscow Oncology research Institute named after P. A. Herzen, branch of fgbu «NERC» Ministry of health of Russia]. 2017; 250 p.
3. O roli pervichnoy profilaktiki raka v bor'be so zlokachestvennymi novoobrazovanijami. Informatsionno-metodicheskoje pis'mo Rospotrebnadzora №01 / 8981-1-34 ot 18 iyulya 2011 goda: Pervichnaya profilaktika raka v usloviyakh sovremennoy Rossii: Sbornik informatsionno-metodicheskikh pisem [On the role of primary cancer prevention in the fight against malignant neoplasms. Informational and methodological letter of Rospotrebnadzor №01 / 8981-1-34 dated July 18, 2011: Primary cancer prevention in modern Russia: Collection of information-methodical letters]. Moskva: Federal'nyy tsentr gigiyeny i epidemiologii Rospotrebnadzora [Moscow: Federal center of hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor]. 2011; 88 p. <http://www.gotrfr.com/normadata/1/4293799/4293799626.htm>
4. Hasanov RSh, Shakirov KT, Gabitova SE et al. Vtorichnaja profilaktika novoobrazovanij v sisteme onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Respubliki Tatarstan [Secondary prevention of tumors in the system of the oncological help to the population of the Republic of Tatarstan]. Povolzhskij onkologicheskij vestnik [Volga Cancer Gazette]. 2014; 2: 51-59.
5. Biktemirova RG, Gataullin IG, Miheeva GH. Jekologicheskaja situacija kak faktor riska formirovanija onkologicheskoy zabolevaemosti v Respublike Tatarstan [Ecological

situation as a risk factor for oncological morbidity in the Republic of Tatarstan]. Vektor nauki Tol'jattinskogo gosudarstvennogo universiteta [Vector Science Togliatti State University]. 2012; 1: 23-25.

6. Fomina SV, Stepanova NV, Svatova NV. Regional'nye osobennosti zaboлеваemosti zhitelej Respubliki Tatarstan [Morbidity regional features of the Tatarstan Republic residents]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]. 2013; 12 (2): 350-355.
7. Valeeva JeR, Stepanova NV, Kamalova FM et al. Zakonomernosti formirovaniya zaboлеваemosti i smertnosti naselenija ot zlokachestvennyh novoobrazovaniy v Respublike Tatarstan [The regularities of development of cancer morbidity and mortality rate of the population in the Republic of Tatarstan]. Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]. 2015; 9: 9-12.
8. Korobicyn BA, Kuklov AA, Manzhurov IL et al. Ocenka ushherba ot sokrashheniya ozhidaemoj prodolzhitel'nosti zhizni v rezul'tate onkologicheskikh zabolevaniy [Assessment of damage from reduction of expected lifespan due to cancer]. Jekonomika regiona [Economy of the region]. 2013; 3 (35): 257-264.

© М.А. Похазникова, Е.А. Андреева, К.В. Овакимян, И.Е. Моисеева, А.К. Лебедев, О.Ю. Кузнецова, Я.-М. Дегриз, 2017

УДК 616.24-036.12-06-036.22(470.1/.2)

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).46-51

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИИ

ПОХАЗНИКОВА МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: pokmar@mail.ru

АНДРЕЕВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51, e-mail: klmn.69@mail.ru

ОВАКИМЯН КАРИНА ВИКТОРОВНА, ассистент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

МОИСЕЕВА ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

ЛЕБЕДЕВ АНАТОЛИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

КУЗНЕЦОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

ДЕГРИЗ ЯН-МАРИ, докт. мед. наук, профессор кафедры семейной медицины Левенского католического университета, Левен, Бельгия, Clos Chapelle-aux-Champs 30, BE-1200 Brussels (Belgium)

Реферат. Цель исследования — изучить распространенность и структуру сопутствующих заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких среди жителей Северо-Западного региона России и выявить зависимость между факторами риска обструктивных нарушений вентилиации и коморбидными заболеваниями.

Материал и методы. Работа выполнена в рамках эпидемиологического исследования «RESPECT», проведенного в 2012—2013 гг. в двух городах Северо-Западного региона России: Санкт-Петербурге и Архангельске. Дизайн: одномоментное поперечное исследование случайной выборки жителей в возрасте от 35 до 70 лет, прикрепленных к отделениям общей врачебной практики 10 поликлиник Санкт-Петербурга и 5 поликлиник Архангельска. Хроническую обструктивную болезнь легких диагностировали при значении соотношения объема форсированного выдоха за 1 с к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) менее 0,7 после ингаляции бронхолитика. **Результаты и их обсуждение.** В анализ были включены данные 2388 респондентов, у которых были получены качественные спирограммы после ингаляции бронхолитика. Доля лиц, указавших на наличие у них какого-либо заболевания органов дыхания из числа респондентов, имевших обструктивные нарушения, составила лишь 37,7%. Сопутствующие заболевания встречались достоверно чаще в группе лиц с обструктивными нарушениями, чем без них (67,3% против 56,3%). Среди сопутствующих заболеваний основными были артериальная гипертензия (54,1%) и инфаркт миокарда (7,5%), доля которых в группе без обструкции была достоверно ниже. Риск обструктивных нарушений вентилиации у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе или артериальной гипертензией достоверно связан с фактом курения в настоящем или прошлом ($p < 0,001$). У лиц с артериальной гипертензией риск бронхиальной обструкции был также достоверно выше у мужчин ($p < 0,001$). Лица с обструктивными нарушениями чаще, чем лица без обструкции, указали на наличие хронического кашля у ближайших родственников (15,5% против 9,7%; $p < 0,05$). Достоверных отличий распространенности других заболеваний органов дыхания в семейном анамнезе между группами лиц с обструктивными нарушениями и без них не получено. **Выводы.** Установлена распространенность и структура коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких среди жителей Северо-Западного региона России и зависимость между факторами риска обструктивных нарушений вентилиации и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эпидемиологическое исследование, спирометрия, обструктивные нарушения вентилиации, коморбидность.

Для ссылки: Распространенность сопутствующих заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным эпидемиологического исследования среди жителей Северо-Западного региона России / М.А. Похазникова, Е.А. Андреева, К.В. Овакимян [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.46—51. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).46-51.

THE PREVALENCE OF COMORBIDITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE NORTH-WEST REGION OF RUSSIA BASED OF THE CROSS-SECTIONAL POPULATION STUDY

POKHAZNIKOVA MARINA A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, e-mail: pokmar@mail.ru

ANDREEVA ELENA A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of family medicine of Northern State Medical University, Russia, 163000, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51, e-mail: klmn.69@mail.ru

OVAKIMYAN KARINA V., assistant of professor of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41

MOISEEVA IRINA E., C. Med. Sci., associate professor of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41

LEBEDEV ANATOLIY K., C. Med. Sci., of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41

KUZNETSOVA OLGA YU., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41

DEGRYSE J.-M., D. Med. Sci., professor of the Department of family medicine of Institute of Health and Society Universit Catholique de Louvain, Clos Chapelle-aux-Champs 30, BE-1200 Brussels (Belgium)

Abstract. Aim. The prevalence of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease has been assessed. Airflow obstruction risk factors and their relationship with comorbidity in adults have been identified. **Material and methods.** The research was conducted in 2012—2013 in the framework of cross-sectional population based RESPECT study performed in St. Petersburg and Arkhangelsk. Design: cross-sectional study of a random sample of people aged between 35 and 70 years old, attached to the offices of general practice in 10 clinics in St. Petersburg and 5 clinics in Arkhangelsk. Chronic obstructive pulmonary disease was defined as FEV1/FVC<0,7 after bronchodilator administration. **Results and discussion.** 2,388 respondents who filled all questionnaires and demonstrated satisfactory criteria on spirometry test after bronchodilator have been assessed. 37,7% of the participants with post-bronchodilator airflow obstruction reported some respiratory diseases. Comorbidity was more frequently reported by participants with airflow obstruction than by those without one (67,3% vs. 56,3%, respectively). The prevalence of arterial hypertension and myocardial infarction has been reported significantly lower in participants without airflow obstruction. The risk of airflow obstruction in patients with arterial hypertension or myocardial infarction was associated with smoking ($p<0,001$). In patients with arterial hypertension the risk of airflow obstruction was significantly higher in men ($p<0,001$). Participants with airflow obstruction more often than those without one indicated chronic cough in their family members (15,5% vs. 9,7%; $p<0,05$). There was no significant difference in the prevalence of any other respiratory diseases in family history between participants with and without airflow obstruction. **Conclusion.** The prevalence and structure of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in residents of the North-West region of Russia and the relationship between risk factors for airflow obstruction and cardiovascular diseases have been established.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, epidemiological study, spirometry, obstructive ventilation disorder, comorbidity.

For reference: Pokhaznikova MA, Andreeva EA, Ovakimyan KV, Moiseeva IE, Lebedev AK, Kuznetsova OYu, Degryse J-M. The prevalence of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the North-West region of Russia based of the cross-sectional population study. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 46—51. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).46-51.

Введение. Данные о наиболее частых заболеваниях, сопутствующих хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), представлены во многих исследованиях и клинических рекомендациях [1, 2, 3, 4]. Наиболее часто ХОБЛ сочетается с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) [4]. Эти заболевания могут ухудшить прогноз больных ХОБЛ [4, 5]. При анализе анамнеза 1 272 685 взрослых в Шотландии, наблюдающихся в 314 центрах первичной медико-санитарной помощи, выявлено 4,1% больных ХОБЛ. Из них 86,0% имели, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание по сравнению с 48,9% людей без ХОБЛ. Пять и более сопутствующих заболеваний было выявлено у 22,3% пациентов с ХОБЛ, и только у 4,9% пациентов без ХОБЛ [6]. Число сопутствующих заболеваний

возрастает с возрастом и тяжестью обструктивных нарушений при ХОБЛ. По данным систематических обзоров, большинство существующих рекомендаций по лечению пациентов с хроническими заболеваниями не содержат подробных рекомендаций по лечению сопутствующей патологии [7].

Цель исследования — изучить распространенность и структуру сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ среди жителей Северо-Западного региона России и выявить зависимость между факторами риска обструктивных нарушений вентиляции и коморбидными заболеваниями.

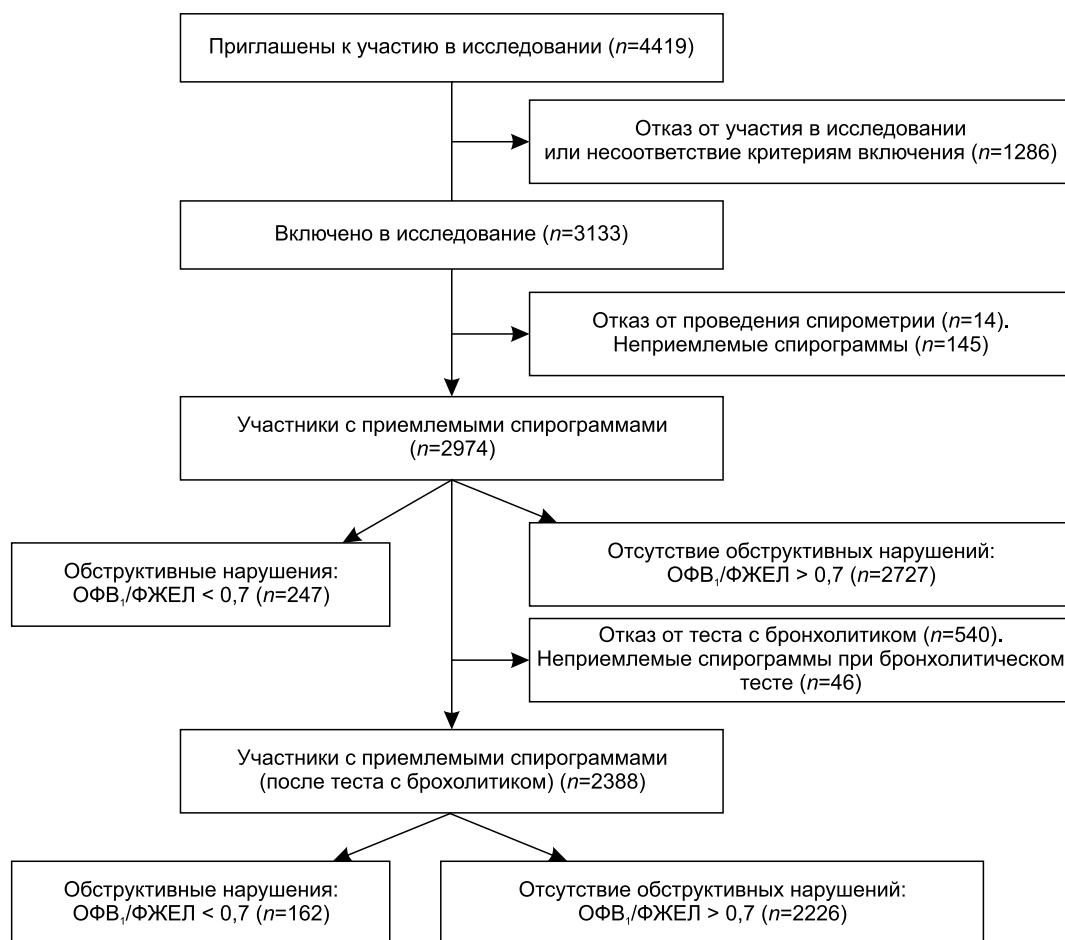
Материал и методы. Исследование «RESPECT» (RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related aetiology — Распространенность и диагностика ХОБЛ, а также ее этиология, связанная с курением) включает одно-

моментное поперечное исследование случайной выборки жителей в возрасте от 35 до 70 лет, которое проводилось с 2012 по 2013 г. в двух городах Северо-Западного региона России — Санкт-Петербурге и Архангельске. Дизайн исследования одобрен этическими комитетами Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова и Северного государственного медицинского университета и подробно описан в предыдущих публикациях [8]. Выборка осуществлялась из базы данных территориальных фондов обязательного медицинского страхования (рисунки).

В исследование были включены данные 3 133 респондентов из приглашенных 4 419 человек, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Вопросы анкеты включали социодемографические данные (пол, возраст, семейное положение, образование, профессия и уровень дохода), вопросы о воздействии факторов риска ХОБЛ (курение, профессиональные вредности) и наличии хронических респираторных симптомов (кашель, мокрота, одышка). Кроме того, анкета включала вопросы о наличии известных респонденту сопутствующих заболеваний и семейном анамнезе респираторных заболеваний. Всем участникам проводили спирометрию и оценивали в соответствии с критериями АТО/ЕРО (Американского торакального общества/Европейского респираторного общества). Участников с неприемлемыми спирограммами ис-

ключали из анализа. 2 434 человека согласились на проведение бронхолитического теста. Из них у 2 388 лиц бронхолитический тест соответствовал критериям качества. Анкеты и спирограммы этих респондентов были включены в анализ. Бронхолитический тест проводили с использованием 400 мг сальбутамола или 160 мг ипратропия бромидом. ХОБЛ диагностировали на основании спирометрических критериев GOLD при значении соотношения объема форсированного выдоха за 1 с к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) менее 0,7 после ингаляции бронхолитика. По статусу курения участники были разделены на никогда не куривших, курильщиков и бывших курильщиков (не курящих 6 и более месяцев). Интенсивность курения определяли по индексу курения (ИК), рассчитанному по формуле: количество сигарет, выкуриваемых в день/20 × число лет курения. По наличию obstructивных нарушений вентиляции после бронхолитического теста были выделены две группы: с ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 и ОФВ₁/ФЖЕЛ более 0,7.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Достоверность различий категориальных переменных оценивали по χ^2 -критерию Пирсона. Достоверными признавали различия при вероятности ошибки первого типа, не превышающей 5% ($p < 0,05$). Для оценки связи одних переменных с другими использовался многофакторный анализ.



Дизайн исследования «РЕСПЕКТ» (диаграмма)

В статье представлены результаты анализа распространенности сопутствующих заболеваний среди двух групп больных с обструктивными нарушениями вентиляции после бронхолитического теста и с нормальными показателями проходимости дыхательных путей.

Результаты и их обсуждение. После ингаляции бронхолитика показатель ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 был выявлен у 6,8% участников (162 из 2 388 чел.) [9]. Лица с обструктивными нарушениями были старше лиц с нормальной спирограммой [(58,5±7,3) года против (53,3±9,3) года; $p < 0,001$). Среди них было достоверно больше курильщиков (56,5% против 28,2%), они имели больший стаж интенсивного курения более 20 пачка/лет (69,4% против 39,2%) и подвергались профессиональному воздействию запыленности или загазованности на производстве более 10 лет (28,1% против 17,2% и 30,1% против 17,0%). Все указанные различия были статистически достоверны. В группах не было выявлено различий по уровню образования и индексу массы тела (табл. 1, 2).

Как видно из табл. 2, 37,7% лиц с обструктивными нарушениями указали в анкете на наличие у них какого-либо заболевания органов дыхания. Участники, у которых соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ было меньше 0,7, среди респираторных заболеваний отмечали

хронический бронхит (21,4%), бронхиальную астму (20,1%), ХОБЛ (11,3%), эмфизему легких (1,9%). Обращает внимание, что 15,1% больных без обструктивных нарушений также отметили наличие у них какого-либо заболевания органов дыхания, большинство из них (10%) указали на наличие хронического бронхита.

Сопутствующие заболевания встречались достоверно чаще в группе пациентов с обструктивными нарушениями (67,3% против 56,3%; $p < 0,05$). Среди сопутствующих заболеваний у лиц с обструкцией основными были АГ (54,1%) и инфаркт миокарда (7,5%), частота которых в группе без обструкции была достоверно ниже ($p < 0,001$ для инфаркта миокарда; $p < 0,05$ для АГ). Лица с обструктивными нарушениями достоверно чаще, чем респонденты без обструкции, указывали на наличие хронического кашля у ближайших родственников (15,5% против 9,7%; $p < 0,05$). Достоверных отличий распространенности других заболеваний органов дыхания в семейном анамнезе между группами лиц с обструктивными нарушениями и без них не было получено.

При проведении многофакторного анализа выявлено, что риск обструктивных нарушений вентиляции у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе или артериальной гипертензией достоверно связан с фактом курения в настоящем или прошлом (табл. 3, 4;

Т а б л и ц а 1

Характеристика участников исследования «РЕСПЕКТ» в зависимости от наличия обструктивных нарушений вентиляции

Параметр	Общая популяция исследования «РЕСПЕКТ» (n=2388)	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (после бронхолитика)		p
		Более 0,7 (n = 2226)	Менее 0,7 (n = 162)	
Демографические параметры	2388	2226	162	
Мужчины, n (%)	758 (31,7)	658 (29,6)	100 (61,7)	<0,00 ^a
Возраст, лет, M±SD	54,0±9,2	53,3±9,3	58,5±7,3	<0,00 ^b
35—44, n (%)	469 (19,6)	463 (20,8)	6 (3,7)	<0,00 ^a
45—54, n (%)	647 (27,1)	613 (27,5)	34 (21,0)	0,07 ^a
55—64, n (%)	970 (40,6)	885 (39,8)	85 (52,5)	0,00 ^a
65—70, n (%)	302 (19,6)	265 (11,9)	37 (22,8)	0,00 ^a
Образование, всего, n	2382	2221	161	—
Незаконченное среднее или начальное, n (%)	70 (2,9)	61 (2,7)	9 (5,6)	0,06 ^a
Среднее или среднее специальное, n (%)	1472 (61,8)	1371 (61,7)	101 (62,7)	0,87 ^a
Высшее или незаконченное высшее, n (%)	840 (35,3)	789 (35,5)	51 (31,7)	0,35 ^a
Статус курения, всего, n	2382	2221	161	—
Никогда не курили, n (%)	1238 (52,0)	1201 (54,1)	37 (23,0)	<0,00 ^a
Курильщики, n (%)	717 (30,1)	626 (28,2)	91 (56,5)	<0,00 ^a
Бывшие курильщики, n (%)	427 (17,9)	394 (17,7)	33 (20,5)	0,40
Стаж курения (для курильщиков и бывших курильщиков), всего, n	1129	1005	124	—
≤ 10 пачка/лет, n (%)	398 (39,5)	337 (37,5)	21 (16,9)	<0,00 ^a
11—20 пачка/лет, n (%)	251 (22,2)	234 (23,3)	17 (13,7)	0,03
> 20 пачка/лет, n (%)	480 (42,5)	394 (39,2)	86 (69,4)	<0,00 ^a
Профессиональные вредности, всего, n	2275	2122	153	—
Воздействие пыли на производстве > 10 лет, n (%)	409 (18,0)	366 (17,2)	43 (28,1)	<0,00 ^a
Воздействие газов и/или химических паров на производстве > 10 лет, n (%)	407 (17,9)	361 (17,0)	46 (30,1)	<0,00 ^a
ИМТ, всего, n	2388	2224	162	—
Кг/м ² , M±SD	28,1±5,4	28,1±5,4	27,5±5,4	0,12 ^b

Примечание: ^a χ^2 -критерий Пирсона; ^b T-критерий для независимых выборок; n — число респондентов.

Распространенность заболеваний дыхательной системы и коморбидной патологии в зависимости от наличия обструктивных нарушений вентиляции^а

Параметр	Общая популяция исследования «РЕСПЕКТ» (n = 2388)	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (после бронхолитика)		p*
		Более 0,7 (n = 2226)	Менее 0,7 (n = 162)	
Заболевания дыхательной системы, всего, n	2373	2214	159	
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	34 (1,4)	16 (0,7)	18 (11,3)	0,00
Бронхиальная астма, n (%)	161 (6,8)	129 (5,8)	32 (20,1)	0,00
Эмфизема легких, n (%)	9 (0,4)	6 (0,3)	3 (1,9)	0,00
Хронический бронхит, n (%)	256 (10,8)	222 (10,0)	34 (21,4)	0,00
Наличие какого-либо заболевания дыхательной системы ^б , n (%)	395 (16,6)	335 (15,1)	60 (37,7)	0,00
Коморбидные заболевания, всего, n	2374	2215	159	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	83 (3,5)	71 (3,2)	12 (7,5)	0,00
Артериальная гипертензия, n (%)	1097 (46,2)	1011 (45,6)	86 (54,1)	0,04
Наличие какого-либо коморбидного заболевания сердечно-сосудистой системы ^с	1109 (46,7)	1020 (46,0)	89 (56,0)	0,02
Сахарный диабет, n (%)	224 (9,4)	210 (9,5)	14 (8,8)	0,78
Заболевание суставов, n (%)	560 (23,6)	523 (23,6)	37 (23,3)	0,92
Онкологические заболевания, n (%)	115 (4,8)	108 (4,9)	7 (4,4)	0,79
Наличие какого-либо коморбидного заболевания ^д , n (%)	1355 (56,7)	1248 (56,3)	107 (67,3)	0,01
Семейный анамнез заболеваний дыхательной системы	2382	2221	161	
Бронхиальная астма, n (%)	246 (10,3)	228 (10,3)	18 (11,2)	0,71
Хронический бронхит, n (%)	192 (8,1)	173 (7,8)	19 (11,8)	0,07
Эмфизема легких, n (%)	11 (0,5)	11 (0,5)	0 (0)	0,37
Хронический кашель, n (%)	240 (10,1)	215 (9,7)	25 (15,5)	0,02
Аллергический ринит, n (%)	130 (5,5)	126 (5,7)	4 (2,5)	0,09

Примечание: ^а по мнению пациента; ^б заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких и/или бронхиальная астма, и/или эмфизема легких, и/или хронический бронхит); ^с заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда в анамнезе и/или артериальная гипертензия); ^д коморбидные заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы и/или сахарный диабет, и/или заболевания суставов, и/или онкологические заболевания); * χ^2 -критерий Пирсона; n — число респондентов.

Таблица 3

Многофакторный анализ факторов риска обструктивных нарушений вентиляции в зависимости от инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе

Параметр	Отношение рисков (ОР) для обструктивных нарушений вентиляции (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 0,7; 95% ДИ)		
	1	2	3
Модель			
Наличие ИМ в анамнезе	1,97 (1,03—3,76)*	1,52 (0,79—2,92)	1,03 (0,53—2,01)
Курит/бывший курильщик	3,81 (2,61—5,56)**	1,74 (2,84—4,09)**	3,07 (2,04—4,62)**
Пол (мужской)		2,61 (1,83—3,73)**	2,59 (1,81—3,72)**
Возраст			1,08 (1,06—1,10)**

Примечание: модель 1 скорректирована с учетом статуса курения (курит или бывший курильщик); модель 2 и модель 1 скорректированы с учетом пола; модель 3 и модель 2 скорректированы с учетом возраста; референсная категория: ОФВ₁/ФЖЕЛ \geq 0,7; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблица 4

Многофакторный анализ факторов риска обструктивных нарушений вентиляции в зависимости от артериальной гипертензии (АГ)

Параметр	Отношение рисков (ОР) для обструктивных нарушений вентиляции (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 0,7; 95% ДИ)		
	1	2	3
Модель			
Наличие АГ	1,45 (1,04—2,01)*	1,53 (1,10—2,12)*	0,60 (0,67—1,40)
Курит/бывший курильщик	3,93 (2,70—5,74)**	2,60 (1,85—4,12)**	3,07 (2,05—4,62)**
Пол (мужской)		2,75 (1,93—3,91)**	2,59 (1,81—3,71)**
Возраст			1,08 (1,06—1,11)**

Примечание: модель 1 скорректирована с учетом статуса курения (курит или бывший курильщик); модель 2 и модель 1 скорректированы с учетом пола; модель 3 и модель 2 скорректированы с учетом возраста; референсная категория: ОФВ₁/ФЖЕЛ \geq 0,7; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

$p < 0,001$). Риск артериальной гипертензии возрастает у лиц мужского пола ($p < 0,001$). Наиболее строгими предикторами риска развития обструктивных нарушений являются курение и мужской пол [9].

Выводы:

1. Доля лиц, указавших на наличие у них какого-либо заболевания органов дыхания, из числа респондентов, имевших обструктивные нарушения, составила лишь 37,7%.

2. Сопутствующие заболевания встречались достоверно чаще в группе лиц с обструктивными нарушениями, чем в группе без обструктивных нарушений (67,3% против 56,3%). Среди сопутствующих заболеваний основными были артериальная гипертензия (54,1%) и инфаркт миокарда (7,5%), доля которых в группе без обструкции была достоверно ниже.

3. Риск обструктивных нарушений вентиляции у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе или артериальной гипертензией достоверно связан с фактом курения в настоящем или прошлом ($p < 0,001$). У пациентов с артериальной гипертензией риск бронхиальной обструкции был достоверно выше у мужчин ($p < 0,001$).

4. Лица с обструктивными нарушениями достоверно чаще, чем без обструкции, указали на наличие хронического кашля у ближайших родственников (15,5% против 9,7%).

Прозрачность исследования. Данное исследование выполнено в рамках проекта «РЕСПЕКТ», осуществляемого при поддержке La Fondation Louvain (Бельгия) и гранта Astra Zeneca International. Грантовая поддержка заключалась в предоставлении средств на закупку оборудования для проведения исследования. В определении структуры исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения о публикации результатов спонсоры не участвовали. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Update 2017. Доступно по: <http://www.goldcopd.org>. Ссылка активна на 29.06.2017.
2. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. — 2017. — Т. 27, № 1. — С. 13—21.
3. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management / N. Putcha, M.B. Drummond, R.A. Wise, N.N. Hansel // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 36, № 4. — P.575—591.
4. Managing comorbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni, N. Tzanakis // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2015. — Vol. 7, № 10. — P.95—109.
5. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J.P. de Torres [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — P.155—161.
6. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care // U. Chetty, G. McLean, D. Morrison [et al.] // Br. J. Gen. Pract. — 2017. — Vol. 67, № 658. — P.e321—e328.
7. Current guidelines have limited applicability to patients with comorbid conditions: a systematic analysis of evidence-based guidelines / M. Lugtenberg, J.S. Burgers, C. Clancy [et al.] // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, № 10. — P.259—287.
8. The RESPECT study: RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol / E. Andreeva, M. Pokhaznikova, A. Lebedev [et al.] // BMC Public Health — 2015. — DOI:10.1186/s12889-015-2161-z.
9. The Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Global Lung Initiative Equations in North-Western Russia / E. Andreeva, M. Pokhaznikova, A. Lebedev [et al.] // Respiration. — 2016. — Vol. 91, № 1. — DOI:10.1159/000442887.

REFERENCES

1. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Available at: <http://www.goldcopd.org>. (last updated 2017; last accessed 29.06.2017)
2. Ajsanov ZR, Avdeev SN, Arhipov VV, Belevskij AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI, Chuchalin AG. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu HOBL: algoritm prinyatiya klinicheskikh reshenij [Federal clinical guidelines on diagnostic and treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: the algorithm for making clinical decisions]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2017; 27 (1): 13–21.
3. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36 (4): 575–91.
4. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 7 (10): 95–109.
5. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186: 155–161.
6. Chetty U, McLean G, Morrison D, Agur K, Guthrie B, Mercer SW. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. Br J Gen Pract. 2017; 67 (658): e321–e328
7. Lugtenberg M, Burgers JS, Clancy C, Westert GP, Schneider EC. Current guidelines have limited applicability to patients with comorbid conditions: A systematic analysis of evidence-based guidelines. PloS One. 2011; 6 (10): e25987.
8. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kozlov A, Kuznetsova O, Degryse J-M. The RESPECT study: RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol. BMC Public Health. 2015; doi:10.1186/s12889-015-2161-z.
9. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kuznetsova O, Degryse JM. The Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Global Lung Initiative Equations in North-Western Russia. Respiration. 2016; 91 (1): doi:10.1159/000442887.

АНАЛИЗ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ОМСКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И ВОЗДЕЙСТВИЙ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ЗА 2010—2016 ГОДЫ

САБАЕВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ, канд. мед. наук, зав. отделением острых отравлений (у психически больных) БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Россия, 644112, Омск, ул. Перелёта, 9, e-mail: alesabaev@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — изучение динамики госпитализированной заболеваемости населения г. Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ за 2010—2016 гг. **Материал и методы.** Использованные данные получены из сводной учетной документации отделения острых отравлений, проведена математическая обработка материала в перерасчете на 100 тыс. соответствующего населения. При статистической обработке материала использованы традиционные методы вычисления экстенсивных и интенсивных показателей, средняя ошибка показателя, достоверность различий показателя — по t-критерию Стьюдента. **Результаты и их обсуждение.** За период с 2010 по 2016 г. в г. Омске отмечено статистически достоверное снижение уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ на 7,4%. Уровень госпитализации среди мужчин был значительно выше аналогичного показателя женского населения, в среднем в 3,3 раза. Существенно изменилась токсикологическая ситуация, проявившаяся достоверным ростом числа отравлений синтетическими психоактивными веществами при одновременном статистически значимом снижении уровня госпитализированной заболеваемости населения при алкогольных, лекарственных, наркотических токсических воздействиях, отравлений разъедающими ядами, пестицидами, промышленными и нерубрифицированными ядами. **Выводы.** Сведения о динамике уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ в г. Омске за период с 2010 по 2016 г. позволяют определить ориентиры организационных мероприятий в контексте оказания медицинской помощи пострадавшим в результате данной патологии, а также направления профилактической работы в сфере химической безопасности населения.

Ключевые слова: острые отравления, воздействие токсических веществ, госпитализированная заболеваемость.

Для ссылки: Сабаяев, А.В. Анализ госпитализированной заболеваемости населения города Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ за 2010—2016 годы / А.В. Сабаяев // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.52—55. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).52-55.

ANALYSIS OF HOSPITAL MORBIDITY OF THE POPULATION OF OMSK AS A RESULT OF ACUTE POISONING AND EFFECTS OF TOXIC SUBSTANCES FOR 2010—2016

SABAEV ALEXANDER V., C. Med. Sci., Head of the Department of acute poisoning (in psychiatric patients) of City Clinical Emergency Hospital № 1, Russia, 644112, Omsk, Pereleta str., 9, e-mail alesabaev@yandex.ru

Abstract. Aim. The objective of the study is to analyze dynamics of hospital morbidity of the population of Omsk as a result of acute poisoning and effects of toxic substances for 2010—2016. **Material and methods.** The data has been obtained from consolidated accounting records of the Department of acute poisonings. Mathematical processing of the material has been performed in recalculation per 100 thousand representatives of relevant population. Traditional methods of extensive and intensive indicators and the average error rate calculation, as well as the Student t-test for significance of difference indicator, have been applied. **Results and discussion.** For the period from 2010 to 2016 there was a statistically significant reduction in hospital morbidity of the population of Omsk as a result of acute poisoning or effects of toxic substances by 7,4%. Hospitalization rates among males were significantly higher (in average 3,3 times) than among the female population. Significant changes in toxicological situation have manifested as a reliable increase in the number of poisonings from synthetic psychoactive substances, with a simultaneous statistically significant decrease in the level of hospital morbidity of the population with alcohol, drug, medication toxic effect, corrosive poison, pesticide, industrial or other poisons. **Conclusion.** The data on the dynamics of the level of hospital morbidity of the population as a result of acute poisoning and effects of toxic substances in the city of Omsk for the period from 2010 to 2016 allow to identify the landmarks of organization in the context of medical care for victims of such condition, as well as the directions of preventive work in the field of chemical safety of the population.

Key words: acute poisoning, exposure to toxic substances, hospitalized morbidity.

For reference: Sabaev AV. Analysis of hospital morbidity of the population of Omsk as a result of acute poisoning and effects of toxic substances for 2010—2016. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 52—55. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).52-55.

Введение. Как объект научного познания и практической деятельности организаций здравоохранения заболеваемость представляет собой сложную систему взаимосвязанных понятий и показателей. Структура и уровень заболеваемости

являются важнейшими составляющими комплексной интегральной оценки здоровья населения [1, 2]. Ее изучение необходимо для обоснования управленческих решений как на федеральном, так и на региональном уровнях управления системой

здравоохранения. Только на ее основе возможно правильное планирование, прогнозирование развития сети учреждений здравоохранения, потребности ее в различных видах ресурсов [3].

Экзогенные отравления и воздействия токсических веществ рассматриваются наряду с ведущими неинфекционными заболеваниями (онкологические, острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда) и травмами в качестве важного фактора, обуславливающего высокую заболеваемость трудоспособного населения, а также ухудшение демографической ситуации в целом [4].

Особенностями учета экзогенных отравлений и токсических воздействий веществ является то, что используемая Федеральной службой статистики (Росстат) система учета этих заболеваний не отражает истинной картины не только общего количества экзогенных отравлений и токсических воздействий веществ, но и их распространения с учетом особенностей региона как по числу случаев, так и по этиологическим факторам [4]. В качестве отдельных нозологических форм выделяются по живым лицам в ограниченном списке отравления алкоголем без выделения других отдельных нозологических форм, а в отчетах бюро судебно-медицинской экспертизы дополнительно — растворителями, наркотиками, разъедающими веществами, металлами, пестицидами без учета других этиологических факторов [5].

Цель исследования — изучение динамики показателей уровня госпитализации населения г. Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ за период с 2010 по 2016 г.

Материал и методы. Для изучения динамики показателей числа случаев госпитализации населения г. Омска в результате острых отравлений и воздействия токсических веществ были использованы следующие материалы:

1. Данные государственной статистической отчетности Территориального органа Федеральной службы статистики по Омской области (Омскстат) о численности населения г. Омска за период с 2010 по 2016 г.

2. Статистическая карта выбывшего из стационара (форма № 066/у утверждена приказом МЗ СССР от 04.10.1980 № 1030, форма № 066/у-02 утверждена приказом МЗ РФ от 30.12.2002 № 413), экстренное извещение о случае острого отравления химической этиологии (форма № 58-1/у утверждена приказом МЗ РФ от 29.12.2000 № 460) за период с 2010 по 2016 г.

Использованные данные получены из сводной учетной документации, проведена математическая обработка материала в перерасчете на 100 тыс. соответствующего населения. При статистической обработке материала использованы традиционные методы вычисления экстенсивных и интенсивных показателей, средняя ошибка показателя вычислялась по формуле: $m = \sqrt{pq/n}$. Достоверность различий по t-критерию Стьюдента определялась по формуле: $t = P1 - P2 / m1^2 + m2^2$, где $t \geq 2,0$; $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. За период с 2010 по 2016 г. госпитализированная заболеваемость населения г. Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ снизилась на 7,4% ($t=2,8$; $p=0,0051$) (рис. 1). Максимальный уровень госпитализации населения по данным причинам зарегистрирован в 2013 г. и составил $(314,5 \pm 5,6)$ случая на 100 тыс. населения.

На протяжении всего периода наблюдения уровень госпитализации среди мужчин был значительно выше аналогичного показателя женского населения, в среднем в 3,3 раза ($t=9,1$; $p=0,0000$) (рис. 2). Так, за исследуемый период госпитализированная заболеваемость среди мужчин выросла на 4,7% ($t=1,4$; $p=0,1615$). Максимальный уровень госпитализации среди мужчин зарегистрирован в 2013 г. — $(529,7 \pm 11,0)$ случая на 100 тыс. населения, минимальное значение показателя госпитализации отмечено в 2012 г. — $(383,2 \pm 9,2)$ случая на 100 тыс. населения.

Госпитализированная заболеваемость среди женского населения за период с 2010 по 2016 г. снизилась в 1,4 раза ($t=7,5$; $p=0,0000$). При этом

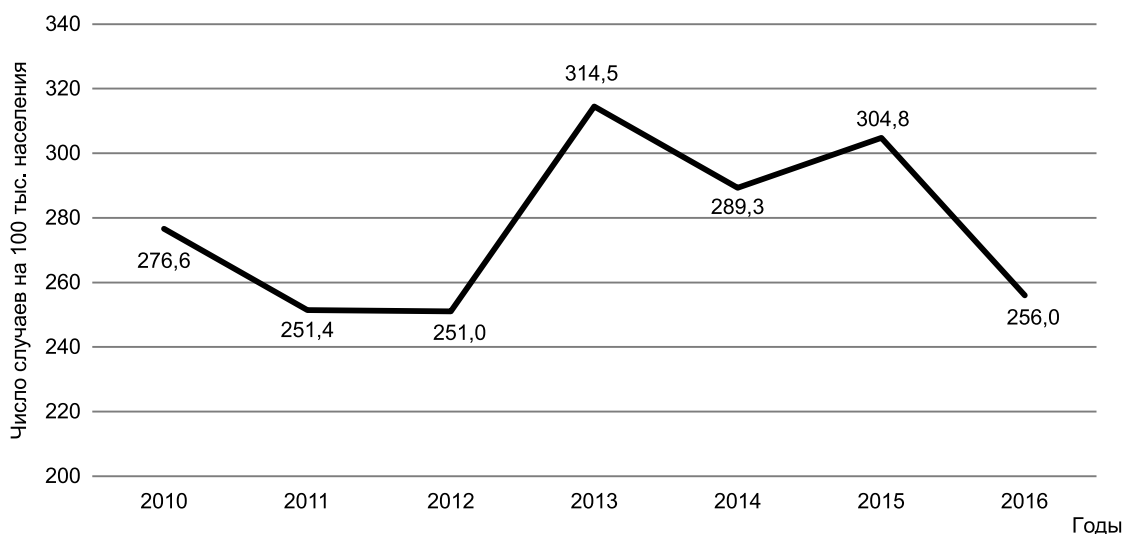


Рис. 1. Динамика показателя госпитализированной заболеваемости населения г. Омска в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ за 2010—2016 гг. (на 100 тыс. населения)

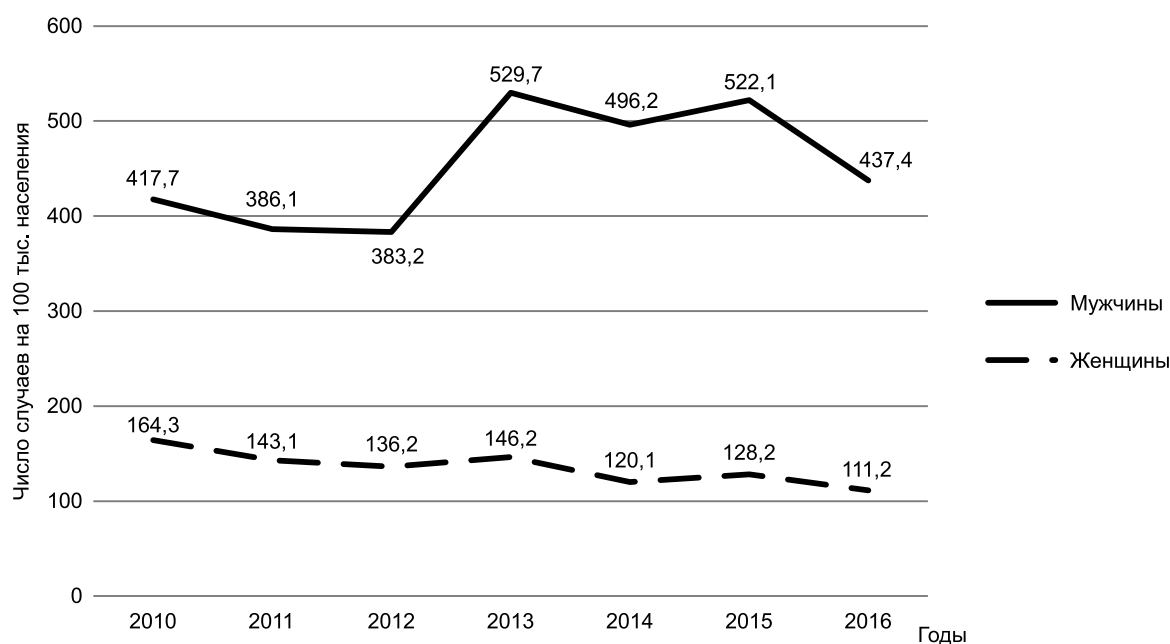


Рис. 2. Динамика показателей госпитализированной заболеваемости при острых отравлениях и воздействиях токсических веществ у мужского и женского населения за 2010—2016 гг. (на 100 тыс. населения)

максимальное значение уровня заболеваемости у женщин отмечено в 2010 г. — (164,3±5,5) случая на 100 тыс. населения, минимальное значение зарегистрировано в 2016 г. — (111,2±4,4) случая на 100 тыс. населения.

Важным аспектом анализа госпитализированной заболеваемости при острых отравлениях и токсических воздействиях является этиологический компонент патологии (*таблица*).

За период с 2010 по 2016 г. уровень госпитализации населения при токсических воздействиях алкоголя и его суррогатов снизился в 2,0 раза ($t=13,1$; $p=0,0000$). Максимальный уровень показателя госпитализированной заболеваемости зарегистрирован в 2010 г. — (100,3±3,2) случая на 100 тыс. населения. К 2012 г. показатель госпитализации при данной патологии снизился в 2,0 раза, однако в 2013 г. наблюдался прирост на 75,8%. В последующие годы уровень госпитализации населения при алкогольных токсических воздействиях снизился и к концу изучаемого периода составил (50,3±2,2) случая на 100 тыс. населения.

Показатель госпитализированной заболеваемости в результате отравлений лекарственными средствами в начале периода наблюдения составлял (98,4±3,1) случая на 100 тыс. населения. Наблюдаемое снижение уровня госпитализации в 2011 г. на 4,7% сменилось в 2013 г. ростом на 22,1%, достигнув максимального значения за весь период наблюдения — (114,5±3,4) случая на 10 тыс. населения. В последующие годы госпитализированная заболеваемость населения в результате отравлений лекарственными средствами снижалась ежегодно и достигла минимального своего значения за весь исследуемый период в 2016 г. — (41,1±2,0) случая на 100 тыс. населения. Таким образом, за период с 2010 по 2016 г. уровень госпитализации населения г. Омска в результате лекарственных отравлений снизился в 2,4 раза ($t=15,9$; $p=0,0000$).

С 2012 г. зарегистрированы случаи госпитализации населения в результате токсических воздействий синтетическими веществами с психоактивным началом (психодислептики). Так, если в 2012 г. уровень госпитализации составил

Показатели госпитализированной заболеваемости в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ населения г. Омска по этиологическим группам за 2010—2016 гг. (P±m)

Токсикант	Год						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Алкоголь и его суррогаты	100,3±3,2	96,5±3,1	49,7±2,2	87,4±2,9	59,4±2,4	61,5±2,5	50,3±2,2
Медикаменты	98,4±3,1	93,7±3,0	114,5±3,4	73,8±2,7	63,7±2,5	60,6±2,5	41,1±2,0
Психодислептики	—	—	13,7±1,1	78,1±2,8	77,0±2,7	147,6±3,9	127,3±3,5
Наркотики	36,6±1,9	20,6±1,4	35,5±1,9	43,9±2,1	57,7±2,4	3,2±0,5	5,3±0,7
Разъедающие яды	19,8±1,4	19,1±1,3	15,8±1,2	15,8±1,2	15,5±1,2	14,7±1,2	10,9±1,0
Пестициды	3,9±0,6	3,5±0,6	2,4±0,5	2,9±0,5	2,1±0,4	2,7±0,5	1,6±0,4
Ядовитые газы	8,6±0,9	9,3±0,9	9,8±1,0	6,0±0,7	7,3±0,8	6,2±0,8	8,9±0,9
Промышленные яды	3,1±0,5	3,2±0,5	2,9±0,5	2,3±0,4	1,4±0,3	2,9±0,5	1,9±0,4
Прочие яды	5,7±0,7	5,4±0,7	6,4±0,8	4,0±0,6	3,3±0,5	5,0±0,7	2,6±0,5

(13,7±1,1) случая на 100 тыс. населения, то к 2016 г. госпитализированная заболеваемость составила (127,3±3,5) случая на 100 тыс. населения. За период с 2012 по 2016 г. число госпитализированных пострадавших в результате данной патологии выросло в 9,3 раза ($t=23,1$; $p=0,0000$). За период с 2010 по 2016 г. отмечено снижение уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате наркотических токсических воздействий в 6,9 раза ($t=15,6$; $p=0,0000$). Данный факт, по-видимому, связан с изменениями токсикологической ситуации, а именно распространением синтетических наркотиков (психодислептиков) на фоне снижающегося распространения и употребления традиционных наркотических веществ на основе опия.

Госпитализированная заболеваемость населения в результате токсических воздействий разъедающих ядов (кислоты, щелочи) за исследуемый период снизилась на 45,0% ($t=5,2$; $p=0,0000$), причем снижение показателя наблюдалось постепенно на протяжении всего периода наблюдения. При изучении динамики уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате токсических воздействий пестицидов установлено, что за исследуемый период частота госпитализаций по данному поводу снизилась в 2,4 раза ($t=3,2$; $p=0,0014$). Динамика уровня госпитализации населения г. Омска в результате токсических воздействий ядовитых газов имеет стабильный характер на протяжении всего периода наблюдения. Показатель госпитализации населения в результате токсических воздействий промышленных ядов на протяжении периода с 2010 по 2016 г. невысок. Тем не менее отмечено снижение этого коэффициента в 1,6 раза ($t=2,0$; $p=0,055$).

Обращает на себя внимание факт снижения уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате токсических воздействий нерубрифицированных ядов. Так, за исследуемый период показатель госпитализации при данной патологии снизился в 2,2 раза ($t=3,8$; $p=0,0002$).

Выводы:

1. За период с 2010 по 2016 г. в г. Омске отмечено статистически достоверное снижение уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ на 7,4%.

2. На протяжении всего периода наблюдения уровень госпитализации в результате острых отравлений и токсических воздействий среди мужчин был значительно выше аналогичного показателя женского населения, в среднем в 3,3 раза, что свидетельствует о гендерном факторе риска возникновения патологического состояния.

3. За исследуемый период существенно изменилась токсикологическая ситуация в г. Омске, проявившаяся достоверным ростом числа отравлений синтетическими психоактивными веществами при одновременном статистически значимом снижении уровня госпитализированной заболеваемости населения при алкогольных, лекарственных, наркотических токсических воз-

действий, отравлений разъедающими ядами, пестицидами, промышленными и нерубрифицированными ядами.

4. Сведения о динамике уровня госпитализированной заболеваемости населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ в г. Омске за период с 2010 по 2016 г. позволяют определить ориентиры организационных мероприятий в контексте оказания медицинской помощи пострадавшим в результате данной патологии, а также направления профилактической работы в сфере химической безопасности населения.

***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. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения / под ред. О.П. Щепина, В.А. Медика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 384 с.
2. Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство / под ред. В.И. Стародубова [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 624 с.
3. Медик, В.А. Общественное здоровье и здравоохранение: медико-социологический анализ / В.А. Медик, А.М. Осипов. — М.: РИОР; ИНФРА-М, 2012. — 358 с.
4. Медицинская токсикология. Национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 928 с.
5. Токсикологическая помощь населению Российской Федерации: состояние проблемы / Ю.Н. Остапенко [и др.] // Токсикологический вестник. — 2014. — № 3 (126). — С. 2—8.

REFERENCES

1. Shchepina OP, Medika VA ed. Zdorov'e naseleniya regiona i priorityty zdavoohraneniya [Health of the population of the region and health priorities]. Moskva: GEHOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2010; 384 p.
2. Starodubova VI et al, ed. Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: nacional'noe rukovodstvo [Public health and public health. National leadership]. Moskva: GEHOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2014; 624 p.
3. Medik VA, Osipov AM. Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: mediko-sociologicheskij analiz [Public health and health: medical and sociological analysis]. Moskva [Moscow]: RIOR, INFRA-M. 2012; 358 p.
4. Luzhnikova EA ed. Medicinskaya toksikologiya: nacional'noe rukovodstvo [Medical toxicology: national leadership]. Moskva: GEHOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2012; 928 p.
5. Ostapenko YuN et al. Toksikologicheskaya pomoshch' naseleniyu Rossijskoj Federacii: sostoyanie problem [Toxicological assistance to the population of the Russian Federation: the state of the problem]. Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Herald]. 2014; 3 (126): 2-8.

ФЕНОТИПЫ И ЭНДОТИПЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ГАЗОВ ИЛИ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПЫЛИ

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

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

СУРОВЕНКО ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2, тел. +7(423)242-97-78, e-mail: mkb-2@yandex.ru

КАРМАНОВСКАЯ СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА, докт. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «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, доцент кафедры внутренних болезней филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Москве, Россия, 107564, Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2, тел. +7(495)642-30-66, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — изучить клинико-функциональные характеристики, особенности воспаления и прогноза при хронической обструктивной болезни легких, сформировавшейся в условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли. **Материал и методы.** Одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких, экспонированных к токсичным газам ($n=55$) и неорганической пыли ($n=101$), группа сравнения — больные хронической обструктивной болезнью легких (табакозависимые) ($n=103$), группа контроля — условно здоровые лица ($n=99$). Диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» устанавливали на основании критериев GOLD 2011. Продолжительность наблюдения составила $(4,9 \pm 0,25)$ года. Оценивали симптомы, обострения хронической обструктивной болезни легких, функцию легких (спирография, бодиплетизмография), молекулярные компоненты эндотипа (ELISA). Проведен анализ выживаемости методом Каплана — Мейера и определение предикторов при помощи регрессии Кокса. Влияние этиопатогенетического фактора на фенотип и эндотип — ковариационный дисперсионный анализ (ANCOVA). Уровень значимости — $p=0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Хроническая обструктивная болезнь легких от действия токсичных газов характеризовалась тяжестью клинического течения, выраженной легочной гиперинфляцией, ранним развитием легочной гипертензии, редкими, но тяжелыми обострениями. Для хронической обструктивной болезни легких от действия неорганической пыли были характерны частые легкие обострения, умеренное увеличение легочных объемов, сочетание с легочным фиброзом. Общая 5-летняя выживаемость была наименьшей в группе хронической обструктивной болезни легких от действия токсичных газов — 81,8%. Основные причины смерти больных хронической обструктивной болезнью легких от действия токсичных газов — пневмония и кардиоваскулярные заболевания, от действия неорганической пыли — пневмонии. В многофакторном анализе предикторами неблагоприятного прогноза были у экспонированных к токсичным газам — стаж работы, сывороточная концентрация VEGF A, PaO_2 , к неорганической пыли — стаж работы, сывороточная концентрация FGF 2, DL_{CO} . **Выводы.** В условиях воздействия токсичных газов и неорганической пыли формируются отдельные фенотипы хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, эндотип, обострения, выживаемость

Для ссылки: Фенотипы и эндотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов или неорганической пыли / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, О.Н. Герасименко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.56—65. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).56-65.

PHENOTYPES AND ENDOTYPES OF OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE CAUSED BY TOXIC GAS OR INORGANIC DUST

SHPAGINA LUBOVA A., 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

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

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

SHPAGIN ILIA S., C. 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

SUROVENKO TATYANA N., D. Med. Sci., professor of the Department of pediatrics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2, tel. +7(423)242-97-78, e-mail: mkb-2@yandex.ru

KARMANOVSKAYA SVETLANA 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

ERMAKOVA MARGARITA A., D. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Medical University «REAVIZ», Russia, 107564, Moscow, Krasnobogatyrskaya str., 2, bld. 2, tel. +7(495)642-30-66, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Abstract. Aim. Clinical and functional features, inflammation pattern and prognosis in occupational chronic obstructive pulmonary disease caused by gas or dust have been studied. **Material and methods.** It was a single center prospective observational study. Individuals with chronic obstructive pulmonary disease [GOLD 2011 criteria] exposed to gases ($n=55$) or dust ($n=101$) and tobacco smokers ($n=103$) have been enrolled. Control group contained healthy people ($n=99$). Follow up period was $(4,9\pm 0,25)$ years. Chronic obstructive pulmonary disease symptoms, exacerbations, lung functions (spirometry, body plethysmography) and molecular components of the endotype (ELISA) were assessed. The analysis of survival by Kaplan — Meier and determination of predictors using Cox regression was carried out. In order to establish the effect of etiopathogenetic factor on the phenotype and endotype covariance analysis (ANCOVA) has been applied. Significance level was established as 0,05. **Results and discussion.** Chronic obstructive pulmonary disease from toxic gases was characterized by severity of clinical course, expressed by pulmonary hyperinflation, early development of pulmonary hypertension, and rare but severe exacerbations. For chronic obstructive pulmonary disease, the effects of inorganic dust were characterized by frequent light exacerbations, a moderate increase in pulmonary volumes in combination with pulmonary fibrosis. Overall 5-year survival was the lowest in the group of chronic obstructive pulmonary disease due to toxic gases — 81,8%. The main causes of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by toxic gases were pneumonia and cardiovascular diseases, from inorganic dust — pneumonia. According to multifactor analysis the predictors of unfavorable prognosis were exposure to toxic gases — work experience, serum concentration of VEGF A, PaO₂, to inorganic dust — work experience, serum concentration of FGF 2, DL_{CO}. **Conclusion.** Individual phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease are developed in case of exposure to toxic gases or inorganic dust.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, endotype, exacerbations, survival analysis.

For reference: Shpagina LA, Kotova OS, Gerasimenko ON, Shpagin IS, Surovenko TN, Karmanovskaya SA, Ermakova MA. Phenotypes and endotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease caused by toxic gas or inorganic dust. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 56—65. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).56-65.

Введение. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание, которое является результатом взаимодействия легких как барьерного органа с повреждающим фактором внешней среды — промаэрозолями [1, 2]. Эта патология представляет значительную проблему как клиники внутренних болезней, так и медицины труда в силу высокой распространенности, инвалидизации и смертности. На долю профессионального заболевания приходится 10–15% всех случаев ХОБЛ [3]. При этом распространенность всей ХОБЛ в Российской Федерации, по данным проекта GARD, составляет 21,8% [4]. Согласно данным ВОЗ, общее число дней потерянной здоровой жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смерти от ХОБЛ (DALY) составляет 1 114 человек на 100 000 населения [5].

Хроническая обструктивная болезнь легких — это комплексное (патогенез включает множество компонентов, находящихся во взаимосвязи) и гетерогенное заболевание (у разных больных присутствуют разные компоненты в неодинаковой степени) [6]. Следовательно, только нозологической диагностики недостаточно для выбора терапевтической стратегии. Наиболее перспективным подходом к оптимизации ведения больных является фенотипирование — определение маркеров, объединяющих случаи со сходными клинико-инструментальными, лабораторными признаками и прогнозом [7]. В настоящее время хорошо изучены несколько фенотипов и эндотипов (патогенетических вариантов) заболевания: с частыми обострениями [8], с эозинофильным воспалением дыхательных путей [9], астма-ХОБЛ [10]. Результаты последних исследований указывают на возможность влияния

экзогенного этиопатогенетического фактора на проявления ХОБЛ. Так, наличие одновременно профессионального фактора и курения увеличивает тяжесть болезни в целом [11, 12]. Экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, а экспозиция неорганической пыли — с большей тяжестью симптомов [13]. Вероятно, патогенетические механизмы взаимодействия с респираторной системой разных по физическим, химическим, биологическим свойствам факторов могут существенно отличаться. Влияние определенного внешнего агента на особенности воспаления бронхолегочной системы при развитии профессиональной ХОБЛ и ассоциированные с ними фенотипы изучены недостаточно, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования — изучить клинико-функциональные характеристики, особенности воспаления и прогноз при профессиональной ХОБЛ, сформировавшейся в условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной ХОБЛ, экспонированных к промаэрозолям различного состава (рис. 1). Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011: отношение постбронходилататорного объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее или равное 0,7 [14]. В зависимости от действующего эколого-производственного фактора, больных вклю-

чали параллельно в две страты: ХОБЛ от действия токсичного газа ($n=55$) и ХОБЛ от действия неорганической пыли ($n=101$). Группа сравнения — ХОБЛ от табакокурения ($n=103$). Результаты исследования молекулярных маркеров сравнивали с контрольной группой условно здоровых лиц без риска профессиональных заболеваний ($n=99$). Критерии включения и исключения представлены в табл. 1.

Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в Центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО ГКБ № 2). В страту ХОБЛ от действия токсичных газов были включены маляры (42 чел.), место работы — предприятие машиностроения; намотчики катушек электроприборов (13 чел.), место работы — предприятие приборостроения, которые экспонированы к органическим растворителям (кислород, толуол, ацетон, бензин) в пределах 2,5—6,0 ПДК и хлорорганическим углеводородам с превышением ПДК в 2—3 раза. В страту ХОБЛ от действия пылевого фактора были включены лица следующих профессий: шихтовщик (23 чел.), формовщик ручной формовки, место работы — литейный цех машиностроительного предприятия (28 чел.); составщик шихты (21 чел.), транспортёрщик (4 чел.), стекловар (25 чел.), место работы — предприятие стекольного производства. Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны всех больных превышала максимальные разовые и среднесменные ПДК в 2,0—9,6 раза. Стаж работы, статус курения и демографическая характеристика больных представлены в табл. 2. Продолжительность наблюдения составила $(4,9 \pm 0,25)$ года.



Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерии включения	Критерии исключения
1. Информированное согласие на участие в исследовании. 2. В страты 1, 2 и 3 — диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD 2011. 3. Мужчины и женщины в возрасте от 45 до 74 лет включительно. 4. В 1-ю страту вошли больные с наличием документированной экспозиции токсичных газов с превышением предельно допустимой концентрации (ПДК) в 3 раза и более на рабочем месте, стаж работы в условиях воздействия токсичных газов с превышением ПДК в 3 раза и более не менее 10 лет, появление симптомов ХОБЛ при стаже работы в условиях воздействия токсичных газов с превышением ПДК в 3 раза и более не менее 10 лет. 5. Во 2-ю страту вошли больные с наличием документированной экспозиции неорганической пыли с превышением ПДК в 3 раза и более на рабочем месте, стаж работы в условиях воздействия неорганической пыли с превышением ПДК в 3 раза и более не менее 10 лет, появление симптомов ХОБЛ при стаже работы в условиях воздействия неорганической пыли с превышением ПДК в 3 раза и более не менее 10 лет. 6. В 3-ю страту вошли настоящие или бывшие курильщики, анамнез табакокурения не менее 10 лет, индекс пачка-лет — 10 и более лет и одновременно отсутствие риска профзаболеваний. 7. В группу условно здоровых вошли лица с отсутствием острых или хронических заболеваний или травм на момент исследования	1. Отсутствие информированного согласия больного. 2. Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, за исключением простого хронического бронхита (бронхиальная астма как основной диагноз, атопическая бронхиальная астма, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких и др.). 3. Резекция легких или хирургическое вмешательство с уменьшением объема легких в анамнезе. 4. Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии. 5. Аутоиммунные заболевания. 6. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы). 7. ВИЧ-инфекция. 8. Рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации. 9. Лезвожелудочковая сердечная недостаточность IIA, IIB, III стадии. 10. Хроническая болезнь почек С5. 11. Цирроз печени. 12. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования. 13. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования

Таблица 2

Стаж работы, статус курения и демографическая характеристика больных

Параметр	ХОБЛ от действия токсичного газа, n=55	ХОБЛ от действия неорганической пыли, n=101	ХОБЛ от табакокурения, n=103	Группа контроля — условно здоровые, n=99	p
Возраст, лет	63,7±1,13	63,3±0,83	62,3±0,82	62,3±0,84	0,31
Пол: мужчины, n (%) женщины, n (%)	41 (75) 14 (25)	87 (86) 14 (14)	82 (80) 21 (20)	78 (79) 21 (21)	0,10
Стаж работы в условиях воздействия промаэрозолей, лет	25,2±1,11	26,1±0,82	Не применимо	Не применимо	0,66
Длительность воздействия эколого-производственного этиопатогенетического фактора, лет	25,2±1,11	26,1±0,82	26,7±0,81	25,5±1,48	0,70
Длительность ХОБЛ, лет	10,8±0,50	11,3±0,37	10,3±0,36	Не применимо	0,64
Доля курящих, n (%)	18 (32,7)	31 (30,7)	103 (100,0)	31 (30,1)	0,21
Индекс, пачка-лет	14,2±1,51	13,7±1,15	17,1±0,63	13,9±1,15	0,001 ^{2,3,4}

Примечание: ¹ различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичного газа и ХОБЛ от действия неорганической пыли; ² различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичного газа и ХОБЛ от табакокурения; ³ различия достоверны между группами ХОБЛ от действия неорганической пыли и ХОБЛ от табакокурения; ⁴ различия достоверны между группами ХОБЛ от табакокурения и условно здоровых; ⁵ различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичного газа и условно здоровых; ⁶ различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и условно здоровых.

Всем больным проведены оценка жалоб, анамнеза, физикальное исследование. Изучены обострения ХОБЛ, под которыми понимали такое ухудшение симптомов, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и требует изменения терапии [14].

По степени тяжести обострения классифицировали на легкие, если для купирования обострения требовалось только усиление бронхолитической терапии, средней тяжести — при необходимости назначали антибиотик и/или курс системных глюкокортикостероидов в амбулаторных условиях и

тяжелые, требующие лечения в условиях круглосуточного стационара [14]. Тяжесть одышки оценивали с использованием анкеты modified Medical Research Council (mMRC). Тяжесть кашля определяли по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Спирография с пробой с бронхолитиком выполнена в соответствии со стандартом ATS/ERS 2005. Для оценки легочной гиперинфляции выполнена бодиплетизмография, исследована диффузионная способность легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL_{CO}). Выполняли обзорную рентгенографию груд-

ной клетки в двух проекциях, результаты оценивали качественно: явное преобладание эмфиземы, явное преобладание легочного фиброза или сочетание эмфиземы и легочного фиброза. Состояние малого круга кровообращения оценивали методом доплер-эхокардиографии. Определяли напряжение парциального давления кислорода (PaO_2) артериальной крови. Всем больным однократно выполнена фибробронхоскопия. Цитологическое исследование лаважной жидкости методом световой микроскопии проводили в день забора материала, подготовка образцов к исследованию проводилась согласно стандартной процедуре, окраска по Райту — Гимзе.

Определяли концентрацию в сыворотке или плазме крови провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина 1 бета (IL-1 β), рецепторного антагониста интерлейкина 1 β (IL-1RA), интерлейкина 12 (IL-12), интерлейкина 17 (IL-17); белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена; хемоаттрактантов: моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP 1); фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF); компонентов системы репарации тканей: фактора роста фибробластов 2 (FGF 2), трансформирующего фактора роста β (TGF β), фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF А); системы протеиназы—антипротеиназы: матриксных металлопротеиназ 1, 7 и 9 изоформ (MMP-1, MMP-7, MMP-9), нейтрофильной эластазы, маркера повреждения легочной ткани — легочного хемокина, регулируемого активацией/хемокинлиганд 18 (PARC/CCL18); маркеров оксидативного стресса и компонентов антиоксидантной системы: экстрацеллюлярной медь/цинк-зависимой супероксиддисмутазы 3 (Cu/ZnSOD 3), 8-изо-простагландин F 2α , 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, эндотелиального фактора оксида азота методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре, стандартная длина волны измерения — 450 нм, наборами фирм производителей. Концентрацию Д-димеров в плазме измеряли на автоматическом коагулометре.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Критический уровень значимости $p=0,05$. Для определения соответствия данных нормальному распределению использовался метод Колмогорова — Смирнова. Методы описательной статистики — средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде $M \pm m$ для непрерывных переменных, доли для качественных переменных. Эффекты этиопатогенетического фактора в отношении непрерывных переменных определяли методом ковариационного дисперсионного анализа (ANCOVA), межгрупповой план. С целью исключения влияния возможных конфаундеров в качестве ковариат в модель включали пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность воздействия экзогенного этиопатогенетического фактора, индекс пачка-лет, число обострений (за исключением анализа этого параметра), наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Для определения различий между исследуемыми группами по номинальным переменным применяли критерий χ^2 .

Для анализа событий с учетом времени до их наступления применяли метод анализа выживаемости Каплана — Мейера (различия между группами — критерий Гехана), для оценки влияния параметра на вероятность наступления события в единицу времени — регрессионный метод пропорциональных рисков Кокса.

Биоэтика. Дизайн исследования и текст информированного согласия утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» и ГБУЗ НСО ГKB № 2.

Результаты и их обсуждение. Результаты оценок симптомов ХОБЛ, функции легких, параметров гемодинамики малого круга кровообращения представлены в *табл. 3*. ХОБЛ от действия токсичных газов характеризовалась тяжестью клинического течения с преобладанием одышки и значительной частотой сухого кашля с эпизодами усиления у 19 (34,5%) больных. Для ХОБЛ от действия неорганической пыли была характерна более благоприятная клиническая картина с преобладанием сухого кашля, доля больных с признаками усиления реактивности бронхов была наименьшей — 10 (9,9%) человек, $\chi^2=13,24$, $p=0,001$. Спирография с пробой с физической нагрузкой не выявила достоверных критериев гиперреактивности бронхов у исследуемых больных профессиональной ХОБЛ.

В стратах профессиональной ХОБЛ тяжесть ограничения воздушного потока была меньше, чем в страте ХОБЛ от табакокурения. Наименьшую тяжесть бронхообструкции и наименьшую скорость ее прогрессирования наблюдали у больных ХОБЛ от действия токсичных газов. При исследовании легочных объемов ЖЕЛ при профессиональной ХОБЛ оказалась меньше, чем при ХОБЛ от табакокурения, наименьшие значения регистрировали у больных ХОБЛ от действия пыли. Увеличение функциональной остаточной емкости (ФОЕ), соотношение остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) были наибольшими у больных ХОБЛ от действия токсичных газов, следовательно, в этой группе была наибольшей выраженность эмфиземы и легочной гиперинфляции. Диффузионная способность легких у больных профессиональной ХОБЛ от действия пыли была нарушена в наибольшей степени. Результаты исследования вентиляционной функции и диффузионной способности легких согласуются с данными рентгенографии грудной клетки. В группе ХОБЛ от действия токсичных газов у большинства исследуемых (41 человек — 74,5% от всех больных группы) выявляли явное преобладание эмфиземы, у 14 (25,5%) — сочетание эмфиземы и легочного фиброза. В группе ХОБЛ от действия пыли у 92 (91,1%) больных выявили сочетание эмфиземы и легочного фиброза, в группе ХОБЛ от табакокурения — у 56 (54,4%), $\chi^2 = 79,48$, $p < 0,0001$.

Тяжелая легочная гипертензия (ЛГ) (ESC/ERS, 2015) диагностирована у 28 (50,9%) больных ХОБЛ от действия токсичных газов, у 7 (6,9%) — от действия неорганической пыли и у 6 (5,8%) больных ХОБЛ от табакокурения, $\chi^2=64,54$, $p < 0,0001$; различия достоверны только по отношению к группе ХОБЛ

Влияние эколого-производственного этиопатогенетического фактора на симптомы, вентиляционную функцию, диффузионную способность легких, параметры малого круга кровообращения и показатели газообмена

Параметр	ХОБЛ от действия токсичных газов, n=55	ХОБЛ от действия пыли, n=101	ХОБЛ от табакокурения, n=103	F	Частная χ^2	p
mMRC, баллы	2,35±0,122	1,58 ± 0,101	1,92 ± 0,087	18,0	0,18	< 0,0001 ¹
Тяжесть кашля, ВАШ, см	2,8±0,15	8,8±0,11	5,7±0,19	95,7	0,70	< 0,0001 ¹
ОФВ ₁ , % от должных значений	63,5 ± 2,45	58,0±1,72	51,1±1,37	9,3	0,07	< 0,0001 ¹
Скорость снижения ОФВ ₁ , мл в год	55,9±1,46	59,9±0,88	66,7±0,88	28,8	0,19	< 0,0001 ¹
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	66,7±0,28	63,2±0,23	59,0±0,31	55,3	0,55	< 0,0001 ¹
ЖЕЛ, % от должных значений	85,5±0,35	82,8±0,28	93,9±0,47	90,0	0,75	< 0,0001 ¹
ФОЕ, % от должных значений	193,7±1,30	141,5±1,16	150,2±0,95	94,6	0,88	< 0,0001 ¹
ООЛ/ОЕЛ, %	66,9±0,57	54,8±0,27	58,6±0,22	55,4	0,82	< 0,0001 ¹
DL _{CO} , % от должных значений	76,1±0,46	58,8±0,34	77,9±0,39	32,7	0,88	< 0,0001 ^{3,4}
PaO ₂ , мм рт. ст.	66,3±1,91	72,7±0,73	83,2±0,68	91,5	0,42	< 0,0001 ¹
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), мм рт. ст.	33,2±1,54	23,1±2,89	18,7±0,80	7,7	0,06	0,001 ¹

Примечание: ¹ различия достоверны между всеми группами; ² различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от табакокурения; ³ различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ от табакокурения; ⁴ различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от действия пыли.

от действия токсичных газов. Следствием тяжелой эмфиземы и ЛГ при ХОБЛ от действия токсичных газов была тяжесть гипоксемии — наибольшая из исследованных групп.

Частота обострений на одного больного в год составила в группе ХОБЛ от действия токсичных газов 0,86, от действия пыли — 1,54, в группе ХОБЛ от табакокурения — 1,74. По результатам однофакторного регрессионного анализа методом пропорциональных рисков Кокса формирование ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов снижает риск развития в течение двух лет любых обострений в 2,1 раза по отношению к ХОБЛ от табакокурения (ОШ=0,47; 95% ДИ 0,02—0,73) и в 1,6 раза по отношению к ХОБЛ от действия пыли (ОШ=0,64; 95% ДИ 0,14—0,90). Формирование ХОБЛ в условиях действия пыли снижает риск любых обострений в течение двух лет в 1,6 раза по сравнению с ХОБЛ от табакокурения (ОШ=0,62; 95% ДИ 0,48—0,98). Риск обострений с госпитализацией при развитии ХОБЛ в условиях экспозиции токсичных газов по сравнению с ХОБЛ от табакокурения был выше в 1,6 раза (ОШ=1,60; 95% ДИ 1,39—8,10), у больных ХОБЛ от действия пыли меньше в 1,8 раза (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,30—0,98). Большинство больных с обострениями легкой степени принадлежали к группе ХОБЛ от действия пыли; отношение рисков к группе ХОБЛ от табакокурения 1,8; 95% ДИ 1,29—9,17, к группе ХОБЛ от действия токсичных газов 4,2; 95% ДИ 0,03—33,33.

По результатам изучения клеточно-молекулярных механизмов развития профессиональной ХОБЛ в разных эколого-производственных условиях показано, что воздействие токсичных газов или неорганической пыли модифицирует общие патологические реакции, составляющие биомеханизм развития заболевания, формируя отдельный эндотип. Преобладающим клеточным типом воспаления дыхательных путей у больных

ХОБЛ от действия токсичных газов был эозинофильный — 58,2% случаев, от действия неорганической пыли — пауцигранулоцитарный — 71% больных, χ^2 — 12,2; $p=0,0001$.

Особенности молекулярного паттерна воспаления при развитии ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов: наибольшее повышение в системной циркуляции концентраций IL-1 β , MIF, TGF- β 1, MMP-9, MMP-1, наибольшее снижение VEGF A и оксида азота. Молекулярный паттерн воспаления при формировании ХОБЛ в условиях воздействия неорганической пыли включал наибольшее повышение уровней в системной циркуляции FGF-2 и 8-изо-PGF2 α (табл. 4).

Вероятно, при ХОБЛ от действия токсичных газов повреждающее действие персистирующего воспаления реализуется, прежде всего, через избыток металлопротеиназ у больных ХОБЛ от действия неорганической пыли вследствие высокой активности оксидативного стресса. Одновременно происходит дисбаланс системы репарации — при воздействии токсичных газов снижение ее активности (дефицит VEGF A), при воздействии неорганической пыли — повышение фиброобразования в интерстиции легких (высокий уровень FGF-2). Роль дисбаланса протеиназы-антипротеиназы и оксидативного стресса в патогенезе профессиональной ХОБЛ хорошо известна [15], в данном исследовании дополнительно определены различия активности этих процессов в зависимости от вида промаэрозоля. Исходя из известных данных о биологической активности факторов дефицит VEGF A у больных ХОБЛ от действия токсичных газов может быть основой развития тяжелой эмфиземы и ЛГ [16], избыток FGF-2 у больных ХОБЛ от действия пыли возможно участвует в формировании одновременно с эмфиземой значимого интерстициального фиброза [17].

Влияние эколого-производственного этиопатогенетического фактора на концентрацию провоспалительных цитокинов, факторов роста, металлопротеиназ, маркеров оксидативного стресса в системной циркуляции

Параметр	ХОБЛ от действия токсичных газов, n=55	ХОБЛ от действия пыли, n=101	ХОБЛ от табакокурения, n=103	Контрольная группа, условно здоровые, n=99	F	Частная χ^2	p
IL-1 β , пг/мл	11,2 \pm 0,39	4,7 \pm 0,11	2,7 \pm 0,39	1,1 \pm 0,18	28,9	0,578	< 0,0001 ¹
MCP-1, пг/мл	553,5 \pm 4,81	554,8 \pm 2,28	210,7 \pm 2,18	183,7 \pm 0,72	66,8	0,776	< 0,0001 ^{2,3,5,6,7}
MIF, нг/мл	49,3 \pm 0,31	45,5 \pm 0,23	40,3 \pm 0,73	32,0 \pm 0,26	65,6	0,668	< 0,0001 ¹
FGF-2, пг/мл	3,08 \pm 0,679	19,57 \pm 0,349	9,49 \pm 0,230	1,19 \pm 0,009	79,2	0,86	< 0,0001 ^{2,3,4,6,7}
TGF- β 1, пг/мл	1274,9 \pm 17,40	935,4 \pm 10,56	728,7 \pm 11,62	434,8 \pm 1,29	57,0	0,80	< 0,0001 ¹
VEGF A, пг/мл	132,7 \pm 4,06	507,3 \pm 10,85	857,4 \pm 6,63	1188,2 \pm 9,37	93,6	0,886	< 0,0001 ¹
MMP-9, нг/мл	0,29 \pm 0,005	0,23 \pm 0,001	0,17 \pm 0,001	0,15 \pm 0,002	59,3	0,836	< 0,0001 ¹
MMP-7, нг/мл	7,4 \pm 0,06	6,9 \pm 0,02	5,9 \pm 0,10	2,9 \pm 0,01	47,8	0,642	< 0,0001 ^{2,3,5,6,7}
MMP-1, пг/мл	294,5 \pm 2,53	289,4 \pm 1,91	265,1 \pm 1,45	192,0 \pm 1,69	47,1	0,651	< 0,0001 ¹
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	48,2 \pm 0,38	54,2 \pm 0,75	59,3 \pm 1,62	45,7 \pm 0,28	13,2	0,102	< 0,0001 ^{2,3,4,6,7}
Cu/ZnSOD 3, нг/мл	11,9 \pm 0,13	10,8 \pm 0,09	1,6 \pm 0,06	5,6 \pm 0,03	35,0	0,677	< 0,0001 ^{2,3,5,6,7}
8-изо-PGF2 α , пг/мл	25,4 \pm 0,45	32,5 \pm 0,42	15,4 \pm 0,48	9,1 \pm 0,47	78,6	0,706	< 0,0001 ¹
Оксид азота, ммоль/л	61,4 \pm 1,70	77,8 \pm 1,01	113,1 \pm 1,46	112,4 \pm 1,25	7,10	0,204	< 0,001 ^{2,3,4,6,7}
Д-димеры	3479,8 \pm 46,15	2699,9 \pm 12,80	2330,4 \pm 31,56	2221,3 \pm 38,52	85,73	0,582	< 0,0001 ^{2,3,4,5,6}

Примечание: ¹различия достоверны между всеми группами; ²различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от табакокурения; ³различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ от табакокурения; ⁴различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и ХОБЛ от действия пыли; ⁵различия достоверны между группами ХОБЛ от действия токсичных газов и группой контроля; ⁶различия достоверны между группами ХОБЛ от действия пыли и группой контроля; ⁷различия достоверны между группами ХОБЛ от табакокурения и группой контроля.

На все основные фенотипические проявления и компоненты эндотипа ХОБЛ от действия токсичных газов или неорганической пыли в многофакторном анализе значимо влиял стаж работы в соответствующих условиях ($F=9,33$; $p>0,005$).

Экзогенный этиопатогенетический фактор, модифицируя воспаление и клиническое течение ХОБЛ, в итоге влияет на прогноз. Общая пятилетняя выживаемость (рис. 2) была меньше в группе больных

ХОБЛ от действия токсичных газов, где значения этого показателя составили 81,8% и не различались между группами ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ от табакокурения — 92,0 и 90,0% соответственно (достоверность различий по отношению к ХОБЛ от действия токсичных газов составила 0,013). Регрессионный анализ показал, что история экспозиции промышленных токсичных газов увеличивала риск смерти больных в 2,1 раза (ОШ=2,07; 95% ДИ

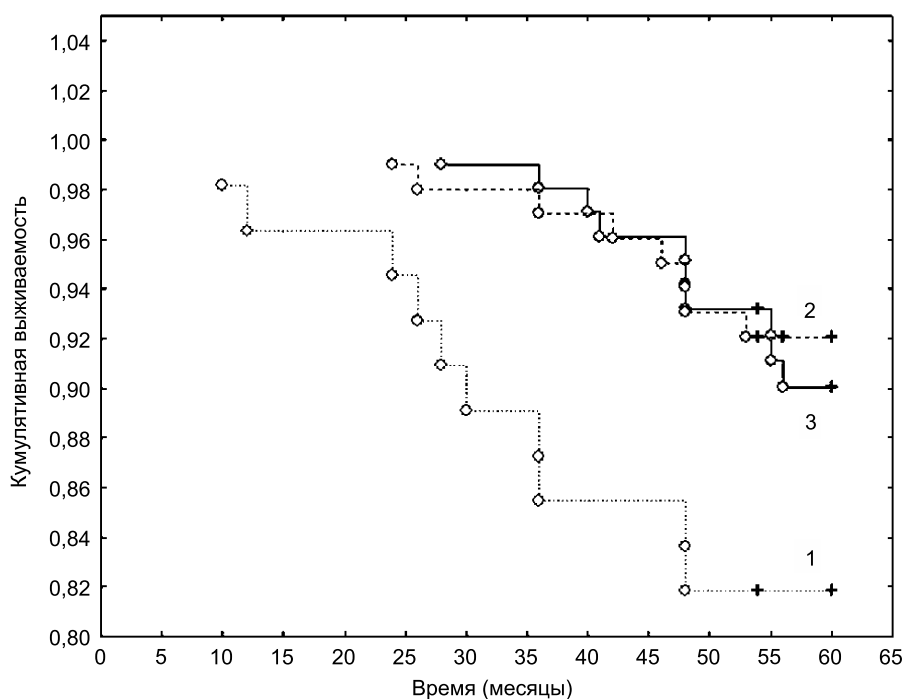


Рис. 2. Общая пятилетняя выживаемость: о — завершен, + — цензурирован; 1 — ХОБЛ от действия токсичных газов; 2 — ХОБЛ от действия пыли; 3 — ХОБЛ от табакокурения

1,05—5,40) по сравнению с табакокурением и в 2,5 раза (ОШ=2,48; 95% ДИ 1,30—7,27) по отношению к экспозиции неорганической пыли. Неорганическая пыль и табакокурение оказывали одинаковое влияние на общую пятилетнюю выживаемость.

Наиболее частыми причинами смерти больных с профессиональной ХОБЛ были пневмония и сердечно-сосудистые заболевания. По данным анализа выживаемости, вероятность смерти от внебольничной пневмонии в течение пяти лет у больных с профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов составила 7,5%, от действия пыли — 5,0%, тогда как в группе ХОБЛ от табакокурения — только 2,0%; $p=0,048$, различия достоверны по отношению к группе ХОБЛ от табакокурения (рис. 3). По результатам регрессионного анализа у больных ХОБЛ от действия токсичных газов риск смерти от внебольничной пневмонии в течение пяти лет больше в 4,1 раза; у больных ХОБЛ от действия неорганической пыли — больше в 2,6 раза, чем у больных ХОБЛ от табакокурения (ОШ=4,08; 95% ДИ 1,46—9,66 и ОШ=2,57; 95% ДИ 1,24—8,28 соответственно).

Вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение пяти лет (см. рис. 3) у больных ХОБЛ от действия токсичных газов была достоверно выше, чем у больных ХОБЛ от действия пыли и ХОБЛ от табакокурения — 7,9, 2,4 и 4,2% соответственно; $p=0,048$ (по отношению к ХОБЛ от действия токсичных газов). Развитие ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов увеличивало пятилетний риск фатального сердечно-сосудистого события в 2,8 раза по сравнению с воздействием табакокурения и в 4,0 раза по сравнению с экспозицией неорганической пыли (ОШ=276; 95% ДИ 1,20—9,76 и ОШ=4,01; 95% ДИ 1,18—8,14).

По данным регрессионного анализа, увеличение стажа работы в условиях контакта с промаэрозолем значимо увеличивало риск смерти от всех причин и пневмонии у больных обеих групп с профессиональной ХОБЛ, от сердечно-сосудистых событий — у больных ХОБЛ от действия токсичных газов.

Известно, что пневмония у больных ХОБЛ протекает тяжело и с высокой до 12,1%, вероятностью неблагоприятного исхода, что связывают со специфическим ремоделированием легочной ткани, способствующим колонизации патогенами, а также локальным вторичным иммунодефицитом [18]. В группе ХОБЛ от действия токсичных газов с вероятностью смерти от пневмонии были ассоциированы доля клеток дегенерированного эпителия в бронхоцитогамме ($B=0,52$), ФОЕ ($B=0,15$), ООЛ/ОЕЛ ($B=0,38$), mMRC ($B=0,74$), PaO_2 ($B=-0,11$), СДЛА ($B=0,15$), MCP-1 ($B=0,03$), MMP-9 ($B=4,73$), VEGF A ($B=-0,08$) — показатели, характеризующие атрофию бронхов, эмфизему, гипоксемию и ЛГ, и молекулярные факторы, участвующие в их формировании. У больных ХОБЛ от действия пыли риск смерти от пневмонии был ассоциирован с ОФВ₁

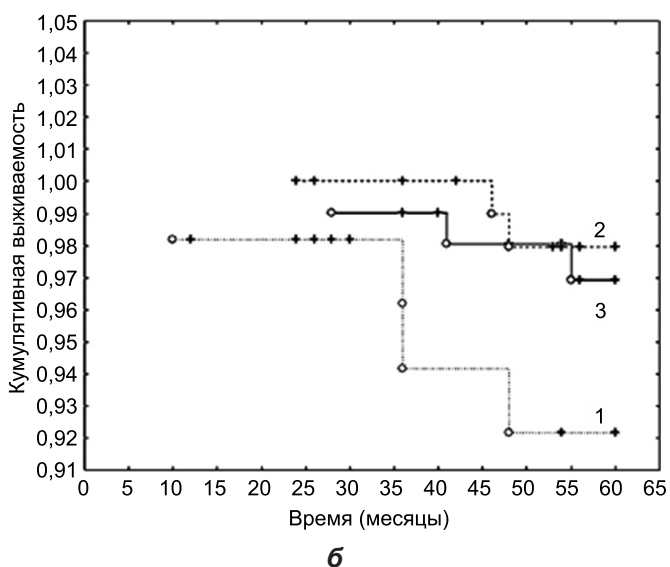
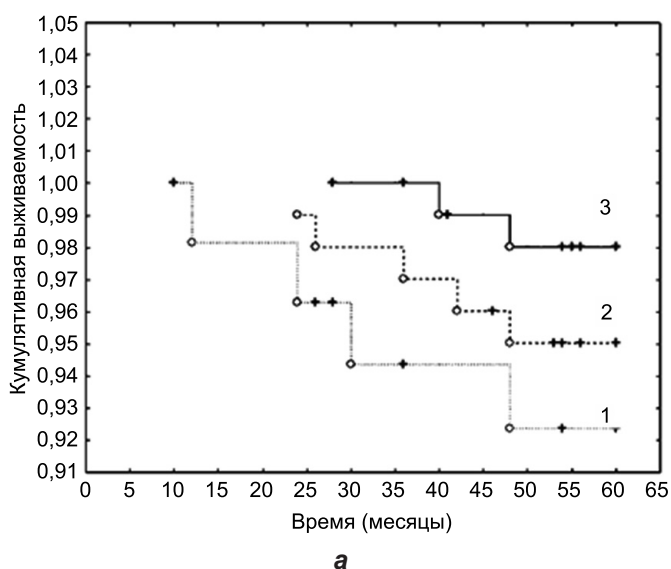


Рис. 3. Выживаемость в течение пяти лет по основным причинам смерти: о — завершен, + — цензурирован; а — внебольничная пневмония, б — сердечно-сосудистые заболевания; 1 — ХОБЛ от действия токсичных газов; 2 — ХОБЛ от действия пыли; 3 — ХОБЛ от табакокурения

($B=-0,06$), DL_{CO} ($B=-0,24$), PaO_2 ($B=-0,28$), MCP-1 ($B=0,80$), MMP-9 ($B=2,07$) и FGF-2 ($B=0,96$) — провоспалительный цитокин и факторы, которые обуславливают развитие ремоделирования легких по типу эмфизема-фиброз. Таким образом, риск смерти от пневмонии был взаимосвязан с исходной тяжестью дыхательной недостаточности и особенностями ремоделирования бронхолегочной системы при каждом фенотипе.

Высокий сердечно-сосудистый риск у больных ХОБЛ от действия токсичных газов может быть объяснен особенностями эндотипа ХОБЛ и феноменом уклонения регуляторных факторов из очага воспаления в легких в системный кровоток [19], а также дополнительным влиянием токсичных веществ на сердечно-сосудистую систему [20]. В данном исследовании в группе ХОБЛ от действия токсичных газов выявлена взаимосвязь с вероятностью сердечно-сосудистой смерти mMRC ($B=1,00$),

ФОЕ (B=0,22), ООЛ/ОЕЛ (B=0,34), PaO₂ (B= -0,17), СДЛА (B=0,16); сывороточных концентраций МСР-1 (B=0,20), ММР9 (B=1,89); оксида азота (B= -0,02), Д-димеров (B=0,20) — основных компонентов эндотипа и фенотипа ХОБЛ от действия токсичных газов.

В множественном регрессионном анализе наиболее значимыми независимыми предикторами выживаемости больных ХОБЛ от действия токсичных газов были стаж работы (B=0,17), сывороточная концентрация VEGF A (B=0,31) и PaO₂ (B= -0,04). При значении прогноза, равном или большем 0,588, вероятность летального исхода в течение пяти лет составляет 80%; $p < 0,0001$. Для больных ХОБЛ от действия неорганической пыли наиболее информативными независимыми предикторами неблагоприятного исхода были стаж работы (B=0,24), сывороточная концентрация FGF-2 (B=0,10) и DL_{CO} (B= -0,06). Значение прогноза, равное или большее 1,630, соответствует вероятности летального исхода в течение пяти лет — 81,8%; $p < 0,0001$.

Проведенное исследование показало различия биомеханизмов развития профессиональной ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов или пыли, что приводит к патоморфозу клинико-функциональных проявлений заболевания. Определение особенностей эндотипов и фенотипов ХОБЛ позволило выявить дополнительные предикторы неблагоприятного прогноза.

Выводы. В условиях воздействия токсичных газов или неорганической пыли формируются отдельные фенотипы ХОБЛ, которые отличаются особенностями клинического течения, функций легких, состояния гемодинамики малого круга кровообращения, прогнозом.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева, О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных / О.С. Васильева, Н.Ю. Кравченко // Российский медицинский журнал. — 2015. — Т. 21, № 5. — С.22—26.
2. Клинические особенности заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у работников промышленных предприятий, совершенствование методов профилактики и лечения / П.В. Серебряков, А.Б. Бакиров, Л.К. Каримова, О.П. Рушкевич. — Уфа; М.: Уфимский науч.-исслед. ин-т медицины труда и экологии человека, 2016. — 370 с.
3. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care / D. Fishwick, D. Sen, C. Barber [et al.] // Occup. Med. (Lond). — 2015. — Vol. 65. — P.270—282.
4. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev,

N.S. Antonov [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2014. — Vol. 9. — P.963—974.

5. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A.A. Abajobir, K.H. Abate, C. Abbafati [et al.] // Lancet. — 2017. — Vol. 390(10100). — P.1211—1259.
6. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике / Л.А. Шагина, Е.Л. Потеряева, О.С. Котова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2015. — № 9. — С.11—14.
7. Авдеев, С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких: новый подход к терапии заболевания / С.Н. Авдеев // Терапевтический архив. — 2011. — Т. 83, № 3. — С.66—74.
8. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo A.N. Anzueto [et al.] // Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P.1128—1138.
9. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials / S. Pascoe, N. Locantore, M.T. Dransfield [et al.] // Lancet Respir. Med. — 2015. — Vol. 3. — P.435—442.
10. The clinical features of the overlap between COPD and asthma / M. Hardin, E.K. Silverman, R.G. Barr [et al.] // Respir. Res. — 2011. — Vol. 12. — P.127.
11. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD / D. Caillaud, F. Lemoigne, P. Carré [et al.] // BMC Public. Health. — 2012. — Vol. 12. — P. 302.
12. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Paulin, G.B. Diette, P.D. Blanc [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 191. — P.557—565.
13. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients / E. Rodríguez, J. Ferrer, J.P. Zock [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — P.e88426.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2017). — URL: <http://www.goldcopd.com> (дата обращения: 27.05.2017).
15. Фомина, В.С. Оценка содержания матриксных металлопротеиназ (про-ММП-1, ММП-2,8) и их ингибитора (ТИМП-1) у больных профессиональными заболеваниями легких / В.С. Фомина, Л.П. Кузьмина // Медицина труда и пром. экология. — 2010. — № 7. — С.29—33.
16. Simultaneous assessment of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid from patients with COPD / H. Kanazawa, Y. Tochino, K. Asai [et al.] // Chest. — 2014. — Vol. 146. — P.1159—1165.
17. Pulmonary fibrosis requires cell-autonomous mesenchymal fibroblast growth factor (FGF) signaling / R.D. Guzy, L. Li, C.J. Smith [et al.] // Biol. Chem. — 2017. — Vol. 292. — P.10364—10378.
18. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia / M. Sogaard, M. Madsen, A. Lokke [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2016. — Vol. 11. — P.455—465.
19. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P.1165—1185.
20. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease / D. Montani, E.M. Laul,

REFERENCES

1. Vasil'eva OS, Kravchenko NYu. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih kak professional'noe zabolevanie: faktory riska i problema mediko-social'noj rehabilitacii bol'nyh [The chronic obstructive disease of lungs as occupational illness: risk factors and problem of medical social rehabilitation of patients]. Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian medical journal]. 2015; 21 (5): 22-26.
2. Serebryakov PV, Bakirov AB, Karimova LK, Rushkevich OP. Klinicheskie osobennosti zabolevanij organov dyhaniya i komorbidnoj patologii u rabotnikov promyshlennyh predpriyatij, sovershenstvovanie metodov profilaktiki i lecheniya [Clinical features of lung diseases and comorbid pathology in industry workers: improvement of prevention and treatment]. Ufa-Moskva: Federal'noe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki «Ufimskij nauchno-issledovatel'skij institut mediciny truda i ehkologii cheloveka» [Ufa — Moscow : Federal budgetary institution of science «Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology». 2016; 370 p.
3. Fishwick D, Sen D, Barber C et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup Med (Lond)*. 2015; 65: 270-282.
4. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963-974.
5. Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1211-1259.
6. Shpagina LA, Poteryaeva EL, Kotova OS et al. Aktual'nye problemy pul'monologii v sovremennoj profpatologicheskoy klinike [Current issues in occupational medicine]. *Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2015; 9: 11-14.
7. Avdeev SN. Opredelenie klinicheskikh fenotipov hronicheskoy obstruktivnoj boleznii legkih novyj podhod k terapii zabolevaniya [Determination of clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease a new treatment approach]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive]. 2011; 83 (3): 66-74.
8. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto AN et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Engl J Med*. 2010; 363: 1128-1138.
9. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 435-442.
10. Hardin M, Silverman EK, Barr RG et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011; 12: 127.
11. Caillaud D, Lemoigne F, Carré P et al. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. *BMC Public Health*. 2012; 12: 302.
12. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191: 557-565.
13. Rodríguez E, Ferrer J, Zock JP et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One*. 2014; 9: e88426.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017; <http://www.goldcopd.com>
15. Fomina VS, Kuz'mina LP. Ocenka sodержaniya matriksnyh metalloproteinaz (pro-MMP 1-1, MMP-2,8) i ih ingibitora (TIMP-1) u bol'nyh professional'nymi zabolevaniyami legkih [Evaluation of matrix metalloproteinases (pro-MMP-1, MMP-2,8) and their inhibitor (TIMP-1) contents in patients with occupational lung diseases]. *Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2010; 7: 29–33.
16. Kanazawa H, Tochino Y, Asai K et al. Simultaneous assessment of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid from patients with COPD. *Chest*. 2014; 146: 1159-1165.
17. Guzy RD, Li L, Smith CJ et al. Pulmonary fibrosis requires cell-autonomous mesenchymal fibroblast growth factor (FGF) signaling. *Biol Chem*. 2017; 292: 10364-10378.
18. Sogaard M, Madsen M, Lokke A et al. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 455-465.
19. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1165-1185.
20. Montani D, Laul EM, Descarga A et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1721–1731.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САРКОИДОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Татарстана, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: lordara@inbox.ru

ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, канд. мед. наук, профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: tatpulmo@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, докт. мед. наук, академик РАЕ, профессор кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

Реферат. Саркоидоз — системная патология иммунной системы, характеризующаяся образованием эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулем и иммунным парадоксом, проявляющимся избыточной клеточной реакцией в местах проявления болезни при периферической анергии. **Целью** обзора является обобщение публикаций, отражающих сведения о заболеваемости, распространенности и особенностях проявлений саркоидоза в разных регионах Российской Федерации. **Результаты и их обсуждение.** Анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза за последние 40 лет показал, что, несмотря на неоднородность данных, имеется общая тенденция к росту заболеваемости и распространенности саркоидоза. Распространенность саркоидоза была наиболее высокой в Карелии — 73 на 100 тыс. населения и самой низкой в Амурской области — 8,2 на 100 тыс. населения. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации остается предметом отдельных инициативных исследований. Это обуславливает зависимость полученных результатов от активности и заинтересованности врачей и исследователей в каждом из регионов, от создания «саркоидных центров». **Выводы.** Эпидемиология саркоидоза требует системного подхода, создания единого федерального регистра для получения объективных и сопоставимых данных. Не исключено, что возросший в последнее время интерес к идиопатическому легочному фиброзу будет способствовать лучшему выявлению и более точной диагностике всех интерстициальных и диссеминированных процессов в легких.

Ключевые слова: саркоидоз, заболеваемость, распространенность, Россия.

Для ссылки: Визель, А.А. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.66—73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.

EPIDEMIOLOGY OF SARCOIDOSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

VIZEL ALEXANDER A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of phthysiology and pulmonology of Kazan State Medical University, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Health of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: lordara@inbox.ru

VIZEL IRINA YU., C. Med. Sci., professor of Russian Academy of Natural History, assistant of professor of the Department of phthysiology and pulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: tatpulmo@mail.ru

AMIROV NAIL B., D. Med. Sci., academician of Russian Academy of Natural History, professor of the Department general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Sarcoidosis is a systemic disease of immune system, characterized by formation of epithelioid cellular noncaseating granulomas and by immune paradox, manifested by excessive cellular reaction at the affected sites with peripheral anergy. **Aim.** This review is a summary of publications that contain information on the incidence, prevalence and clinical characteristics of sarcoidosis in different regions of the Russian Federation. **Results and discussion.** Analysis of publications on the epidemiology of sarcoidosis over the past 40 years has shown that, despite the heterogeneity of the data, there is a general tendency of increase in the incidence and prevalence of sarcoidosis. The prevalence of sarcoidosis was the highest in Karelia — 73 per 100 thousand population and the lowest — 8,2 per 100 thousand population in the Amur region. The epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation remains the subject of separate initiative studies. This determines the dependence of the results obtained on the activity and interest of doctors and researchers in each region, as well as on creation of «sarcoidosis centers». **Conclusion.** Epidemiology of sarcoidosis requires systematic approach and creation of a single federal register in order to obtain objective and comparable data. The increase in interest in idiopathic pulmonary fibrosis in recent years will possibly contribute to better detection and more accurate diagnosis of all interstitial and disseminated processes in the lungs.

Key words: sarcoidosis, incidence, prevalence, Russia.

For reference: Vigel AA, Vigel IYu, Amirov NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 66—73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.

Саркоидоз — системная патология иммунной системы, характеризующаяся образованием эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулем и иммунным парадоксом, проявляющимся избыточной клеточной реакцией в местах проявления болезни при периферической анергии [1]. Однако выявление саркоидной гранулемы вне связи с конкретной клинической ситуацией не позволяет установить диагноз «саркоидоз». Саркоидные гранулемы образуются в коже в местах татуировок [2], во внутренних органах у больных, получающих интерфероны [3], инфликсимаб и другие «таргетные» препараты [4], у больных с опухолевыми процессами [5], у больных СПИДом как «синдром восстановления иммунитета» [6]. В связи с этим к саркоидозу можно отнести сочетание клинической и морфологической картины у больных, не имеющих причин к формированию эпителиоидных гранулем за исключением вероятного, но пока неизвестного малодеградирующего триггера иммунного ответа. Отношение к гистологическому подтверждению диагноза «саркоидоз» некатегорично даже в крупных референтных центрах по саркоидозу. Так, в работе группы мировых экспертов отмечено, что при «очень типичных» признаках саркоидоза в биопсии нет необходимости, однако если характерные гранулемы выявлены в одном органе, то рекомендуется биопсия второго органа для подтверждения диагноза [7].

Изложенные факты создают объективное критическое отношение к постановке клинического диагноза «саркоидоз», допуская как гипо-, так и гипердиагностику. В период наблюдения больных саркоидозом в противотуберкулезных диспансерах (до 2003 г. — VIII группа диспансерного учета) их учет имел строгую организационную логику и, казалось бы, обеспечивал наиболее объективную картину. Проведенный в Республике Татарстан ретроспективный анализ показал, что на 1 января 2003 г. в Татарстане было 868 больных саркоидозом, но только 637 из них были учтены противотуберкулезной службой. 231 больной саркоидозом был выявлен и наблюдался в лечебно-профилактических учреждениях общего профиля [8]. Этот факт имеет вполне логичное объяснение и не умаляет роли фтизиатров. Фтизиатры, безусловно, на тот момент были наиболее образованными в области саркоидоза. Однако страх пациентов заболеть туберкулезом во время пребывания в противотуберкулезном учреждении и отсутствие прямой связи между этой инфекцией и саркоидозом вполне оправдывали такую ситуацию. Упразднение VIII группы учета было логичным отражением изменения позиции саркоидоза в МКБ 10-го пересмотра, в которой саркоидоз отнесли к болезням системы иммунитета, тогда как в МКБ-9 он позиционировался как инфекционное заболевание. Приведенная выше преамбула подводит нас к определенной доле критического восприятия эпидемиологических данных, которыми располагают отечественные и зарубежные авторы.

Значимые величины заболеваемости и распространенности саркоидоза появились в литературе вместе с выходом в свет отечественных монографий по этой теме, поднявших знания практических

врачей по гранулематозам [9, 10, 11]. Глобальных эпидемиологических исследований на союзном или федеральном уровне в нашей стране не проводили. Наибольшее число работ по эпидемиологии саркоидоза в России относятся к последней четверти XX в.

Целью настоящего обзора является обобщение публикаций, отражающих сведения о заболеваемости, распространенности и особенностях проявлений саркоидоза в разных регионах Российской Федерации.

Москва. В столице Российской Федерации данные о саркоидозе оказались наиболее вариабельными, поскольку этим вопросом занималось несколько независимых групп исследователей. Заболеваемость саркоидозом с 1961 до 1971 г. в Москве росла незначительно — с 0,91 до 1,1 на 100 тыс. населения, но в г. Жуковском Московской области достигала 5,4 на 100 тыс. населения [10]. Исследователи из Московского НИИ фтизиопульмонологии отмечали вариации этого показателя во взаимосвязи с интенсивностью профилактических обследований: снижение заболеваемости саркоидозом в 1992—1993 гг. происходило вместе со снижением доли пациентов, выявленных при профилактических осмотрах [12]. По данным Центрального НИИ туберкулеза РАМН на 1998 г. (Москва, 1 500 наблюдений), 66,3% случаев саркоидоза были выявлены при самостоятельном обращении к врачу [13]. При ретроспективном анализе картотек противотуберкулезных диспансеров Москвы за 1995—2002 гг. было установлено, что показатель заболеваемости в 1995—1996 гг. достигал 3,3 на 100 тыс. населения, а в 2000—2001 гг. установился на уровне 4,8 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости саркоидозом составлял 46,2%, а среднегодовой темп роста — 9,2%. В 2002 г. было отмечено небольшое снижение до 4,1 на 100 тыс. населения. Наблюдались значительные колебания показателя заболеваемости по округам: от 1,8 до 6,3 на 100 тыс. населения. По данным «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза» Российской академии наук, показатель распространенности саркоидоза в 2001 г. составил 11,5 на 100 тыс. населения. За период 1995—2001 гг. отмечалось увеличение показателя распространенности саркоидоза на 100% (в 1995 г. он был 5,8 на 100 тыс. населения). Тенденция роста показателя распространенности наблюдалась по всем округам Московской области (колебания темпа роста от 32 до 176%) [14]. В исследовании, проведенном в Москве в 2012 г., не было отмечено роста распространенности саркоидоза. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8. Средний возраст мужчин был 42 года, а женщин — 53 года. Распространенность саркоидоза в суммарной выборке составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространенности составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского населения [15].

Санкт-Петербург и Ленинградская область. Заболеваемость саркоидозом с 1961 до 1971 г. в Ленинграде имела небольшой прирост — с 2,0 до 2,3

на 100 тыс. населения [10]. В период с 1975 до 1980 г. 78% больных саркоидозом было выявлено флюорографически (при ежегодном охвате 92% взрослого населения) и только 22% — при обращении в поликлинику. 73,9% больных после выявления патологических изменений на флюорограммах были направлены в противотуберкулезные диспансеры (ПТД), 12,8% — в онкологический центр, 9,7% — в пульмонологические отделения и 3,6% — в ревматологические центры. Методы верификации, лечения и наблюдения были неравнозначными и зависели от профиля лечебных учреждений [16]. Распространенность (болезненность) саркоидоза в 1998 г. в Ленинградской области составляла 22,2 на 100 тыс. населения [17]. По данным ученых из Санкт-Петербурга, диагностический процесс в противотуберкулезных учреждениях имел «обратную сторону»: 38,8% больных саркоидозом вместо рационального и интенсивного дообследования получали курсы «пробной» противотуберкулезной терапии [18]. За период с 1998 по 2008 г. заболеваемость и распространенность СОД в Санкт-Петербурге изменялись соответственно от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66%). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0% больных. Генерализованное течение саркоидоза определялось у 6,6%. Спонтанная регрессия наблюдалась у 29,4% пациентов. Семейные случаи саркоидоза определялись у 1,4% больных. Процент гистологической верификации диагноза повысился до 85, а время пребывания пациента на больничной койке сократилось с 18 до 3 дней (10 дней — при выполнении видеоторакографии). Экстрапульмональные поражения саркоидоза были выявлены у 30,5% (15,0% — глаз, 5,9% — сердца, 3,7% — кожи, 5,9% — печени) [19].

Карелия. По данным на 2014 г., в Карелии за 11-летний период наблюдения саркоидоз был диагностирован у 464 человек, распространенность саркоидоза составила 73 человека на 100 тыс. населения. В структуре заболевания преобладали II–III стадии процесса. У 56% больных саркоидоз был верифицирован гистологически, для получения материала чаще всего использовали видеоторакографию. Положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика (спонтанная регрессия и регрессия в процессе лечения) была у 233 (58,1%) пациентов, рецидивы — у 7,7% пациентов. Стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии) была отмечена у 24,2% больных, а рецидивы заболевания через 1 год после окончания основного курса лечения или после спонтанной регрессии — у 14 пациентов (9,3% от всех пациентов, получавших терапию) [20].

Новгородская область. В 2012 г. в Новгородской области на учете состояло 225 больных (распространенность составила 35,7 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 3,3 на 100 тыс. населения); в 2014 г. — 293 пациента (распространенность — 47,1 на 100 тыс., заболеваемость — 6,7). Распространенность варьируется от 183,3 на 100 тыс. населения в Поддорском районе и до нуля в Мошенском и М. Вишерском районах. В г. Великом Новгороде она составила 60,5 на 100 тыс. населения, где были про-

анализированы амбулаторные карты 117 пациентов пульмонологического центра г. Великого Новгорода (март 2015 г.). 75 (64,1%) из них составили женщины, средний возраст — 54 года; 42 (35,9%) — мужчины, средний возраст — 42,7 года. У 75 (64,1%) пациентов имела место 2-я стадия заболевания, у 30 (25,6%) — 1-я стадия, у 12 (10,3%) — 3-я стадия. Синдром Лефгрена на момент исследования наблюдался у 1 больного, поражение кожи (узловатая эритема) — у 2 пациентов, поражение кожи и нервной системы — у 1 [21].

Иваново. Распространенность саркоидоза в Ивановской области в 2000 г. достигала 47 на 100 тыс. населения [22].

Смоленск. В Смоленской области в начале 90-х гг. при флюорографии выявляли 59,3% больных, а при обращении в поликлинику — 40,7%. Заболеваемость саркоидозом в Смоленской области с 1980 до 1995 г. возросла с 1,35 до 2,96 на 100 тыс. населения [23]. В Смоленске и Смоленской области за период с 1980 по 2015 г. распространенность саркоидоза органов дыхания претерпела существенные изменения, увеличилась и достигла уровня 11,3 на 100 тыс. населения. Впервые выявленные случаи саркоидоза в период с 1980 по 2000 г. составляли 3–5 человек в год. В течение года впервые диагноз «саркоидоз» был выставлен 27 пациентам [24].

Воронеж. В Воронеже в 1987 г. только 30% больных саркоидозом были выявлены флюорографически. В 1987 г. заболеваемость составляла 2,87 на 100 тыс. населения, а в период с 1990 по 2001 г. снизилась с 4,9 (1991) до — 2,0 (1999). За период наблюдения в связи с постепенным накоплением больных VIII группы диспансерного учета распространенность саркоидоза среди взрослого населения возросла с 29,92 до 50,20 на 100 тыс. населения [25].

Ярославль. В Ярославской области в 1987 г. при обращении в поликлинику выявляли 24% больных из всех впервые выявленных, тогда как остальные были выявлены при профосмотрах [26]. Согласно базе данных Воронежской, Калужской, Орловской, Рязанской, Смоленской, Ярославской областей (2162 больных) в 1983–1993 гг. заболеваемость саркоидозом органов дыхания испытывала волнообразные изменения: от 0,2 до 3,2 случая на 100 тыс. населения [27].

Нижний Новгород. В 2011 г. было проанализировано 944 истории болезни больных саркоидозом, находившихся в диагностическом отделении Нижегородского областного противотуберкулезного диспансера [женщин — 68,7%, мужчин — 31,3%, возраст от 15 до 73 лет (39,4±0,8) года]. Острое начало (чаще всего синдром Лефгрена) было у 16,1%, подострое — у 46,6%, хроническое — у 37,2%. Частота 1-й стадии снизилась с 62,3 до 19,2%, а 2-й стадии увеличилась с 27,9 до 65,4%, 3-я стадия — с 3,3 до 13,2%. Авторы отметили утяжеление течения саркоидоза в Нижегородской области. Частота бронхоскопии увеличилась с 33,9 до 93,9%, морфологическая верификация — с 18,6 до 75,8% ($p < 0,01$). Частота спонтанной регрессии составила 4,3%, лечебные мероприятия совсем не проводились в 2,6%

случаев. Изучали эффективность крайне высокочастотной терапии (КВЧ-терапии) на область грудины на уровне прикрепления II ребер. КВЧ повышала эффективность лечения до 84%. Эффективность системных кортикостероидов (СКС) составляла 97,3% [28]. В 2016 г. был проведен анализ пациентов, наблюдавшихся в Городском пульмонологическом консультативном центре (ГПКЦ) Нижнего Новгорода. Ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 121 пациента с саркоидозом органов дыхания, наблюдавшихся в ГПКЦ с 2007 по 2015 г. 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 (в среднем — 42,4 года). Большинство женщин были старше 40 лет (68,5%), мужчины были моложе — 16—40 лет (78,2%) ($p < 0,001$). В большинстве случаев регистрировалась 2-я стадия саркоидоза (77,7%), в 18,2% случаев установлена 1-я стадия, 3,3% имели 3-ю стадию заболевания и 0,8% — 4-ю стадию. Гистологически подтвержденный саркоидоз органов дыхания имели 46 (38%) пациентов. Дебют заболевания в острой форме саркоидоза отмечен у 4 (3,3%) пациентов. 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 [29].

Республика Татарстан. В Татарстане в 80-е гг. XX в. был отмечен рост заболеваемости саркоидозом в 8—10 раз в течение 15 лет. При анализе 78 доказанных случаев было отмечено, что женщин было в 2 раза больше, чем мужчин, 75% были в возрасте 30—49 лет, 50% имели 1-ю стадию саркоидоза, 30% — 2-ю стадию, 20% — 3-ю стадию [30]. При сравнении 2000—2002 гг. с 1987—1991 гг. было отмечено увеличение частоты новых случаев саркоидоза. Заболеваемость саркоидозом взрослого населения жителей г. Казани на 2002 г. составляла 5,97 на 100 тыс. населения. Анализ случаев саркоидоза, зарегистрированных противотуберкулезной службой Республики Татарстан, показал, что распространенность саркоидоза в 2000 г. составляла 15,22, в 2001 г. — 15,30, в 2002 г. — 17,85 на 100 тыс. населения. Среди больных преобладали женщины (74,8%). Возраст больных колебался от 16 до 82 лет, но чаще больные были в возрасте от 30 до 50 лет (61,8% от всех выявленных больных), средний возраст составил 40,4 года. Согласно международной классификации 0 лучевая стадия была выявлена у 2 (0,2%) пациентов, 1-я стадия — у 516 (62%), 2-я стадия — у 262 (31,5%), 3-я стадия — у 51 (6,1%), 4-я стадия — у 1 (0,1%) больного. [31]. В 2011 г. в Татарстане был создан регистр больных саркоидозом и проведен ретроспективный анализ. С 1 января 1969 г. по 15 июля 2015 г. в Татарстане было выявлено 2017 пациентов в возрасте от 15 до 87 лет (медиана 44 года), 40,2% из которых прошли инвазивную верификацию диагноза. Рентгенологическая 1-я стадия была у 952 (47,2%) больных, 2-я

стадия — у 847 (42,0%), 3-я стадия — у 190 (9,4%), по 14 больных (по 0,7%) имели 0 стадию и 4-ю стадию. Синдром Лефгрена был у 14,2%. В 2014 г. распространенность саркоидоза в Татарстане составила 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 2,72 на 100 тыс. населения. Женщины составили 71,1%, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала 1-я стадия, а синдром Лефгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2%. Системные глюкокортикостероиды сразу после постановки диагноза были назначены в 18,2% случаев, метотрексат — в 1,2%, азатиоприн — в 0,1%. Анализ регистра свидетельствовал о росте распространенности саркоидоза в Татарстане и оптимизации оказания помощи этой группе больных [32].

Башкортостан. В Башкирии в 1988 г. по обращению выявляли 64,6% пациентов [33]. Эпидемиологическая ситуация по саркоидозу в Республике Башкортостан в период 1965—1997 гг. характеризовалась ростом заболеваемости с 0,03 до 1,07 на 100 тыс. населения [34]. Более поздних работ нам не встретилось.

Самара. В Самарской области в 2004 г. заболеваемость саркоидозом составляла 1,6 на 100 тыс. населения [35].

Оренбург. В Оренбургской области заболеваемость саркоидозом за 12 лет увеличилась почти вдвое (с 3,9 на 100 тыс. населения в 1995—2000 гг. до 7,1 на 100 тыс. населения в 2001—2006 гг.). По характеру распределения заболеваемости саркоидозом были выделены четыре территории: центральная зона с максимально высокой заболеваемостью (15,3 на 100 тыс. населения); восточная и юго-западная, в которых уровень заболеваемости примерно одинаковый (8,9 и 7,8 на 100 тыс. населения соответственно) и северо-западная зона с минимальной заболеваемостью (5 на 100 тыс. населения). С 1995 по 2004 г. был выявлен 191 больной саркоидозом [36, 37].

Свердловская область. По данным на 2003 г. в Центре по наблюдению больных саркоидозом г. Екатеринбурга под наблюдением находилось 2 345 пациентов [38].

Челябинск. В Челябинской области, по данным противотуберкулезных диспансеров, заболеваемость саркоидозом зависела от природно-географических условий: в горнолесной зоне — 3,9 на 100 тыс. населения, в лесостепной — 2,0 на 100 тыс., в степной — 0,9 на 100 тыс. населения [39].

Омск. В Омске за период с 2003 по 2011 г. наблюдалось 295 пациентов саркоидозом, все диагнозы у которых были верифицированы, распространенность составила 24,6 на 100 тыс. населения, отношение женщин к мужчинам составляло 1,95. При этом 1-я стадия заболевания диагностирована у 10,6% пациентов, 2-я стадия — у 75,3%, 3-я стадия — у 9,3%, 4-я стадия — у 4,8%. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 (3,73%) случаях. Рецидивирующее течение саркоидоза наблюдали у 44 (14,9%) больных, причем 1—2 рецидива случались у 40 (13,7%) пациентов, 3 и

более рецидивов — у 4 (1,3%). При этом у пациентов с саркоидозом, выявленным в 2003—2004 гг., в большинстве случаев отмечены рецидивы заболевания (43,4% от выявленных в эти годы больных), в последующем частота рецидивов прогрессивно снижалась и за период с 2005 по 2010 г. составила 11,9%. Терапия кортикостероидными гормонами проведена у всех больных по индивидуальным схемам с учетом темпов регрессии в течение 3—12 мес. У пациентов с бронхиальными жалобами применялся будесонид 800—1200 мкг в сут. Кроме того, использовались делагил, плаквенил, индометацин, диклофенак, нимесулид, тиосульфат натрия, рибоксин, аскорутин, витамины А, С, Е и поливитаминные комплексы, баротерапия, плазмаферез, физиотерапевтическое лечение [40].

Кемерово. В структуре диссеминированных заболеваний на юге Кемеровской области наиболее часто встречался саркоидоз, составлявший 25,7% от всех диссеминаций [41].

Томск. В 2012 г. регистр больных саркоидозом содержал 578 человек. Средний уровень заболеваемости саркоидозом за 5 лет наблюдения составил 5,3 человека на 100 тыс. населения, что больше в 3 раза по сравнению с данными на 1990 г. Возрос процент верифицированных случаев заболевания до 83, ранее он составлял 45% случаев. Средний срок от момента установления предположительного диагноза саркоидоза до момента его морфологического подтверждения составил 3,9 нед [в условиях диагностики в системе противотуберкулезного диспансера (ТО ПТД) — 6,2 нед]. При дообследовании у 23% пациентов были выявлены внелегочные локализации, нарушения функции внешнего дыхания в 33% случаев, у 21,5% пациентов до 40 лет преимущественно со 2-й стадией заболевания был выявлен саркоидоз сердца. В ведении больных приоритет был отдан выжидательной тактике без применения глюкокортикостероидов у 95,1% пациентов. В данной группе пациентов частота прогрессирования составила 8%, рецидивы наблюдались в 2,4% случаев. В целом гормоны были назначены 14,6% больным, ранее данный вид лечения назначался в 26,2% случаев [42].

Дальний Восток. Среди 880 тыс. жителей Амурской области предполагаемое количество вновь заболевших саркоидозом в 2008 г. составляло 34, т.е. 3,8 на 100 тыс. населения, распространенность — 8,2 на 100 тыс. населения. По мнению большинства исследователей, официально опубликованные данные о распространенности саркоидоза явно занижены, поскольку примерно у трети пациентов болезнь протекает бессимптомно. Саркоидоз был выявлен у 141 пациента, что составило 42,7 на 1000 КТ-обследований (компьютерная томография), из них впервые выявленный саркоидоз был у 72 пациентов (21,8 на 1000 КТ-обследований). Согласно рентгеновской компьютерной томографии саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) был выявлен в 27% случаев, саркоидоз легких и ВГЛУ — в 62%, саркоидоз легких — в 5% [43].

Военнослужащие. В последние годы были проведены исследования распространенности и осо-

бенности течения саркоидоза у военнослужащих, чаще всего — у мужчин молодого возраста, среди которых саркоидоз встречается относительно редко. Было обследовано 124 больных, средний возраст которых составил 31,8 года. Было установлено, что у военнослужащих в 85,5% диагностируется 1-я и 2-я стадии саркоидоза органов дыхания, преобладает бессимптомное течение заболевания (72%). Медиастиноскопия с биопсией внутригрудного лимфоузла была проведена 36,3% больных, доля травматичных хирургических операций составила 6,2%. Качество жизни военнослужащих с саркоидозом снижено по шкалам ежедневного функционирования, физической и эмоциональной активности (56,7, 80 и 70% соответственно). Установлены факторы, ассоциированные с рецидивирующим течением саркоидоза: возраст более 35 лет; наличие клинических проявлений (кашель, слабость, одышка); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) менее 85% от должных величин; терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) в анамнезе. Разработана шкала прогноза с практической ценностью (82,4%), чувствительностью (58,8%) и специфичностью (88,2%). Авторы отметили, что, несмотря на преобладание бессимптомных форм заболевания, качество жизни больных саркоидозом военнослужащих снижено [44].

Выводы. Таким образом, эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации остается предметом отдельных инициативных исследований. Это обуславливает зависимость полученных результатов от активности и заинтересованности врачей и исследователей в каждом из регионов, от создания «саркоидных центров». Анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза за последние 40 лет показал, что, несмотря на неоднородность данных, имеется общая тенденция к росту заболеваемости и распространенности саркоидоза. Распространенность саркоидоза была наиболее высокой в Карелии — 73 на 100 тыс. населения и самой низкой — 8,2 на 100 тыс. населения в Амурской области. Не исключено, что возросший в последнее время интерес к идиопатическому легочному фиброзу будет способствовать лучшему выявлению и более точной диагностике всех интерстициальных и диссеминированных процессов в легких.

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. Loke, W.S. Sarcoidosis: Immunopathogenesis and immunological markers / W.S. Loke, C. Herbert, P.S. Thomas // Int. J. Chronic. Dis. — 2013. — Vol. 2013. — P.928601.
2. Kluger, N. Cutaneous complications related to tattoos: 31 cases from Finland / N. Kluger // Dermatology. —

2017. — Apr. 26. Doi: 10.1159/000468536 [epub ahead of print].
3. *Ortiz Salvador, J.M.* Interferon alfa-induced sarcoidosis resolving without drug withdrawal / J.M. Ortiz Salvador, A.M. Victoria Martínez, D.S. Ferrer [et al.] // *JAAD Case Rep.* — 2016. — Vol. 2(2). — P.146—149.
 4. *Decock, A.* Sarcoidosis-Like Lesions: Another Paradoxical Reaction to Anti-TNF Therapy? / A. Decock, G. Van Assche, S. Vermeire [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* — 2017. — Vol. 11(3). — P.378—383.
 5. *Díaz del Arco, C.* Sarcoid reaction: a rare occurrence associated to colon adenocarcinoma (case report and literature review) / C. Díaz del Arco, M.J. Aceñero // *J. Gastrointest. Oncol.* — 2016. — Vol. 7(4). — P.e72—e76.
 6. *Roszkiewicz, J.* Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection / J. Roszkiewicz, E. Smolewska // *Rheumatol Int.* — 2016. — Vol. 36(11). — P.1481—1491.
 7. *Baughman, R.P.* A concise review of pulmonary sarcoidosis / R.P. Baughman, D.A. Culver, M.A. Judson // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183(5). — P.573—581.
 8. *Визель, И.Ю.* Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан / И.Ю. Визель, А.А. Визель // *Вестник современной клинической медицины.* — 2015. — Т. 8, № 5. — С.18—26.
 9. *Рабен, А.С.* Саркоидоз / А.С. Рабен. — М.: Медицина, 1964. — 312 с.
 10. *Рабухин, А.Е.* Саркоидоз / А.Е. Рабухин, М.Н. Доброхотова, Н.С. Тонитрова. — М.: Медицина, 1975. — 175 с.
 11. *Саркоидоз /* под ред. А.Г. Хоменко, О. Швайгера. — М.: Медицина, 1982. — 296 с.
 12. *Борисов, С.Е.* Саркоидоз, как биологическая и медицинская проблема / С.Е. Борисов // *Проблемы туберкулеза.* — 2006. — № 4. — С.4—8.
 13. *Озерова, Л.В.* Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Л.В. Озерова, Н.П. Рыбакова, Л.П. Михеева // *Проблемы туберкулеза.* — 1998. — № 3. — С.24—27.
 14. *Гармаш, Ю.Ю.* Выявление, заболеваемость, распространенность саркоидоза среди населения Москвы / Ю.Ю. Гармаш, В.П. Колосовская // *Туберкулез сегодня: материалы VII Российского съезда фтизиатров.* — М.: БИНОМ, 2003. — С.342.
 15. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы / Н.В. Русаков, Н.А. Мухин, Н.И. Брико [и др.] // *Гигиена и санитария.* — 2012. — № 4. — С.16—18.
 16. *Греймер, М.С.* Организация диспансерного наблюдения за больными саркоидозом органов дыхания / М.С. Греймер, З.И. Костина // *Проблемы туберкулеза.* — 1982. — № 4. — С.8—10.
 17. *Баранова, О.П.* Особенности современной тактики лечения и диспансерного наблюдения больных саркоидозом легких / О.П. Баранова, М.М. Илькович, Л.Н. Новикова [и др.] // *Пульмонология.* — 1998. — Приложение. 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. — Реф. № XLVIII.1. — С.386.
 18. *Илькович, М.М.* Оценка качества диагностики интерстициальных заболеваний легких на амбулаторном этапе / М.М. Илькович, Е.А. Абуमुслимова, Н.О. Григорьева, Д.В. Дзадзуа // *Пульмонология.* — 2006. — Сб. тезисов 16-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. — Реф. № 330. — С.92.
 19. *Баранова, О.П.* Эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге (1998—2008) / О.П. Баранова, Н.В. Рефицкая, Т.А. Степаненко [и др.] // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2009. — Реф. 244. — С.216—217.
 20. *Тихонович, Э.Л.* Саркоидоз в Республике Карелия / Э.Л. Тихонович, Н.Н. Везикова, О.Ю. Варга // XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2015. — Реф. 235. — С.200.
 21. *Смирнова, М.С.* Распространенность саркоидоза в Новгородской области / М.С. Смирнова, К.И. Соловьев, С.Г. Бережнова // XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. / под ред. акад. А.Г. Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2015. — Реф. 236. — С.201.
 22. *Облогина, Л.И.* Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, клиника, течение / Л.И. Облогина, Р.А. Назарычева, Н.Н. Быкова [и др.] // *Пульмонология.* — 2000. — Приложение. 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. — Реф. № 445. — С.122.
 23. *Чистякова, Н.Г.* Саркоидоз в Смоленской области / Н.Г. Чистякова, В.Д. Ломаченков // *Проблемы туберкулеза.* — 1995. — № 1. — С.58.
 24. *Листопадова, М.В.* Совершенствование мониторинга больных саркоидозом в условиях амбулаторно-стационарного наблюдения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Листопадова Мария Валентиновна. — М., 2015. — 24 с.
 25. *Тюхтин, Н.С.* Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Н.С. Тюхтин, М.Ф. Ушакова, Н.А. Стогова, Л.Н. Гришаева // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* — 2002. — № 10. — С.14—18.
 26. *Кибрик, Б.С.* Выявляемость больных саркоидозом органов дыхания и некоторые данные наблюдения / Б.С. Кибрик, А.В. Жильцова, В.П. Тимачев, Л.М. Тихомирова // *Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких: сб. /* под ред. В.Н. Адамовича. — М., 1988. — С.11—13.
 27. *Борисов, С.Е.* Саркоидоз органов дыхания (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Борисов Сергей Евгеньевич. — М., 1995. — 42 с.
 28. *Борисова, С.Б.* 15-летний опыт наблюдения больных саркоидозом органов дыхания / С.Б. Борисова, Н.В. Васильева, А.С. Шпрыков // *Туберкулез и болезни легких.* — 2011. — № 4. — С.61.
 29. *Постникова, Л.Б.* 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(4). — С.44—51.
 30. *Слепова, Р.И.* Дифференциальная диагностика легочных диссеминаций / Р.И. Слепова, М.И. Архипов, В.И. Казакова // *Казанский медицинский журнал.* — 1982. — Т. 63, № 2. — С.29—31.
 31. *Насретдинова, Г.Р.* Особенности клинических проявлений саркоидоза в Республике Татарстан: дис. ... канд. мед. наук / Насретдинова Гульназ Ринатовна. — М., 2005. — 167 с.
 32. *Визель, И.Ю.* Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан / И.Ю. Визель, А.А. Визель // *Вестник современной клинической медицины.* — 2015. — Т. 8, № 5. — С.18—26.
 33. *Мелкумов, Г.А.* Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания в Башкирской АССР / Г.А. Мелкумов, Х.К. Аминев, И.Н. Аталипова [и др.] // *Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких: сб. /* под ред. В.Н. Адамовича. — М., 1988. — С.59—62.
 34. *Аминова, Л.Х.* Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение больных саркоидозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Аминова Лилия Ханифовна. — Уфа, 1999. — 26 с.
 35. *Богданова, Ю.В.* Проблемы диагностики и лечения саркоидоза в Самарской области / Ю.В. Богданова, О.В. Мищенко, И.Д. Артамонов [и др.] // *Практическая медицина.* — 2004. — № 2(7). — С.34—35.
 36. *Башаева, З.Р.* Заболеваемость саркоидозом в Оренбургской области / З.Р. Башаева, Н.А. Саликова,

- А.В. Межебовский, В.П. Межебовский // XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. — Казань, 2007. — С.219.
37. Межебовский, В.П. Особенности проявления саркоидоза среди населения городов и сельской местности Южного Урала / В.П. Межебовский, А.В. Межебовский, Н.А. Саликова // Оренбургский медицинский вестник. — 2014. — Т. 2, № 4(8). — С.70—74.
 38. Теряева, М.В. Саркоидоз в Екатеринбурге / М.В. Теряева, С.В. Иконникова, М.С. Милицина [и др.] // Пульмонология-2003: XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 10—14 нояб. 2003: сб. тез. — СПб., 2003. — С.249.
 39. Нестеровский, Я.И. Некоторые итоги работы по диагностике и лечению больных саркоидозом / Я.И. Нестеровский, А.Д. Костенко // Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких: сб. / под ред. В.Н. Адамовича. — М., 1988. — С.77—79.
 40. Петров, Д.В. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске / Д.В. Петров, Н.В. Овсянников, А.Ю. Коленко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, № 2. — С.42—46.
 41. Викторова, И.Б. Структура диссеминированных заболеваний легких в Кемеровской области / И.Б. Викторова, А.Л. Ханин, Ю.В. Куликов [и др.] // Эффективность противотуберкулезных мероприятий: сб. науч.-практ. работ. — Кемерово, 2005. — С.25—26.
 42. Денисова, О.А. Опыт организации медицинской помощи больным саркоидозом в Томской области / О.А. Денисова, Е.А. Устюжанина, Г.Э. Черногорюк [и др.] // XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тр. / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2012. — С.236.
 43. Леншин, А.В. Внутригрудной саркоидоз. Оптимизация амбулаторно-поликлинической лучевой диагностики / А.В. Леншин, А.Г. Гребенник, Ю.В. Сулова, О.А. Каракулова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2009. — Т. 39/40, № 4/5. — С.105—108.
 44. Антипушина, Д.Н. Саркоидоз органов дыхания у военнослужащих / Д.Н. Антипушина, А.А. Зайцев // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, № 3. — С.7—11.
 8. Vizel IYu, Vizel AA. Charakteristika registra bol'nyh sarkoidozom v Respublike Tatarstan [Characteristics of the register of patients with sarcoidosis in the Republic of Tatarstan]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2015; 8 (5): 18-26.
 9. Raben AS. Sarkoidoz [Sarcoidosis]. Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 1964; 312 p.
 10. Rabukhin AE, Dobrokhotova MN, Tonitrova NS. Sarkoidoz [Sarcoidosis]. Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 1975; 175 p.
 11. Khomenko AG, Schweiger O ed. Sarkoidoz [Sarcoidosis]: SSSR-VNR [USSR-Hungary]. — Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 1982; 296 p.
 12. Borisov SE. Sarkoidoz, kak biologicheskaja i medicinskaja problema [Sarcoidosis as a biological and medical problem]. Probl Tub. 2006; 4: 4-8.
 13. Ozerova LV, Rybakova NP, Mikheeva LP. Dispansernoe nabljudenie bol'nyh sarkoidozom [Dispensary observation of patients with sarcoidosis]. Probl tub. 1998; 3: 24-27.
 14. Garmash YuYu, Kolosovskaya VP. Vyjavlenie, zaboлеваemost', rasprostranennost' sarkoidoza sredi naselenija Moskvy [Identification, incidence, prevalence of sarcoidosis among the population of Moscow]. Tuberkuljoz segodnja: Materialy VII rossijskogo s#ezda ftiziatrov [Tuberculosis Today: Proceedings of the VII Russian Congress of Phthisiatricians]; Moskva: Izdatel'stvo BINOM [Moscow: Publishing House BINOM]. 2003; 342.
 15. Rusakov NV, Mukhin NA, Brico NI et al. Osobennosti rasprostraneniya sarkoidoza v uslovijah Moskvy [Features of the spread of sarcoidosis in Moscow conditions]. Gigiena i sanitarija [Hygiene and Sanitation]. 2012; 4: 16-18.
 16. Greymer M, Kostina ZI. Organizacija dispansernogo nabljudeniya za bol'nymi sarkoidozom organov dyhanija [The organization of dispensary observation of patients with sarcoidosis of respiratory organs]. Probl Tub. 1982; 4: 8-10.
 17. Baranova OP, Ilkovich MM, Novikova LN et al. Osobennosti sovremennoj taktiki lechenija i dispansernogo nabljudeniya bol'nyh sarkoidozom ljogkih [Features of modern tactics of treatment and dispensary observation of patients with pulmonary sarcoidosis]. Pul'monologija [Pulmonology]. 1998; XLVIII (1): 386.
 18. Ilkovich MM, Abumuslimova EA, Grigorieva NO, Dzadzua DV. Ocenka kachestva diagnostiki intersticial'nyh zabolevanij legkih na ambulatornom jetape [Assessment of the quality of diagnosis of interstitial lung diseases at the outpatient stage]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2006; 330: 92.
 19. Baranova OP, Refitskaya NV, Stepanenko TA, Alexandrova NI, Popova SG. Jependemiologija sarkoidoza organov dyhanija v Sankt-Peterburge (1998-2008) [Epidemiology of respiratory sarcoidosis in St. Petersburg (1998-2008)]. Sbornik trudov kongressa — XIX Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhanija [Proceedings of Congress — XIX National Congress on Diseases of the Respiratory System]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2009; 244: 216-217.
 20. Tikhonovich EL, Vezikova NN, Varga OYu. Sarkoidoz v Respublike Karelija [Sarcoidosis in the Republic of Karelia]. Sbornik trudov kongressa — XXV Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhanija [Proceedings of the Congress — XXV National Congress on Diseases of the Respiratory System]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2015; 235: 200.
 21. Smirnova MS, Soloviev KI, Berezhonova SG. Rasprostranennost' sarkoidoza v Novgorodskoj oblasti [The prevalence of sarcoidosis in the Novgorod region]. Sbornik trudov kongressa — XXV Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhanija [Proceedings of the Congress —

REFERENCES

1. Loke WS, Herbert C, Thomas PS. Sarcoidosis: Immunopathogenesis and immunological markers. Int J Chronic Dis. 2013; 2013: 928601.
2. Kluger N. Cutaneous complications related to tattoos: 31 cases from Finland. Dermatology. 2017; doi: 10.1159/000468536.
3. Ortiz Salvador JM, Victoria Martínez AM, Ferrer DS, Alegre de Miquel V, Pérez Ferriols A. Interferon alfa-induced sarcoidosis resolving without drug withdrawal. JAAD Case Rep. 2016; 2 (2): 146-149.
4. Decock A, Van Assche G, Vermeire S, Wuyts W, Ferrante M. Sarcoidosis-Like Lesions: Another Paradoxical Reaction to Anti-TNF Therapy? J Crohns Colitis. 2017; 11 (3): 378-383.
5. Díaz Del Arco C, Aceñero MJ. Sarcoid reaction: a rare occurrence associated with colon adenocarcinoma (case report and literature review). J Gastrointest Oncol. 2016; 7 (4): E72-76.
6. Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. Rheumatol Int. 2016; 36 (11): 1481-1491.
7. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183 (5): 573-581.

- XXV National Congress on Diseases of the Respiratory System]; Moskva: DizajnPress [Moscow: DesignPress]. 2015; 236: 201.
22. Oblogina LI, Nazarycheva RA, Bykova NN et al. Sarkoidoz organov dyhanija: jepidemiologija, klinika, techenie [Sarcoidosis of the respiratory organs: epidemiology, clinic, course]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2000; 445: 122.
 23. Chistyakova NG, Lomachenkov VD. Sarkoidoz v Smolenskoj oblasti [Sarcoidosis in the Smolensk region]. Probl. 1995; 1: 58.
 24. Listopadova MV. Sovershenstvovanie monitoringa bol'nyh sarkoidozom v uslovijah ambulatorno-stacionarnogo nabljudenija [Perfection of monitoring of patients with sarcoidosis in conditions of ambulatory-stationary observation]. Moskva [Moscow]. 2015; 24 p.
 25. Tyukhtin NS, Ushakova MF, Stogova NA, Grishaeva LN. Dispansernoe nabljudenie bol'nyh sarkoidozom [Dispensary observation of patients with sarcoidosis]. Nauchno-meditsinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja [Scientific and Medical Herald of the Central Chernozem Region]. 2002; 10: 14-18.
 26. Kibrik BS, Zhiltsova AV, Timachev VP, Tikhomirova LM. Vyjavljaemost' bol'nyh sarkoidozom organov dyhanija i nekotorye dannye nabljudenija [Detection of patients with sarcoidosis of respiratory organs and some observational data]. Differencial'naja diagnostika sarkoidoza i tuberkuleza legkih [Differential diagnosis of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis]. Moskva [Moscow]. 1988; 11-13.
 27. Borisov SE. Sarkoidoz organov dyhanija (jepidemiologija, klinika, diagnostika i lechenie) [Sarcoidosis of the respiratory organs (epidemiology, clinic, diagnosis and treatment)]. Moskva [Moscow]. 1995; 42 p.
 28. Borisova SB, Vasilieva NV, Shpyrov AS. 15-letnij opyt nabljudenija bol'nyh sarkoidozom organov dyhanija [15-year experience of observation of patients with respiratory sarcoidosis]. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2011; 4: 61.
 29. Postnikova LB, Gudim AL, Boldina MV, Korotaeva LA, Abanin AM. Klinicheskie projavlenija, aspekty diagnostiki i lechenija sarkoidoza legkih v uslovijah Nizhnego Novgoroda [Clinical manifestations, aspects of diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis in the conditions of Nizhny Novgorod]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2016; 9 (4): 44-51.
 30. Slepova RI, Arkhipov MI, Kazakova VI. Differencial'naja diagnostika ljogochnyh disseminacij [Differential diagnosis of pulmonary dissemination]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]. 1982; 63 (2): 29-31.
 31. Nasretidinova GR. Osobennosti klinicheskikh projavlenij sarkoidoza v Respublike Tatarstan [Features of clinical manifestations of sarcoidosis in the Republic of Tatarstan]. Moskva [Moscow]. 2005; 167 p.
 32. Vazel IYu, Vazel AA. Harakteristika registra bol'nyh sarkoidozom v Respublike Tatarstan [Characteristics of the register of patients with sarcoidosis in the Republic of Tatarstan]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2015; 8 (5): 18-26.
 33. Melkumov GA, Aminev KhK, Atalipova IN. Diagnostika i lechenie sarkoidoza organov dyhanija v Bashkirskoj ASSR [Diagnostics and treatment of respiratory sarcoidosis in the Bashkir ASSR]. Differencial'naja diagnostika sarkoidoza i tuberkuleza legkih [Differential diagnosis of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis]. Moskva [Moscow]. 1988; 59-62.
 34. Amineva LKh. Diagnostika, lechenie i dispansernoe nabljudenie bol'nyh sarkoidozom [Diagnosis, treatment and dispensary observation of patients with sarcoidosis]. Ufa. 1999; 26 p.
 35. Bogdanova YuV, Mischenko OV, Artamonov ID et al. Problemy diagnostiki i lechenija sarkoidoza v Samarskoj oblasti [Problems of diagnosis and treatment of sarcoidosis in the Samara region]. Prakticheskaja medicina [Practical medicine]. 2004; 2 (7): 34-35.
 36. Bashaeva ZR, Salikova NA, Mezhebovsky AV, Mezhebovsky VR. Zabolevaemost' sarkoidozom v Orenburgskoj oblasti [The incidence of sarcoidosis in the Orenburg region]. Sbornik trudov XVII Nacional'nogo Kongressa po boleznyam organov dyhanija [Works of the XVII National Congress on Diseases of the Respiratory System]. 2007; 390: 219.
 37. Mezhebovsky VR, Mezhebovsky AV, Salikova NA. Osobennosti projavlenija sarkoidoza sredi naselenija gorodov i sel'skoj mestnosti Juzhnogo Urala [Features of the manifestation of sarcoidosis among the population of cities and rural areas of the Southern Urals]. Orenburgskij medicinskij vestnik [Orenburg Medical Journal]. 2014; 2 (4:8): 70-74.
 38. Teryaeva MV, Ikonnikova SI, Militsina M et al. Sarkoidoz v Ekaterinburge [Sarcoidosis in Yekaterinburg]. Pul'monologija 2003: XIII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhanija: Sankt-Peterburg [Pulmonology 2003: XIII National Congress on Respiratory Diseases: St. Petersburg]. 2003; 249.
 39. Nesterovskij YaI, Kostenko AD. Nekotorye itogi raboty po diagnostike i lecheniju bol'nyh sarkoidozom [Some results of the work on the diagnosis and treatment of patients with sarcoidosis]. Differencial'naja diagnostika sarkoidoza i tuberkuleza legkih [Differential diagnosis of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis]. Moskva [Moscow]. 1988; 77-79.
 40. Petrov DV, Ovsyannikov NV, Konenka AYU, Pyaniannikova NG, Kapustian OV, Kapralov EA, Bunova SS, Gasanenko LN. Rezul'taty vnedrenija «Porjadka okazanija medicinskoj pomoshhi bol'nym sarkoidozom» v gorode Omske [Results of the introduction of the "Order of medical care for patients with sarcoidosis" in the city of Omsk]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2013; 6 (2): 42-46.
 41. Victorova IB, Khanin AL, Kulikov YuV et al. Struktura disseminirovannyh zabolevanij legkih v Kemerovskoj oblasti [Structure of disseminated lung diseases in the Kemerovo Region]. Jeffektivnost' protivotuberkuleznyh meroprijatij [Effectiveness of antituberculous activities]. Kemerovo. 2005; 25-26.
 42. Denisova OA, Ustyuzhanina EA, Chernogoryuk GE, Lenskaya LG, Chernyavskaya GM, Podoksenova NV, Topolnitsky EB. Opyt organizacii medicinskoj pomoshhi bol'nym sarkoidozom v Tomskoj oblasti [Experience in the organization of medical care for patients with sarcoidosis in the Tomsk region]. Sbornik trudov kongressa — XXII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhanija: DizajnPres [Collected Works of Congress — XXII National Congress on Diseases of the Respiratory System: DesignPress]. 2012; 236.
 43. Lenshin AV, Grebennik AG, Suslova YuV, Karakulova OA. Vnutrigrudnoj sarkoidoz: Optimizacija ambulatorno-poliklinicheskoj luchevoj diagnostiki [Intra thoracic sarcoidosis: Optimization of ambulatory polyclinic radiation diagnosis]. Zdorov'e: Medicinskaja jekologija: Nauka [Health: Medical ecology: The science]. 2009; 39-40 (4-5): 105-108.
 44. Antipushina DN, Zaitsev AA. Sarkoidoz organov dyhanija u voennosluzhashchih [Sarcoidosis of the respiratory system of military personnel]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2015; 8 (3): 7-11.

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО НАРКОМАТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР В ПЕРИОД 1920—1930 ГОДОВ

ПОДДУБНЫЙ МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ, канд. мед. наук, зав. сектором отдела истории медицины и здравоохранения ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1, e-mail: mihail.poddubny@yandex.ru
ЕГОРЫШЕВА ИРИНА ВАЛЕНТИНОВНА, канд. ист. наук, ведущий научный сотрудник отдела истории медицины и здравоохранения ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1, e-mail: egorysheva@rambler.ru
МОРОЗОВ АЛЕКСЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела истории медицины и здравоохранения ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1, e-mail: A0067138@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — показать, как складывалась система международного сотрудничества в советской России в области медицины, взаимодействие с международными организациями — Лигой наций, Красным Крестом. **Материал и методы.** В исследовании использованы общие методологические подходы для историко-медицинского исследования с применением проблемно-хронологического метода, системного анализа. **Результаты и их обсуждение.** Со второй половины XIX в. российские врачи активно участвовали в различных международных форумах и конференциях. Таким образом, Россия в начале XX в. уже имела опыт международного сотрудничества в области здравоохранения. После установления советской власти страна оказалась в тяжелых условиях экономической и политической блокады, что отрицательно сказалось на развитии международных научных связей. В статье описаны попытки советского правительства организовать международное сотрудничество в области медицины и санитарии и выйти из международной изоляции, а также об участии советских ученых и представителей Наркомздрава в международных совещаниях, организуемых Лигой наций. **Выводы.** Международное сотрудничество советской России в области медицины и санитарии позволило молодой республике выйти из международной изоляции и заключить выгодные санитарные соглашения с соседними странами. Это способствовало возможности приглашать в советскую Россию ведущих иностранных специалистов в области медицины и санитарии.

Ключевые слова: международное сотрудничество, санитарное соглашение, советская Россия, Лига наций, Красный Крест.

Для ссылки: Поддубный, М.В. Международное сотрудничество Наркомата здравоохранения РСФСР в период 1920—1930 годов / М.В. Поддубный, И.В. Егорышева, А.В. Морозов // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.74—78. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).74-78.

INTERNATIONAL COOPERATION OF PEOPLE'S COMMISSARIAT OF HEALTH OF THE RSFSR IN 1920—1930

PODDUBNY MIKHAIL V., C. Med. Sci., Head of sector of the Department of history of medicine and public health of N.A. Semashko National Scientific Research Institute of Public Health, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12, bld. 1, e-mail: mihail.poddubny@yandex.ru
EGORYSHEVA IRINA V., C. Hist. Sci., leading researcher of the Department of history of medicine and public health of N.A. Semashko National Scientific Research Institute of Public Health, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12, bld. 1, e-mail: egorysheva@rambler.ru
MOROZOV ALEXEY V., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of history of medicine and public health of N.A. Semashko National Scientific Research Institute of Public Health, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12, bld. 1, e-mail: A0067138@yandex.ru

Abstract. Aim. The objective of the study is to demonstrate how the system of international cooperation with international organizations such as League of Nations, Red Cross, in the field of medicine has been developed in Soviet Russia. **Material and methods.** General methodological approaches to historical and medical research with the use of problem-chronological method of system analysis have been applied. **Results and discussion.** Since the 2nd half of the XIX century Russian doctors have been actively participating in various international forums and conferences. Thus, in the early XX century Russia has already obtained experience of international cooperation in the field of health. After the Soviet power found itself in a difficult economic and political blockade, development of international scientific connections has been adversely affected. The article describes attempts of the Soviet government to organize international cooperation in the area of medicine and sanitation escaping from international isolation, as well as participation of Soviet scientists and representatives of the national health Committee in international meetings organized by the League of Nations. **Conclusion.** International cooperation of Soviet Russia in the fields of medicine and sanitation allowed the young republic to escape international isolation and to conclude favorable sanitary agreements with neighboring countries.

The leading foreign specialists in the field of medicine and sanitation have been invited to the country as a result of international collaboration.

Key words: international cooperation, sanitary agreement, Soviet Russia, Red Cross, the League of Nations.

For reference: Poddubny MV, Egorysheva IV, Morozov AV. International cooperation of people's commissariat of health of the RSFSR in 1920 — 1930. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 74—78. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).74-78.

Со второй половины XIX в. российские врачи активно участвовали в различных международных форумах и конференциях. В 1874 г. в Петербурге был проведен 4-й Международный фармацевтический конгресс, а в 1897 г. в Москве состоялся XII Международный конгресс врачей. Высокую оценку мировой общественности получили представленные на Международной гигиенической выставке в Дрездене в 1911 г. материалы, продемонстрировавшие достижения земских врачебных организаций. В 1907 г. было создано Международное бюро общественной гигиены (МБОГ), в задачи которого вошло распространение медицинской информации, подготовка и принятие международных санитарных конвенций. Представителем России в МБОГ в 1907—1917 гг. являлся выдающийся специалист в области врачебно-санитарного законодательства Н.Г. Фрейберг [1]. Таким образом, Россия в начале XX в. имела опыт международного сотрудничества в области здравоохранения.

После установления советской власти страна оказалась в тяжелых условиях экономической и политической блокады, что отрицательно сказалось на развитии международных научных связей. Однако уже в начале 1918 г. правительственным декретом от 6 января 1918 г. были подтверждены полномочия российского Красного Креста как составной части Международного общества Красного Креста. Стремление советского руководства преодолеть дипломатическую изоляцию затруднялось рядом факторов: неприятием на Западе советского строя, советских лозунгов мировой революции, претензиями к России по царским долгам и др.

По нашему мнению, датой начала международного сотрудничества с советской Россией «по линии здравоохранения» следует считать 3 августа 1921 г., когда на заседании германского Красного Креста было принято принципиальное решение об оказании населению России медицинской и противэпидемической помощи. Спустя два месяца из Германии в Петроград прибыло санитарное судно «Тритон», на борту которого находилось не менее 20 медиков. В конце 1923 г., после завершения миссии германского Красного Креста, несколько немецких врачей остались в России. Показательна судьба бактериолога Генриха Цейса, который при поддержке наркома здравоохранения Н.А. Семашко перешел на советскую службу и стал заведующим всесоюзной микробиологической коллекции живых культур [2].

В годы новой экономической политики, проводимой советской властью, концепция мирного сосуществования стала определяющей во внешней политике России. Обширный советский рынок и возможность получать ценные материальные ресурсы толкали западные страны на переговоры с большевиками. Прекращение блокады и постепенное

изменение политической ориентации по отношению к советской России создало перспективу восстановления научно-медицинского сотрудничества со странами Запада.

С 1924 г. началась полоса дипломатического признания СССР. В 1921 г. при Народном комиссариате здравоохранения Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (Наркомздрав РСФСР) было создано Бюро заграничной информации. В эти годы Наркомздрав публикует в медицинской периодической печати Западной Европы и США статьи о принципах организации советского здравоохранения. Опыт объединения здравоохранения в государственном масштабе в советской России сыграл определенную роль в создании министерств здравоохранения в ряде европейских стран.

С середины 20-х гг. СССР идет на сближение с Лигой Наций — международной организацией по поддержанию мира и международной безопасности, созданной в 1919 г. по инициативе президента США В. Вильсона. Помимо прочих, в ее задачи входили меры международного масштаба по борьбе с эпидемическими заболеваниями. Эпидемическая комиссия Лиги Наций приняла активное участие в организации борьбы с паразитарными тифами и оспой (1920), созвала Международную санитарную конференцию в Варшаве (1922). В 1921 г. Россия, Украина и Белоруссия подписали соглашение с эпидемиологической комиссией Лиги Наций о поставках медико-санитарных материалов для борьбы с эпидемиями.

В 1923 г. эпидемическая комиссия Лиги Наций была преобразована в секцию гигиены, в составе которой работали комиссии: противомаларийная, по борьбе с туберкулезом, оспой, бешенством, сибирской язвой, венерическими заболеваниями и др. [3]. Секция оказывала консультативную и практическую помощь здравоохранению государств, сотрудничающих с Лигой Наций, организовывала стажировку врачей за рубежом, привлекала к своей работе авторитетных ученых (Е.И. Марциновский и др.). Начиная с 1922 г. советских врачей приглашали на международные курсы по проблемам гигиены в качестве слушателей (А.Н. Марзеев, С.И. Слоневский, И.Д. Страшун и др.), а также преподавателей (В.А. Барыкин). Советские ученые и представители Наркомздрава участвовали в международных совещаниях, организуемых Лигой Наций (Н.А. Семашко, Л.А. Тарасевич, С.И. Златогоров, А.Н. Сысин, В.М. Броннер, Б.И. Збарский и др.). Секция гигиены издавала информационные бюллетени об инфекционных заболеваниях и движении населения, ежегодные аналитические обзоры по состоянию здравоохранения в различных странах.

К 1923 г. со многими Европейскими странами НКЗ РСФСР установил обмен официальными

бюллетенями, информирующими о ходе борьбы с инфекционными болезнями, а также обмен медицинскими изданиями. Для Центральной медицинской библиотеки, медицинских факультетов и научно-исследовательских институтов Наркомздрав выписывал иностранную медицинскую литературу по всем отраслям медицины. Благодаря установленным Наркомздравом связям из-за рубежа в качестве пожертвований были получены книги, медицинские инструменты, медикаменты. [4]. В архиве Наркомздрава сохранилась переписка о неосуществившемся приобретении для Центральной медицинской библиотеки РСФСР собрания книг известного немецкого историка медицины проф. Мейера [5].

С середины 20-х гг. начинают выходить в свет «Немецко-русский медицинский журнал» (редактор от российской стороны — Н.А. Семашко, от германской — профессор Фридрих Краус), а также «Франко-советское обозрение медицины и биологии». Уместно вспомнить и о том, что из двух десятков врачей, побывавших у постели смертельно больного Ленина, было семеро немецких медиков, в том числе выдающийся нейрохирург О. Ферстер [6].

В 1921 г. Наркомздрав по просьбе правительства Монголии направил медико-санитарную экспедицию для оказания помощи в борьбе с эпидемическими и социальными болезнями.

Нельзя не упомянуть огромную помощь, оказанную американской благотворительной организацией АРА, а также международным комитетом, который возглавлял Ф. Нансен, в связи с неурожаем и голодом в России в 1921—1922 гг. В 1920-е гг. растет интерес зарубежных медиков к российскому здравоохранению и к его новаторским принципам. В 1921 г. Россию посетил американский врач А. Хаммер. Секция гигиены Лиги Наций в 1924 г. командировала немецких ученых — известного социал-гигиениста Э. Ресле, профессора Б. Нохта и др. для знакомства с советским опытом организации здравоохранения.

В архиве Наркомздрава сохранился ряд писем наркому от известных ученых-медиков с просьбами о посещении СССР для знакомства с научными учреждениями и опытом здравоохранения. Так, в 1926 г. с подобной просьбой к Н.А. Семашко обращался немецкий психиатр В. Вейгандт [7]. Имели место и обращения иностранных ученых с просьбами о командировании советских ученых. Например, в 1923 г. немецкий бактериолог профессор Колле просил Н.А. Семашко разрешить командировку во Франкфурт советскому микробиологу О. Гартоху [8].

В докладе представителей эпидемиологической комиссии Лиги Наций, посетивших Россию, была дана положительная оценка правительству страны об охране здоровья подрастающего поколения, отмечены высокая квалификация и самоотверженность российского медицинского персонала. Авторы доклада писали, что несмотря на разруху и голод первых лет после революции, научные исследования, проводившиеся в России, оказали бы честь любой другой стране [1].

Другой авторитетной международной межправительственной организацией в области здравоохранения, куда официально был принят Советский

Союз, стало Международное бюро общественной гигиены (МБОГ). СССР в 1926 г. активно включился в его работу и участвовал в подготовке Международной санитарной конвенции (1926). Представителем СССР в МБОГ был назначен А.Н. Сысин. Выдающиеся российские ученые-медики И.П. Павлов, Н.Н. Бурденко, Л.А. Тарасевич, Е.И. Марциновский и др., выезжая во Францию, Германию и другие зарубежные страны и выступая с докладами, информировали медицинскую общественность о состоянии и проблемах отечественного здравоохранения.

Еще в 1918 г. заместитель наркома здравоохранения РСФСР З.П. Соловьев пригласил к участию в работе по созданию Наркомздрава известного специалиста в области медицинского законодательства и международного права Н.Г. Фрейберга, принимавшего активное участие в работе известной Комиссии Г.Е. Рейна (1912—1916) над проектом создания Главного управления государственного здравоохранения в дореволюционной России на правах министерства.

С 1922 г. в качестве представителя России Н.Г. Фрейберг участвовал в переговорах по выработке санитарных соглашений с Эстонией, Латвией, Польшей, Азербайджаном, Финляндией. По утверждению А.Н. Сысина, он был творцом ряда санитарных конвенций по ряду важных санитарных вопросов, имевших для страны огромное практическое значение, поскольку в результате со стороны соседних с Россией государств был отменен ряд преувеличенных санитарных мер, тормозивших торговлю России с Западной Европой [9]. Как писал «Бюллетень НКЗ», «когда Наркомздрав вышел на международную арену и стал принимать систематическое участие в международных санитарных конференциях и в заключении международных санитарных конвенций, участие Н.Г. Фрейберга было незаменимым». [10].

Участие Н.Г. Фрейберга в работе международной санитарной конференции в Париже (1926) А.Н. Сысин назвал его «лебединой песней». Благодаря своему опыту и международному авторитету Н.Г. Фрейберг с успехом отстаивал интересы страны. «На прошлогодней международной санитарной конференции в Париже, говорилось в «Бюллетене Наркомздрава», Н.Г. Фрейберг был, пожалуй, самым влиятельным лицом, к его выступлениям неизменно прислушивались и несомненно, что только благодаря его эрудиции и авторитету нам удалось провести на этой конференции все наши положения, сорвать политику «санитарного карантина» стран Востока, парализовать все усилия путем санитарных мероприятий затруднить наши международные отношения» [10].

По инициативе выдающегося отечественного ученого и общественного деятеля З.Г. Френкеля, возглавлявшего кафедру социальной гигиены в Ленинградском санитарно-гигиеническом институте, в 1928 г. была организована экскурсия в Германию для санитарных врачей — выпускников Высших курсов коммунального хозяйства. Как писал в своих воспоминаниях З.Г. Френкель, участвовавший в этой поездке, цель ее заключалась в знакомстве с совре-

менными достижениями в области благоустройства и инженерного оборудования населенных мест. В 1930 г. З.Г. Френкель принимал участие в подготовке советской экспозиции для международной гигиенической выставки в Дрездене [11].

По политическим мотивам Советский Союз вплоть до 1934 г. не был членом Лиги Наций, и поэтому контакты с ней в области организации здравоохранения не были так широки, как могли бы быть. В 1934 г. СССР вступил в Лигу Наций и получил постоянное место в совете Лиги, что означало его возвращение в мировое сообщество. Наиболее активное сотрудничество советских врачей с секцией гигиены пришлось на 1934—1936 гг., после вступления России в Лигу Наций. От СССР членом комитета гигиены при Лиге Наций был назначен профессор В.М. Броннер. Интерес зарубежных ученых особенно вызывали работы советских врачей по созданию синтетических противомаларийных препаратов, а также по стандартизации биологических препаратов. Комиссия Лиги Наций приезжала в СССР для изучения опыта научных учреждений (Московского химико-фармакологического института, Тропического института им. Е.И. Марциновского, Центрального научного контрольного института им. Л.А. Тарасевича и др.) и разработки совместных действий. Испытания, проведенные противомаларийной комиссией Лиги в пяти странах (1935), показали наиболее высокую эффективность советского акрихина и немецкого атебрина как заменителей хины [3].

В 1934 г. Москва принимала 4-й Международный конгресс по ревматологии. В 1935 г. в Ленинграде и Москве с успехом прошел Международный конгресс физиологов, участвовавшие в нем зарубежные ученые в своих выступлениях отмечали всемирное значение достижений советской науки в области физиологии и, в частности, работ И.П. Павлова.

В 1936 г. вышла из печати книга директора департамента здравоохранения Нью-Йорка Дж. Кингсбери и английского гигиениста А. Ньюсхолма «Красная медицина», в следующем году известный американский историк медицины Г. Сигерист выпустил одну из своих двух монографий о советском здравоохранении. Также в 1936 г. в трех авторитетных медицинских журналах — парижском «Анналы отоларингологии» и выходившем в Лондоне «Британском медицинском журнале» и «Ланцете» — появились статьи о медицине в СССР. Их авторы — француз, американец и англичанин были врачами, посетившими «страну победившего социализма» и поделившимися своими впечатлениями [12].

Начало Второй мировой войны сузило рамки международного сотрудничества в здравоохранении. В 1939 г. в связи с началом советско-финляндской войны совет Лиги Наций исключил СССР из ее состава. Плодотворные контакты российских медиков с Германией, а также с оккупированной гитлеровскими войсками Францией и другими странами Западной Европы были прерваны. В то же время укрепилась медицинская связь России с ее союзниками по антигитлеровской коалиции — США и Великобританией. В этих странах в годы войны были учреждены и активно работали представительства

советского Красного Креста, были установлены контакты с военно-медицинскими и военно-санитарными службами этих стран. Тогда же, несмотря на трудности военных лет, усилиями Союза обществ Красного Креста и Красного Полумесяца СССР в столице Ирана был открыт госпиталь.

После окончания Второй мировой войны начался новый этап международного сотрудничества России в области здравоохранения. В эти годы Россия активно участвует в создании новых международных организаций (ООН, ВОЗ, СЭВ и др.) и входит в число их наиболее влиятельных членов.

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, в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фетисов, Н.Н. Международное сотрудничество / Н.Н. Фетисов, С.М. Фургал, Е.П. Жилыева // Здравоохранение России. XX век. — М., 2001. — С.291—292.
2. Поддубный, М.В. Экспедиция в трагедию / М.В. Поддубный // Родина. — 1998. — № 1. — С.78—80.
3. Егорышева, И.В. Из истории международного сотрудничества / И.В. Егорышева, Е.И. Данилишина // Материалы I съезда конфедерации историков медицины. — М., 1998. — С.220—221.
4. Пять лет советской медицины: 1918—1923 / под ред. Н.А. Семашко. — М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1923. — С.33—34.
5. Государственный архив Российской Федерации, фонд 482, опись 35, дело 125, 361—369 л.
6. Rosenfeld, G. Sowjetunion und Deutschland 1922—1933 / G. Rosenfeld. — Koln: Pahl-Rugenstein, 1984. — 512 p.
7. Государственный архив Российской Федерации, фонд 482, опись 35, дело 173, лист 111.
8. Государственный архив Российской Федерации, фонд 482, опись 35, дело 58, лист 253.
9. Сысин, А.Н. Памяти Н.Г. Фрейберга / А.Н. Сысин // Гигиена и эпидемиология. — 1927. — № 9. — С.127—128.
10. Бюллетень Наркомздрава РСФСР / под ред. Н.А. Семашко. — М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1927. — № 14. — С.3—5.
11. Френкель, З.Г. Записки и воспоминания о пройденном жизненном пути / З.Г. Френкель. — СПб.: Нестор-История, 2009. — С.365—374, 379—380.
12. Поддубный, М.В. Иностранцы врачи о советской медицине 1930-х годов / М.В. Поддубный // Советское здравоохранение. — 1991. — № 2. — С.72—75.

REFERENCES

1. Fetisov NN, Furgal SM, Zhilyaeva EP. Mezhdunarodnoe sotrudnichestvo [International cooperation]. Zdravoohranenie Rossii XX vek [Health Russia of the twentieth century]. Moskva [Moscow]. 2001; 291-292.
2. Poddubnyj MV. Ehkspediciya v tragediyu [The expedition into a tragedy]. Rodina [Homeland]. 1998; 1: 78-80.
3. Egorysheva IV, Danilishina EI. Iz istorii mezhdunarodnogo sotrudnichestva [From the history of international

- cooperation]. Moskva: Materialy 1 s'ezda konfederacii istorikov mediciny [Moscow: Materials of the 1st Congress of the Confederation of historians of medicine]. 1998; 220-221.
4. Semashko NA ed. Pyat' let sovetskoj mediciny: 1918-1923 [Five years of Soviet medicine: 1918-1923]. Moskva: Izdatel'stvo Narkomzdrava RSFSR [Moscow: Publishing house of the People's Commissariat of Education of the RSFSR]. 1923; 33-34.
 5. Gosudarstvennyj arhiv Rossijskoj Federacii [State Archives of the Russian Federation]. Fond [fund] 482. Opis' [inventory] 35. Delo [business] 125. List [sheet] 361–369.
 6. Rosenfeld G. Sowietunion und Deutschland 1922-1933 [Sowietunion und Deutschland 1922-1933]. Koln: Pahl-Rugenstein. 1984; 512 p.
 7. Gosudarstvennyj arhiv Rossijskoj Federacii [State Archives of the Russian Federation]. Fond [fund] 482. Opis' [inventory] 35. Delo [business] 173. List [sheet] 111.
 8. Gosudarstvennyj arhiv Rossijskoj Federacii [State Archives of the Russian Federation]. Fond [fund] 482. Opis' [inventory] 35. Delo [business] 58. List [sheet] 253.
 9. Sysin AN. Pamyati NG Frejberga [Memory NG Freiberga]. Gigiena i ehpidemiologiya [Hygiene and epidemiology]. 1927; 9: 127-128.
 10. Semashko NA ed. Byulleten' Narkomzdrava RSFSR [Bulletin of people's Commissariat of the RSFSR]. Moskva: Izdatel'stvo Narkomzdrava RSFSR [Moscow: Publishing house of the People's Commissariat of Education of the RSFSR]. 1927; 14: 3-5.
 11. Frenkel' ZG. Zapiski i vospominaniya o projdennom zhiznennom puti [Notes and memories of a passed life's journey]. SPb: Nestor-Istorija [St Petersburg: Nestor-History]. 2009; 365-374, 379-380.
 12. Poddubnyj MV. Inostrannye vrachi o sovetskoj medicine 1930-h godov [Foreign doctors about Soviet medicine 1930th years]. Sovetskoe zdravoohranenie [The Soviet health care]. 1991; 2: 72–75.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОПРОСНИКОВ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ЦЕЛЬЮ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОБОСТРЕНИЙ (заключение совета экспертов Приволжского, Центрального и Южного федеральных округов России)

ОВЧАРЕНКО СВЕТАНА ИВАНОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. 8(499)248-45-23, e-mail: svetfkk@mail.ru

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8(843)236-06-52, e-mail: lordara@mail.ru

ГАМОВА ИННА ВАЛЕРИЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел. +7-903-328-50-69, e-mail: innapris@yandex.ru

ДОБРОТИНА ИРИНА СЕРГЕЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия им. В.Г. Вогралика» Минздрава России, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел. 8(831)439-09-43, e-mail: dobrotina@mail.ru

ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. 8(846)260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

ПОСТНИКОВА ЛАРИСА БОРИСОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22, тел. +7-910-390-64-37, e-mail: plbreath@mail.ru

ПРОЗОРОВА ГАЛИНА ГАРАЛЬДОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейная медицина) ИПДО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10, тел. +7-910-739-57-27, e-mail: prozorovagg@gmail.com

ХАМИТОВ РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

УХАНОВА ОЛЬГА ПЕТРОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры иммунологии ИПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. +7-928-818-91-76, e-mail: uhanova_1976@mail.ru

ШАБАНОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305004, Курск, ул. К. Маркса, 3, тел. +7-910-210-76-38, e-mail: dr.ev-geny85@mail.ru

Реферат. Цель — представить проекты опросников для врачей и памятки для пациентов, приемлемые, по мнению специалистов в области респираторной медицины трех федеральных округов России, для создания национальных инструментов для выявления обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. **Материал и методы.** Встреча экспертов проходила в рамках совета с представлением и обсуждением вариантов опросников для врачей и материала для пациентов, направленных на выявление обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и последующим согласованием при выборе проектов. **Результаты и их обсуждение.** Шкалу одышки, кашля и мокроты (BCSS) следует рассматривать как простой, высокочувствительный и высокоспецифичный инструмент для выявления текущего обострения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в клинической практике. Улучшение диагностики ретроспективных обострений хронической обструктивной болезни легких возможно при использовании врачами ряда вопросов, уточняющих число перенесенных госпитализаций, курсов антибиотикотерапии, системных глюкокортикостероидов в связи с ухудшением респираторной симптоматики и других данных. Объективизация данных о частоте обострений, в том числе несообщаемых, в практике врача-пульмонолога возможна при использовании оригинального комплексного инструмента, основанного на косвенных признаках фенотипа хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями. Оптимальным вариантом материала, способного оказать влияние на увеличение количества сообщений об обострениях хронической обструктивной болезни легких, представляется памятка для пациентов с планом действий при развитии обострения. **Выводы.** Рекомендованные экспертами варианты опросников и памятка для пациентов лягут в основу рассмотрения и разработки национальных инструментов, направленных на повышение качества диагностики обострений хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, опросники, материал для пациента.
Для ссылки: Актуальность применения опросников для врачей и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с целью раннего выявления обострений (заключение совета экспертов Приволжского, Центрального и Южного федеральных округов России) / С.И. Овчаренко, А.А. Визель, И.В. Гамова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С. 79—89. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).79-89.

THE RATIONALE OF QUESTIONNAIRE APPLICATION IN PHYSICIANS AND PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE FOR EARLY DETECTION OF EXACERBATIONS (conclusion of the council of experts of Volga, Central and Southern federal districts of Russia)

OVCHARENKO SVETLANA I., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine № 1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2, tel. 8(499)248-45-23, e-mail: svetftk@mail.ru

VIZEL ALEXANDER A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of phthysiology and pulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. (9872) 96-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

GAMOVA INNA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of allergology and immunology of V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Russia, 410012, Saratov, Bol. Kazach'ya str., 112, tel. (9033) 28-50-69, e-mail: innapris@yandex.ru

DOBROTINA IRINA S., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of V.G. Vogralik Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin i Pozharsky sq. 10/1, tel. (8314) 39-09-43, e-mail: dobrotina@mail.ru

ZHESTKOV ALEXANDER V., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of microbiology, immunology and allergology, Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89, tel. (8462) 60-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

POSTNIKOVA LARISA B., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine of Nizhny Novgorod City Clinical Hospital № 38, Russia, 603000, Nizhny Novgorod, Chernyshevskiy str., 22, tel. (9103) 90-64-37, e-mail: plbreath@mail.ru

PROZOROVA GALINA G., D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice (family medicine) of Institute of additional education of N. Burdenko Voronezh State Medical University, Russia, 394036, Voronezh, Studencheskaya str., 10, tel. (4732) 59-38-05, e-mail: prozorovagg@gmail.com

KHAMITOV RUSTEM F., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine № 2 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. (9172) 72-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

UKHANOVA OLGA P., D. Med. Sci., professor of the Department of immunology of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, tel. (9288) 18-91-76, e-mail: uhanova_1976@mail.ru

SHABANOV EVGENIYA A., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Kursk State Medical University, Russia, 305004, Kursk, Karl Marx str., 3, tel. (9102) 10-76-38, e-mail: dr.ev-geniy85@mail.ru

Abstract. Aim. Draft questionnaires for doctors and leaflets for patients acceptable according to the experts in the field of respiratory medicine of 3 federal districts of Russia have been introduced in order to create national instruments for diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. **Material and methods.** The meeting of experts was held within the council with presentation and discussion of questionnaires for doctors and patient materials aiming to identify exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with subsequent agreement on the projects. **Results and discussion.** The scale of dyspnea, cough and sputum (BCSS) should be considered as a simple, highly sensitive and specific tool for determining the current state of health in chronic obstructive pulmonary disease in clinical practice. Improving the diagnosis of retrospective exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease is possible with the use of a number of questions by doctors, specifying the rate of transferred hospitalizations, courses of antibiotic therapy, systemic glucocorticosteroid intake due to impairment of respiratory symptoms, etc. Objectification of data on the frequency of exacerbations, including unreported ones, in the practice of pulmonologist is possible using an original complex instrument based on indirect signs of the chronic obstructive pulmonary disease phenotype with frequent exacerbations. An optimal version of the material that can influence the increase in the number of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations reports is a leaflet for patients with a plan of action in case of the exacerbation. **Conclusion.** The recommended versions of the questionnaires and the leaflet for patients will act as the basis for consideration and development of national tools aimed at improving diagnosis of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, exacerbations, questionnaires, material for the patient.

For reference: Ovcharenko SI, Vizel AA, Gamova IV, Dobrotina IS, Zhestkov AV, Postnikova LB, Prozorova GG, Khamitov RF, Ukhanova OP, Shabanov EA. The rationale of questionnaire application in physicians and patients with chronic obstructive pulmonary disease for early detection of exacerbations (conclusion of the council of experts of Volga, Central and Southern federal districts of Russia). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 79—89. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).79-89.

Актуальность проблемы. Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое

выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии. Частые обострения ХОБЛ сопровождаются длительным и значимым ухудшением функции

дыхания и газообмена, более быстрым прогрессированием заболевания, снижением качества жизни, декомпенсацией коморбидных состояний, существенными экономическими расходами, связанными с диагностикой, лечением обострения, а также временной или стойкой утратой трудоспособности [1]. Не вызывает сомнений, что раннее выявление и эффективное лечение обострений ХОБЛ сокращает их длительность, улучшает качество жизни пациентов, снижает риск госпитализаций и смерти [2].

Современное определение обострений ХОБЛ основано на субъективном восприятии симптомов пациентом, которое у каждого больного различается вследствие индивидуального порога восприятия и таким образом иллюстрирует плохую специфичность и воспроизводимость [3]. В то же время проблему своевременной диагностики обострений ХОБЛ в большинстве случаев решают врачи первичного звена здравоохранения, к которым пациенты обращаются с жалобами на ухудшение респираторной симптоматики. По данным российского исследования SUPPORT, 51% пациентов, пришедших на прием к врачу, относятся к фенотипу с частыми обострениями ХОБЛ [4].

A. Agustí et al. (2014) по частоте выявления обострений ХОБЛ выделили два типа пациентов [3]. Первый тип — это пациенты с высокой частотой несообщаемых обострений (до 50–70%), что было продемонстрировано по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ). Данные электронных дневников для ежедневной оценки симптомов в РКИ зафиксировали, что у пациентов чаще усиливаются респираторные симптомы, соответствующие обострению ХОБЛ, о чем они сообщают самостоятельно. Второй тип — пациенты с низким социально-экономическим статусом, которые для улучшения социальной поддержки сообщают врачу о значимо большем количестве эпизодов ухудшения симптомов, чем в реальности.

С целью совершенствования раннего выявления обострений ХОБЛ в клинической практике необходимы новые более точные и доступные для пациента и врача инструменты, в качестве которых могут выступать опросники. Положительные стороны опросников — это простота использования, минимизация временных затрат, низкая стоимость, повышение информированности врача и пациента о развитии обострения ХОБЛ, оптимизация стратегии диагностики и терапии на фоне достижения комплаенса в системе врач — пациент [5].

Целью данной публикации является анализ существующих опросников, направленных на раннее выявление обострения ХОБЛ у больных как врачом, так и самим пациентом, а также материала о причинах и симптомах обострения ХОБЛ для пациентов.

Обзор опросников для врачей. Основными опросниками, разработанными для выявления обострений ХОБЛ и определения прогноза риска летальности при обострении ХОБЛ, используемыми в клинических исследованиях, являются:

1. EXACT-PRO (ежедневный мониторинг симптомов с помощью электронного дневника в домашних условиях) [6].

2. DECAF (оценка риска летальности при обострении ХОБЛ) [7].

3. Прогностическая шкала риска госпитальной летальности при обострении ХОБЛ (2008, 2014) [8].

4. SCOPEX [A score to predict short-term (6-month) risk of COPD exacerbations] [9].

5. BCSS (Breathlessness, Cough, Sputum Scale) [10, 11].

В данном разделе рассмотрены сведения о значении опросников в прогнозировании риска обострений ХОБЛ только у амбулаторных пациентов.

Опросник EXACT-PRO (exacerbations of chronic pulmonary disease tool — patient-reported outcome) разработан с целью стандартизации оценки состояния пациента для анализа динамики течения ХОБЛ (стабильное/обострение) с помощью ежедневного мониторинга симптомов (кашель, мокрота, одышка, дискомфорт в грудной клетке, общие симптомы). Электронный дневник должен заполняться пациентом самостоятельно каждый вечер [6]. EXACT-PRO был использован в двух типах РКИ [12]. Первый тип РКИ — оценка эффективности базисной терапии ХОБЛ с целью профилактики обострений ХОБЛ (уменьшение их частоты, тяжести, продолжительности) в период от 6 до 12 мес с переводом пациентов в стабильную ХОБЛ. Второй тип — оценка эффективности терапии обострений ХОБЛ (снижение их тяжести, продолжительности). Этот тип РКИ регистрирует клиническое состояние пациентов во время обострения ХОБЛ (например, на фоне терапии антимикробными препаратами).

Опросник EXACT-PRO содержит 14 вопросов, включенных в 3 базовых раздела. Вопросы первого раздела касаются кашля, мокроты, дискомфорта в груди, вопросы второго раздела — одышки, вопросы третьего раздела — общих симптомов. Общая сумма баллов, полученная в ходе ответов на вопросы, колеблется от 0 до 100. Фиксация начала обострения с помощью опросника EXACT-PRO соответствует увеличению суммы баллов на 9 пунктов на протяжении 3 дней по сравнению с исходным базовым уровнем (в течение не менее 7 дней) или увеличению суммы баллов на 12 пунктов от исходного на протяжении 2 дней. Начало восстановительного периода после обострения ХОБЛ — первый день устойчивого улучшения (снижение суммы баллов на ≥ 9 пунктов от максимального значения при обострении от 1 до 14 дней).

Опросник EXACT-PRO для диагностики и мониторинга обострений ХОБЛ является многокомпонентным, но требует ежедневного заполнения электронного дневника пациентом, что в реальной клинической практике российского здравоохранения трудно выполнимо.

Опросник SCOPEX (A score to predict short-term (6-month) risk of COPD exacerbations) включает в себя легко идентифицируемые для пациента клинические характеристики. На основании анализа данных трех исследований, изучавших эффективность трех схем терапии (плацебо, будесонид/формотерол или формотерол) у 3 141 пациента с ХОБЛ от среднетяжелой до крайне тяжелой степени тяжести и частыми обострениями в предшествующем году,

Опросник (вопросник) BCSS

Вопросы	Ответы
1. Насколько трудным было Ваше дыхание сегодня?	0 — нет: никаких проблем; 1 — легкие нарушения: заметно во время выраженной нагрузки (например, бег); 2 — умеренные нарушения: во время легкой нагрузки (например, уборка постели); 3 — значительные нарушения: во время умывания и одевания; 4 — тяжелые нарушения: почти постоянные, присутствовали даже в покое
2. Как Вы оцениваете свой кашель сегодня?	0 — нет: никаких проблем; 1 — редкий: отдельные эпизоды; 2 — эпизодический: реже, чем один раз в час; 3 — частый: один раз в час и чаще; 4 — почти постоянный: нет временных промежутков, свободных от кашля
3. Насколько выраженными были Ваши проблемы с мокротой сегодня?	0 — нет: никаких проблем; 1 — легкие нарушения: редко вызывали проблемы; 2 — средние нарушения: заметные проблемы; 3 — значительные нарушения: вызывали значительные проблемы; 4 — тяжелые нарушения: почти постоянные проблемы
Сумма баллов	

были установлены предикторы обострений ХОБЛ в течение последующих 6 мес [9].

Шкала SCOPEX предоставляет клиницистам возможность индивидуального подхода к определению 6-месячного риска обострения ХОБЛ у пациентов, имевших в анамнезе частые обострения. Кроме того, авторы представленной шкалы разработали онлайн-калькулятор для самостоятельного использования пациентами, чтобы таким образом до контакта с врачом определять насколько высоким является риск обострения ХОБЛ. Такой подход может повысить эффективность ранней диагностики обострений ХОБЛ и в более короткие сроки реагировать на необходимость изменения терапии. Однако, чтобы определить значимость шкалы SCOPEX для прогнозирования риска обострений ХОБЛ в реальной клинической практике, необходимы наблюдательные исследования [9].

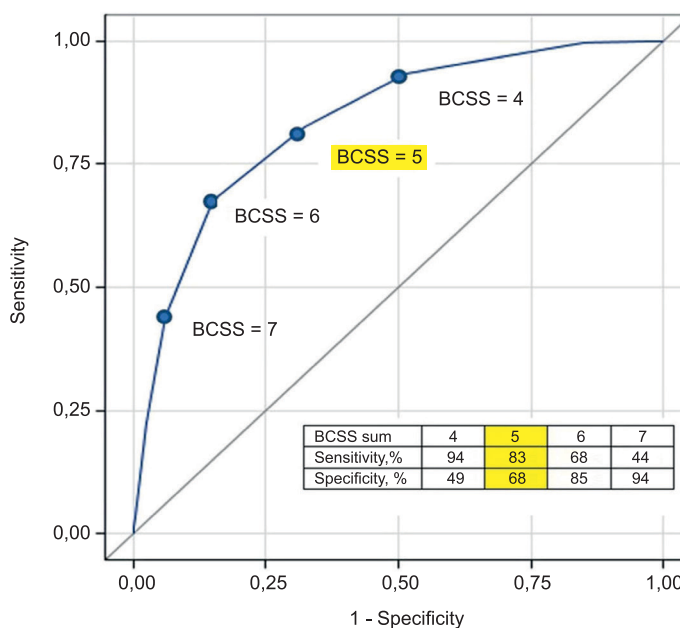
Шкала одышки, кашля и мокроты (BCSS, Breathlessness Cough Sputum Scale) предложена как простой инструмент-опросник для раннего выявления обострений ХОБЛ. В нем содержится три вопроса, характеризующие интенсивность одышки, кашля, мокроты по 5-балльной шкале Лайкерта, суммарный результат определяется в диапазоне от 0 до 12 (таблица) [10]. Опросник BCSS позволяет пациенту и врачу количественно оценивать вариабельность симптомов, связанных с началом и пиком обострения ХОБЛ, в режиме реального времени и определять эффективность терапии обострения ХОБЛ [11, 13].

Чувствительность и специфичность опросника BCSS была изучена на основании наблюдения 168 пациентов с ХОБЛ на протяжении 15 мес. 68% больных имели тяжелую и крайне тяжелую степень тяжести ХОБЛ, 75% пациентов были старше 65 лет, 65% участников отметили одно обострение за период наблюдения, 30% — 2 обострения, а 5% пациентов сообщили о 3 обострениях [11].

Опросник BCSS показал тесную связь с риском обострения. Отношение шансов

(ОШ) составило 2,80 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,27—3,45], что предполагает повышение риска обострения ХОБЛ на 180% при увеличении суммы баллов по опроснику BCSS на каждый последующий балл. По результатам анализа ROC-кривой (ROC curve, Receiver Operating Characteristic curve) было установлено, что общая сумма баллов, соответствующая 5, является наилучшим пороговым значением для идентификации обострения ХОБЛ (чувствительность — 83%, специфичность — 68% (рисунк)).

Опросник BCSS также позволяет проводить оценку эффективности терапии обострений ХОБЛ. По результатам объединенного анализа трех РКИ ($n=3643$) установлено, что уменьшение среднего общего балла по вопроснику BCSS на 1 и более на фоне терапии обострения ХОБЛ соответствует значительному снижению тяжести симптомов, уменьшение значения BCSS в пределах 0,6 интерпретируется как умеренное улучшение, а уменьшение суммы



ROC-анализ — прогностическая ценность BCSS для оценки обострений ХОБЛ [11]

баллов до 0,3 — как незначительное уменьшение интенсивности симптомов.

Следует отметить, что в настоящее время опросники, позволяющие регистрировать и прогнозировать обострения ХОБЛ, в основном используются в РКИ. Наиболее подходящим для амбулаторной практики следует считать опросник BCSS — самый простой, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления обострений ХОБЛ, с отсутствием необходимости ежедневного применения и возможностью самостоятельного использования пациентом.

Обоснование и проект опросника для ретроспективного выявления обострений ХОБЛ. Начиная с 2011 г. оценка тяжести течения ХОБЛ, прогноз заболевания и подходы к фармакотерапии стабильного периода в соответствии с рекомендациями экспертов Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) определялись комплексной оценкой тяжести обструктивных нарушений, выраженности клинической симптоматики и частотой обострений за прошедший год. Результаты международных рандомизированных клинических исследований определили изменения данного подхода, и в последней редакции GOLD (2017) исследование вентиляционной функции легких было отделено от клинических характеристик, оставшись связанным с первичной диагностикой и определением прогноза ХОБЛ. При этом выраженность симптомов заболевания и частота обострений за год сохранили свои позиции в распределении пациентов по группам А, В, С, D, а значит, и для алгоритма фармакотерапии пациентов [1].

В объективизации симптомов заболевания (в первую очередь, одышки и кашля) на сегодняшний день достигнута определенная ясность. Разработаны, прошли клиническую апробацию и показали свою валидность такие инструменты, как оценочный тест по ХОБЛ (CAT, COPD Assessment Test) и модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета (mMRC, modified British Medical Research Council) [14, 15].

К большому сожалению, по отношению к оценке частоты обострений ХОБЛ такого оптимизма нет. В первую очередь, это связано с тем, что оценка фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями целиком основывается на оценке ретроспективной информации, получаемой от пациента. С учетом того, что пациенты с ХОБЛ — в основном лица старшего возраста, при тяжелых клинических формах заболевания испытывающие хроническую гипоксию, в том числе и головного мозга, часто имеющие сопутствующую кардиоваскулярную патологию, тревожные расстройства и депрессии, неудивительно и совершенно различное восприятие ими обострений ХОБЛ и неадекватность самооценки своего состояния [16]. Поскольку только значимое ухудшение самочувствия, с точки зрения пациента, при изменении его состояния является реальным поводом для обращения к врачу, закономерно, что примерно половина обострений выпадает из поля

зрения медработников [17]. Это ведет к гиподиагностике фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и к неверному выбору, в первую очередь, стартовой фармакотерапии. Тем самым сохраняется угроза последующих обострений и риск увеличения смертности пациентов.

Одной из попыток подхода к решению этой проблемы является возможность систематизации косвенных признаков фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями. В объективной форме выявление таких признаков может быть структурировано в виде перечня вопросов, входящих в традиционный сбор анамнеза у пациента с ХОБЛ. Одновременно это должны быть вопросы, положительные ответы на которые позволяют предположить наличие у пациента в течение последнего года несообщенных обострений. При этом следует выделить вопросы, позволяющие с большей уверенностью предполагать такие обострения. В первую очередь, речь идет о вопросах относительно изменений фармакотерапии пациента именно в связи с ухудшением течения ХОБЛ: прием системных глюкокортикостероидов (СГКС) и антибактериальной терапии (АБТ), парентеральных теофиллинов, увеличение объемов противовоспалительной и бронхолитической терапии, использование небулайзера как средства доставки препаратов, дополнительное подключение/изменение привычных режимов домашней кислородотерапии. Также следует понимать, что противогриппозная и пневмококковая вакцинация, регулярный прием препаратов, рекомендованных пациенту при стабильном течении ХОБЛ [в первую очередь, длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), рофлумиласта, а в ряде случаев и комбинаций, включающих ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)], могут уменьшать вероятность обострений. Приверженность к лечению пациента, а значит, и уменьшение вероятности развития обострений во многом будет определяться доступностью препаратов (льготные рецепты или покупка за свой счет).

Наличие у пациента в анамнезе частых острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), пневмоний, коморбидных заболеваний, в первую очередь кардиоваскулярной патологии, перекреста астма-ХОБЛ, тяжелой одышки (2 и более балла по mMRC), низкого индекса массы тела (ИМТ), выраженных обструктивных нарушений [постбронходилатационные значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) менее 50% от должных величин при $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 0,7], пониженных значений пульсоксиметрии (SpO_2) в покое при дыхании комнатным воздухом (менее 92%) следует признать факторами, увеличивающими вероятность обострений. Оценка эозинофилии периферической крови/мокроты актуальна в свете последнего пересмотра роли ИГКС в терапии ХОБЛ стабильного периода. Наличие патологии верхних дыхательных путей (риниты, синуситы, фарингиты и ларингиты), прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) увеличивают вероятность кашля, не связанного с ХОБЛ. Предлагаемый ниже перечень вопросов не предполагает какой-либо балльной оценки ответов

и последующей валидации именно в связи с их традиционностью и принципиальной обязательностью при работе врача-пульмонолога с пациентом, имеющим ХОБЛ.

**РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ОПРОСНИК
(ВОПРОСНИК) ДЛЯ ПУЛЬМОНОЛОГОВ
по косвенному выявлению фенотипа
ХОБЛ с частыми обострениями
(по данным предыдущего года)
соответствующие ответы подчеркнуть**

Обострение ХОБЛ — это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии.

Частые обострения — более двух обострений в году или одно и более, потребовавшее госпитализации.

1. Повседневная бронхолитическая терапия вне обострений:

- Бронходилататоры короткого действия (наличие/отсутствие дней/недель без препаратов).
- ДДБД (бета-2-агонисты длительного действия, антихолинергики длительного действия, бета-2-агонисты длительного действия/антихолинергики длительного действия) (наличие/отсутствие дней/недель без препаратов).
- Смена бронходилататоров, вынужденная ухудшением состояния.

2. Доступность препаратов для повседневной практики:

- Бесплатные рецепты.
- Покупает.
- Бесплатные рецепты+докупает.

3. Получал ли в течение года (если «ДА», то количество эпизодов):

- Небулизация ИГКС (___).
- СГКС (___).
- Кислородотерапию в связи с ухудшением состояния (___).
- Парентеральные теофиллины (___).
- АБТ в связи с ХОБЛ (___).

4. Сопутствующие актуальные сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма/проводимости), НЕТ, ДА, то:

- регулярный прием бета-блокаторов, иАПФ, другое;
- нет регулярного приема препаратов.

5. Сопутствующие актуальные хронические заболевания верхних дыхательных путей (риносинусит, фарингит, ларингит), НЕТ, ДА.

6. Кашель:

- ежедневный, НЕТ, ДА;
- продуктивный, НЕТ, ДА.

7. Оцените одышку по шкале mMRC (см. шкалу mMRC).

Шкала mMRC

0 — я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке.

1 — я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму.

2 — из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе.

3 — я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности.

4 — у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь.

8. Оцените на момент осмотра:

- Посттронхотилатационный ОФВ₁, % от д.в.

- ИМТ, кг/м² _____
- SpO₂ (в покое при комнатном воздухе) _____
- Эозинофилия:
 - крови $\geq 3\%$ (300 клеток в мкл); $< 3\%$ (300 клеток в мкл);
 - мокроты $\geq 3\% < 3\%$.

В клинических исследованиях при отборе пациентов в когорту участников с частыми обострениями ХОБЛ используются достаточно простые и понятные для пациентов вопросы, уточняющие частоту курсов антибиотикотерапии или терапии глюкокортикостероидами, госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ, подсчет которых незатруднителен. Как альтернативный вариант инструмента, позволяющего ретроспективно диагностировать обострения ХОБЛ с использованием подобных вопросов, можно представить следующий опросник (вопросник):

Варианты вопросов для ретроспективного выявления обострений ХОБЛ за последние 12 месяцев:

1. Сколько у Вас было госпитализаций, связанных или сопровождавшихся обострением ХОБЛ, за последние 12 месяцев?

2. Если не было госпитализаций, то сколько у Вас было амбулаторных курсов лечения антибиотиками в связи с усилением кашля, ухудшением выделения или увеличением/изменением цвета мокроты или повышением температуры (не учитывать курсы приема антибиотиков с первых дней ОРВИ)?

3. Были ли у Вас эпизоды затяжной простуды более 10 дней? Сколько раз за 12 месяцев?

4. Если не было госпитализаций, то сколько было амбулаторных курсов приема системных глюкокортикостероидов в связи с обострением ХОБЛ?

5. Если не было госпитализаций, то сколько было амбулаторных курсов небулайзерной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и/или бронхолитиками в связи с обострением ХОБЛ и не связанных с кратковременным повышением физической активности (работа на даче и пр.)?

6. Сколько было у Вас случаев, когда Вам приходилось увеличивать ингаляции короткодействующими бронхолитиками (облегчающими препаратами) 2 дня подряд или более в связи с обострением ХОБЛ, но не в связи с увеличением физической активности?

Всего госпитализаций _____
Обострений без госпитализаций _____

Материалы для пациента с целью самостоятельного выявления обострения ХОБЛ

Одной из причин недостаточного сообщения об обострениях ХОБЛ является то, что пациенты во многих случаях плохо понимают сам термин «обострение». Так, в исследовании 2006 г., проведенном в странах Европы с участием 125 пациентов с ХОБЛ, было показано, что термин «обострение» для описания своего состояния использовали только 1,6% ($n=2$), в то время как значительная часть пациентов применяли иные термины: «криз» (16,0%; $n=20$), «приступ» (16,0%; $n=20$) [18]. В ряде случаев пациенты характеризовали свое состояние по наиболее беспокоящему их симптому — например, одышке или затруднению дыхания (18,0%; $n=22$), инфекции легких или простуде (16,0%), слабости, усталости (3,0%; $n=4$).

В другом исследовании с участием 44 пациентов с ХОБЛ, перенесших обострение в течение последнего года, они отмечали у себя появление при обострении «видимых» признаков — усиление кашля и изменение характера мокроты, снижение уровня физической активности и «невидимых» субъективных симптомов обострения, к которым они относили неприятные ощущения в области грудной клетки, недостаток энергии, а также общая оценка своего состояния как обострения, основанная на собственном опыте, связанном с обострениями, перенесенными в прошлом [18].

Интерес представляют также данные наблюдательного исследования, проведенного в 14 странах Европы и направленного на изучение восприятия пациентами с ХОБЛ своей болезни и ее обострений [19]. Было показано, что побуждающими факторами для начала терапии обострений ХОБЛ почти у половины пациентов являются трудности с дыханием, в трети случаев — это отсутствие улучшения симптомов через день-два, когда назначенная терапия не помогает, в 25% случаев — настояния родственников пациента и т.д. Частью этого исследования являлось определение вариантов поведения пациентов в ответ на обострение ХОБЛ. Большая часть пациентов принимала решение обратиться к врачу (терапевту или пульмонологу); другие пациенты снижали свою ежедневную активность, принимали решение остаться в постели; примерно треть пациентов увеличивала объем принимаемой терапии.

В США и странах Европы разработаны и активно действуют специальные сайты для пациентов с ХОБЛ, на которых они могут получить подробную информацию о течении своего заболевания, найти описание признаков обострений, а также узнать о действиях, которые нужно предпринять в случае их появления. Так, например, на сайте <http://www.copdfoundation.org/What-is-COPD/Living-with-COPD/Staying-Healthy-and-Avoiding-Exacerbations.aspx> представлено подробное описание ранних симптомов обострения ХОБЛ: усиление хрипов, кашля и одышки, изменение количества и цвета мокроты, повышение температуры тела и др. [20].

На сайте <http://www.webmd.com/lung/10-signs-copd-exacerbation>, кроме детального описания таких симптомов обострения ХОБЛ, как усиление одышки и кашля, содержится также информация о возможности развития других симптомов: появление связанной с накоплением в организме углекислого газа (CO_2) головной боли ранним утром, снижение аппетита, нарушение сна, появление отеков на ногах и болей в животе [21]. Сайт для пациентов с ХОБЛ <http://www.healthline.com/health/copd/exacerbation-symptoms-and-warning-signs#see-a-doctor3> обращает внимание больных, страдающих ХОБЛ, на симптомы, возникновение которых требует обращения за неотложной медицинской помощью — заторможенность, сильная головная боль, трудности при ходьбе на короткие расстояния, значительное затруднение дыхания [22].

Американская ассоциация легких разработала и рекомендует использовать такой материал, как план действий для пациентов с ХОБЛ (<http://www.lung.org/assets/documents/copd/copd-action-plan.pdf>) [23]. В его основу положен принцип «светофора», где в соответствии с текущим состоянием пациента (выраженность симптомов, уровень его физической активности, эффективность терапии и др.) выделяются три «зоны»: «зеленая», «желтая» и «красная». Важной отличительной особенностью этого материала является описание действий, которые рекомендуется предпринять пациенту при нахождении в той или иной «зоне».

По данным Кохрейновского обзора 2016 г., больные ХОБЛ, с которыми был согласован план действий, реже обращались за неотложной помощью и госпитализировались по поводу обострений ХОБЛ за прошедший год; из каждых 19 пациентов с планом действий 1 больной не будет госпитализирован по причине обострения ХОБЛ ($\text{NNT}=19:1$). Кроме того, наличие у пациента с ХОБЛ плана действий снижает затраты, связанные с госпитализациями пациентов по поводу обострений, а также с увеличением числа курсов терапии антибиотиками (в среднем на 2 курса в год) и стероидами (в среднем на 1 курс в год) [24].

Разработка и внедрение в клиническую практику материала для пациента (памятка) по обострениям ХОБЛ представляется важным шагом на пути повышения качества диагностики обострений ХОБЛ. Представленный вариант памятки для пациентов содержит в себе короткое определение ХОБЛ и обострения болезни, описание симптомов обострения, а также побуждение пациента обратиться к врачу при появлении симптомов обострения.

Заключение. Таким образом, анализ литературы показал, что выявление обострений ХОБЛ является актуальной проблемой медицинской науки и практического здравоохранения. Представленные проекты опросников для врачей и памятки для пациентов могут стать первым шагом для подбора и создания алгоритмов и национальных наборов опросников-инструментов, валидизированных в России.

«Продли себе жизнь — сообщи об обострении врачу!»

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

Важно знать, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это заболевание, при котором наблюдается устойчивое затруднение прохождения воздуха по дыхательным путям.

Обострение ХОБЛ — это внезапное и серьезное ухудшение симптомов ХОБЛ, требующее изменения терапии.

Обострения ХОБЛ приводят к ухудшению течения заболевания и являются основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ.

Вам поможет распознать **обострение ХОБЛ** появление следующих симптомов:

- ощущение одышки нарастает, Вы заметили, что появилась одышка в покое или при меньшей, чем обычно, физической активности, возникла необходимость сидеть из-за ухудшения дыхания и Вы не можете лежать;
- кашель стал чаще, чем обычно, беспокоит Вас или стал более изнуряющим;
- Вы отметили увеличение объема мокроты, изменение цвета мокроты до желтого или зеленого или почувствовали затрудненное отхождение мокроты.

Если Вы почувствовали усиление одышки, изменение характера кашля, увеличение объема и/или изменение цвета мокроты или ее задержку, и эти изменения выходят за рамки обычных повседневных колебаний, **ВАМ НЕОБХОДИМО ОБРАТИТЬСЯ К ВРАЧУ!**

Обострение ХОБЛ может быть вызвано как вирусной и бактериальной инфекцией, так и усилением воздействия раздражающих веществ окружающей среды.

Оборотная сторона памятки дополнена календарем на 12 месяцев года, в котором пациенту с ХОБЛ рекомендуется отметить те дни, в которые он испытывает симптомы обострения, а также разделами, куда врач может занести рекомендации как по текущей базисной терапии, так и при развитии обострения.

Одышка, кашель, мокрота — отметить дни ухудшений в календаре:

январь							февраль							март						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4				1	2	3	4
8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11	5	6	7	8	9	10	11
15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18	12	13	14	15	16	17	18
22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25	19	20	21	22	23	24	25
29	30	31					26	27	28					26	27	28	29	30	31	

апрель							май							июнь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
						1		1	2	3	4	5	6					1	2	3
2	3	4	5	6	7	8	7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10
9	10	11	12	13	14	15	14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17
16	17	18	19	20	21	22	21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24
23	24	25	26	27	28	29	28	29	30	31				25	26	27	28	29	30	
30																				

июль							август							сентябрь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
						1			1	2	3	4	5						1	2
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8	9
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	10	11	12	13	14	15	16
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	17	18	19	20	21	22	23
23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30	31			24	25	26	27	28	29	30
30	31																			

октябрь							ноябрь							декабрь						
пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4						1	2
8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11	3	4	5	6	7	8	9
15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18	10	11	12	13	14	15	16
22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25	17	18	19	20	21	22	23
29	30	31					26	27	28	29	30			24	25	26	27	28	29	30
														31						

План действий при обострении ХОБЛ _____

Ежедневная базисная терапия _____

Прозрачность исследования. Совет экспертов спонсировался компанией AstraZeneca. Авторы несут полную ответственность за предоставленную окончательную версию рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). — Updated, 2017. — 123 p. — URL: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>
2. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / T.M. Wilkinson, G.C. Donaldson, J.R. Hurst [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169. — P.1298—1303.
3. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns / A. Agusti [et al.] // *J. COPD F.* — 2014. — Vol. 1(2). — P.166—184.
4. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению / В.В. Архипов, Д.Е. Архипова, Е.Ю. Стукалина, А.А. Лазарев // *Практическая пульмонология.* — 2016. — № 3. — С.20—25.
5. Овакимян, К.В. Роль опросников для выявления респираторных симптомов в ранней диагностике хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / К.В. Овакимян, О.Ю. Кузнецова, М.А. Похазникова // *Российский семейный врач.* — 2013. — Т. 2(17). — С.10—17.
6. Draft qualification opinion of qualification of exacerbations 5 of chronic pulmonary disease tool (EXACT), and EXACT-6 respiratory symptoms measure (E-RS) for evaluating treatment outcomes in clinical trials in COPD. 10 April 2015. — ГКД: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185442.pdf
7. Steer, J. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / J. Steer, J. Gibson, S.C. Bourke // *Thorax.* — 2012. — Vol. 67. — P.970—976.
8. A clinical in-hospital prognostic score for acute exacerbations of COPD / N. Roche, J.-M. Chavillon, C. Maurer [et al.] // *Respiratory Research.* — 2014. — Vol. 15. — P.99—107.
9. A Score to Predict Short-Term Risk of COPD Exacerbations (SCOPEX) / B.J. Make, G. Eriksson, P.M. Calverley [et al.] // *Int. J. COPD.* — 2015. — Vol. 10. — P.201—209.
10. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation / N.K. Leidy, S.I. Rennard, J. Schmier [et al.] // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P.2182—2191.
11. DeVries, R. Validation of the breathlessness, cough and sputum scale to predict COPD exacerbation / R. DeVries, D. Kriebel, S. Sama // *Prim. Care Respir. Med.* — 2016. — Vol. 26. — P.160—183.
12. Development of the EXAcerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool (EXACT): A Patient-Reported Outcome (PRO) Measure / N.K. Leidy, T.K. Wilcox, P.W. Jones [et al.] // *Value in health.* — 2010. — Vol. 13(8). — P.965—975.
13. Use of the Breathlessness, Cough, and Sputum Scale (BCSS©) in Pulmonary Rehabilitation / L. Michele, M.L. McCarroll, R.J. Pohle-Krauza [et al.] // *Respir. Med.* J. — 2013. — Vol. 7. — P.1—5.

14. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W. Jones, G. Harding, P. Berry [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34(3). — P.648—654.
15. Fletcher, C.M. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score) / C.M. Fletcher // *BMJ.* — 1960. — Vol. 2. — P.1662.
16. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study / R. Kessler, E. Ståhl, C. Vogelmeier [et al.] // *Chest.* — 2006. — Vol. 130. — P.133—142.
17. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Seemungal, G.C. Donaldson, E.A. Paul [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157. — P.1418—1422.
18. Patients' experience of identifying and managing exacerbations in COPD: a qualitative study / V. Williams, M. Hardinge, S. Ryan, A. Farmer // *Primary Care Respiratory Medicine.* — 2014. — Vol. 24. — P.14062.
19. Chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations: patient insights from the global Hidden Depths of COPD survey / N. Barnes, P.M. Calverley, A. Kaplan, K.F. Rabe // *BMC Pulm. Med.* — 2013. — Vol. 13. — P.54.
20. COPD Foundation Inc. (US). Staying Healthy and Avoiding Exacerbations. — URL: <http://www.copdfoundation.org/What-is-COPD/Living-with-COPD/Staying-Healthy-and-Avoiding-Exacerbations.aspx>
21. Lung Disease & Respiratory Health. — URL: <http://www.webmd.com/lung/10-signs-copd-exacerbation>
22. COPD Exacerbations. — URL: <http://www.healthline.com/health/copd/exacerbation-symptoms-and-warning-signs#see-a-doctor3>
23. American Lung Association. My COPD Action Plan. — URL: <http://www.lung.org/assets/documents/copd/copd-action-plan.pdf>
24. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / M. Howcroft, E.H. Walters, R. Wood-Baker, J.A.E. Walters // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2016. — Issue 12. — CD005074. — DOI: 10.1002/14651858.CD005074.pub4

REFERENCES

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). 2017; 123 p. <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>
2. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1298—1303.
3. Agusti A et al. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns. *J COPD F.* 2014; 1 (2): 166-184.
4. Arhipov VV, Arhipova DE, Stukalina EJu, Lazarev AA. Chastota vstrechaemosti otdel'nykh fenotipov hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih v Rossijskoj Federacii, ih harakteristiki i podhody k lecheniju [Frequency of occurrence of individual phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, their characteristics and approaches to treatment]. *Prakticheskaja pul'monologija* [Practical pulmonology]. 2016; 3: 20-25.
5. Ovakimjan KV, Kuznecova OJu, Pohaznikova MA. Rol' oprosnikov dlja vyjavenija respiratornykh simptomov v rannej diagnostike hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih i bronhial'noj astmy [The role of questionnaires to identify respiratory symptoms in the early diagnosis

- of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma]. *Rossijskij semejnyj vrach [Russian family doctor]*. 2013; 2 (17): 10 -17.
6. Draft qualification opinion of qualification of exacerbations 5 of chronic pulmonary disease tool (EXACT), and EXACT-6 respiratory symptoms measure (E-RS) for evaluating treatment outcomes in clinical trials in COPD. 2015; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185442.pdf
 7. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67: 970–976.
 8. Roche N, Chavailleon J-M, Maurer C, Zureik M, Piquet J. A clinical in-hospital prognostic score for acute exacerbations of COPD. *Respiratory Research*. 2014; 15: 99-107.
 9. Make BJ, Eriksson G, Calverley PM, Jenkins CR, Postma DS, Peterson S, Östlund O, Anzueto A. A Score to Predict Short-Term Risk of COPD Exacerbations (SCOPEX). *Int J COPD*. 2015; 10: 201–209.
 10. Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest*. 2003; 124: 2182 — 2191.
 11. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Validation of the breathlessness, cough and sputum scale to predict COPD exacerbation. *Prim Care Respir Med*. 2016; 26: 160-183.
 12. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW et al. Development of the EXAcerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool (EXACT): A Patient-Reported Outcome (PRO) Measure. *Value in health; ISPOR*. 2010; 13 (8): 965-975.
 13. Michele L, McCarroll ML, Pohle-Krauzza R, Volsko TA, Martin JL, Krauzza ML. Use of the Breathlessness, Cough, and Sputum Scale (BCSS©) in Pulmonary Rehabilitation. *Respir Med J*. 2013; 7: 1-5.
 14. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34 (3): 648-654.
 15. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ*. 1960; 2: 1662.
 16. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl CG, Partridge MR. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest*. 2006; 130: 133–142.
 17. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998; 157: 1418-1422.
 18. Williams V, Hardinge M, Ryan S, Farmer A. Patients' experience of identifying and managing exacerbations in COPD: a qualitative study. *Primary Care Respiratory Medicine*. 2014; 24: 14062.
 19. Barnes N, Calverley PM, Kaplan A, Rabe KF. Chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations: patient insights from the global Hidden Depths of COPD survey. *BMC Pulm Med*. 2013; 13: 54.
 20. COPD Foundation Inc (US). Staying Healthy and Avoiding Exacerbations. <http://www.copdfoundation.org/What-is-COPD/Living-with-COPD/Staying-Healthy-and-Avoiding-Exacerbations.aspx>
 21. Lung Disease & Respiratory Health. <http://www.webmd.com/lung/10-signs-copd-exacerbation>
 22. COPD Exacerbations. <http://www.healthline.com/health/copd/exacerbation-symptoms-and-warning-signs#see-a-doctor3>
 23. American Lung Association. My COPD Action Plan. <http://www.lung.org/assets/documents/copd/copd-action-plan.pdf>
 24. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JAE. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 12: CD005074. DOI: 10.1002/14651858.CD005074.pub4.

Симбикорт® Турбухалер® – препарат первой линии терапии пациентов с тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ^{1,2}



**Жизнь становится лучше,
если правильные вещи вместе**



- Снижает частоту обострений у пациентов с ХОБЛ¹
- Улучшает переносимость физической нагрузки²
- Облегчает утренние симптомы³

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Simbikort Turbuhaler)⁴

Регистрационный номер: ЛСР-002623/07. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и β₂-адреностимуляторов короткого действия или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β₂-адреностимуляторами длительного действия), ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ1 < 50% от предположаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 12-ти лет. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма); грибовые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический субархальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (приём формотерола может вызвать удлинение QTс-интервала). Способ применения и дозы: Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта Турбухалера, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Бронхиальная астма. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 320/9 мг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт Турбухалер 320/9 мг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дозу следует снизить до наименьшей, на фоне которой сохраняется оптимальный контроль симптомов бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день, в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. ХОБЛ. Взрослые: 1 ингаляция Симбикорт Турбухалер 320/9 мг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта Турбухалера 320/9 мг/доза пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол выводятся главным образом почками, при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β₂-адреномиметиков нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение, симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 320/9 мг/доза, содержащий 60 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для дескантата, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Calverley et al. ERI 2003; 22(6):912-919. 2. Worth et al. Respir. Med. 2010; 104: 1450-1459. 3. Partridge M. R. et al. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009; 3: 147-157. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение ЛСР-002623/07 от 07.09.2007 г.

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM_838 501 011_21/07/2015

AstraZeneca

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 10, выпуск 5, 2017

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 23.10.2017. Усл.печ.л. 10,46. Тираж 3000 экз. Заказ 17-164

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 10, issue 5, 2017

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer — *C.F. Safarova*. Technical editing — *Ju.R. Valiakmetova*.
Page make-up — *Ju.R. Valiakmetova*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication 23.10.2017. Conventional printer's sheet 10,46.
Circulation — 3000 copies. Order 17-164

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC,
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125