

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 = 0,516

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

Языки русский и английский

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

Адрес редакции:

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

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vsknjjournal.org>; www.kgmu.kcn.ru;
www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vsknjjournal>

Отдел договоров и рекламы

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

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

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

Международный отдел

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

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

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2020
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2020

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
Том 13, выпуск 3 2020

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багаевич, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 14**

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 20**
Галевич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог Приволжского федерального округа (Казань, **Россия**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 30**
Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, **Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 19; H-index (SCOPUS) = 21**
Марио Каззола, почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (Рим, **Италия**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 43; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51**

Ответственный секретарь

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

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, **Россия**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 31**
Амиров Наиль Хабидулович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirovni@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 10**
Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, **Россия**), e-mail: apkiyasov@ksu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 14**
Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, **Россия**), e-mail: maleev@pccr.ru; ORCID org/0000-0002-8508-4367; РИНЦ; SPIN-код: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (РИНЦ) = 25**

- Менделевич Владимир Давыдович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 33; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 9**
- Синопальников Александр Игоревич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 28**
- Созинов Алексей Станиславович**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 10**
- Угрюмов Михаил Вениаминович**, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, **Россия**), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PИИЦ: 4570-6612; **H-index (PИИЦ, RSCI) = 26**
- Фассахов Рустем Салахович**, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index (RSCI) = 15**
- Хабриев Рамил Усманович**, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index (RSCI) = 22**
- Хасанов Рустем Шамильевич**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: kasma.rf@tatar.ru; **H-index (RSCI) = 12; H-index (SCOPUS) = 15**

Иностранные члены редколлегии

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

Редакционный совет

- Анисимов Андрей Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index (RSCI) = 12**
- Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index (RSCI) = 12**
- Жестков Александр Викторович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (Самара, **Россия**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; PИИЦ SPIN-код: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 18**
- Жиляев Евгений Валерьевич**, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index (RSCI) = 7**
- Загидуллин Шамиль Зарифович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, **Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index (RSCI) = 13**
- Клюшкин Иван Владимирович**, докт. мед. наук, проф. кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: hirurgivan@rambler.ru; RSCI Author ID: 344504; **H-index (RSCI) = 6**
- Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index (RSCI) = 12**
- Миллер Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, **Россия**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index (RSCI) = 8**
- Сафина Асия Ильдусовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index (RSCI) = 9**
- Сигитова Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index (RSCI) = 8**

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 2018 = 0,516

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 № ФЦ 77-41624 of 11.08.2010
Reregistered 26.04.2013
Certificate ПИ № ФЦ 77-53842

The languages: russian and english

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

Editorial office and publishers address:

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

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

Available on the websites:

web: <http://www.vskmjournal.org>;
www.kgmu.kcn.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjournal>

Marketing department

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

Computer support and web version:

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

International department

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

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

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2020
© Kazan SMU, 2020

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 13, issue 3 2020

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of policlinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 14**

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 19**

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 Privoljsky Federal District (Kazan, **Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 30**

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (PIHL) = 20**; **H-index (SCOPUS) = 21**

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, **Italy**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 43**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51**

Responsible Secretary

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

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, **Russia**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 31**

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

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, **Russia**), e-mail: apkiyasov@ksu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 14**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moscow, **Russia**), e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID org/0000-0002-8508-4367; ПИHL; SPIN-код: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (PIHL, RSCI) = 25**

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

- Sinopalnikov Alexander I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, **Russia**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (RSCI) = **28**
- Sozinov Alexey S.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index** (RSCI) = **10**
- Ugrumov Mikhail V.**, D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (Moscow, **Russia**), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN ПИИЛ: 4570-6612; **H-index** (ПИИЛ, RSCI) = **26**
- Fassakhov Rustem S.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **15**
- Khabriev Ramil U.**, D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (Moscow, **Russia**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **22**
- Khasanov Rustem Sh.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), e-mail: kasma.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **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; **H-index** (SCOPUS) = **7**
- Brimkulov Nurlan N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (Bishkek, **Kyrgyzstan**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **5**
- Gilbert Massard**, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (Strasbourg, **France**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = **31**
- Karl-Dieter Heller**, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (Braunschweig, **Germany**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = **16**
- Majid Sadigh**, Prof., University of Vermont (Burlington), Danbury Hospital (Burlington, Connecticut, **USA**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**
- Melih Elcin**, Assoc. Prof., M.D., MSc. Head, Department of Medical Education & Informatics (Hacettepe, **Turkey**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
- Nazyrov Feruz G.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (Tashkent, **Uzbekistan**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **11**
- Tilly Tansey**, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (London E1 4NS, **UK**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**
- František Vyskocil**, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (Prague, **the Czech Republic**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Editorial Council

- Anisimov Andrey Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – Branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **12**
- Anokhin Vladimir A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (ПИИЛ) = **12**
- Zhestkov Alexander V.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), e-mail: Avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCORPUS Author ID: 25935582600, ПИИЛ SPIN-code: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **18**
- Zhilyayev Evgeniy V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (Moscow, **Russia**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **7**
- Zagidullin Shamil Z.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (Ufa, **Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **13**
- Klyushkin Ivan V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of general surgery of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), State Honoree of TR in Science and Technics, e-mail: hirurgivan@rambler.ru; RSCI Author ID: 344504; **H-index** (RSCI) = **6**
- Mayanskaya Svetlana D.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **12**
- Miller Olga N.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **8**
- Safina Asiya I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **9**
- Sigitova Olga N.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **8**

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.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ранние осложнения после гастрэктомии с односторонним эзофагоэнтероанастомозом.

Ахметзянов Ф. Ш. (Россия, Казань),
Гайнаншин Р. Р. (Россия, Казань),
Ахметзянова Ф. Ф. (Россия, Казань),
Зубкова А. Р. (Россия, Казань),
Балтаева Д. А. (Россия, Казань),
Кхан А. М. (Россия, Казань) 7

Изучение связи хронизации постинфекционного гломерулонефрита с активностью моноцитов периферической крови.

Кудряшов С. И. (Россия, Чебоксары),
Карзакова Л. М. (Россия, Чебоксары),
Журавлева Н. В. (Россия, Чебоксары),
Ухтерова Н. Д. (Россия, Чебоксары) 14

Гиперсенситивный пневмонит, сочетающийся с ишемической болезнью сердца: клинические, рентгенологические, функциональные особенности.

Медведев А. В. (Россия, Москва),
Абубикиров А. Ф. (Россия, Москва),
Зайцева А. С. (Россия, Москва),
Мазаева Л. А. (Россия, Москва),
Макарьянц Н. Н. (Россия, Москва),
Шмелёв Е. И. (Россия, Москва),
Шмелёва Н. М. (Россия, Москва) 19

Комплексный анализ хирургических методов профилактики тромбоэмболии легочной артерии.

Федоров С. А. (Россия, Нижний Новгород),
Медведев А. П. (Россия, Нижний Новгород),
Максимов А. Л. (Россия, Нижний Новгород),
Абдульянов И. В. (Россия, Нижний Новгород),
Журко С. А. (Россия, Нижний Новгород),
Целоусова Л. М. (Россия, Нижний Новгород),
Трофимов Н. А. (Россия, Чебоксары),
Миронов Е. А. (Россия, Нижний Новгород) 28

Опыт применения комбинированного бронходилататора (олодатерол/тиотропий-респимат) у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

Ханин А. Л. (Россия, Новокузнецк),
Кравец С. Л. (Россия, Прокопьевск) 35

ОБЗОРЫ

Возможности скintiграфии миокарда и коронароангиографии в диагностике поражений коронарных артерий при безболевогой ишемии миокарда.

Абдрахманова А. И. (Россия, Казань),
Цибулькин Н. А. (Россия, Казань),
Амиров Н. Б. (Россия, Казань) 41

Значимость кардиореабилитации в сочетании с психокоррекцией для пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Житкова Р. Ш. (Россия, Казань),
Халиуллина Д. Р. (Россия, Казань),
Ахметшина Л. А. (Россия, Казань),
Шарипова Р. Р. (Россия, Казань) 47

Современные антисептические средства в обработке операционного поля.

Морозов А. М. (Россия, Тверь),
Сергеев А. Н. (Россия, Тверь),
Кадыков В. А. (Россия, Тверь),
Аскеров Э. М. (Россия, Тверь),
Жуков С. В. (Россия, Тверь),
Пельтихина О. В. (Россия, Тверь),
Пичугова А. Н. (Россия, Тверь) 51

Ингаляционные глюкокортикостероиды и хроническая обструктивная болезнь легких: пересмотр концепции.

Хамитов Р. Ф. (Россия, Казань),
Визель А. А. (Россия, Казань),
Жестков А. В. (Россия, Самара),
Богданова Ю. В. (Россия, Самара),
Галушина И. А. (Россия, Ульяновск),
Зверева Е. В. (Россия, Киров),
Зулкарнеев Р. Х. (Россия, Уфа),
Кулбаисов А. М. (Россия, Оренбург),
Мишланов В. Ю. (Россия, Пермь),
Павлов П. И. (Россия, Чебоксары),
Сушенцов В. Г. (Россия, Йошкар-Ола),
Стародубцева О. И. (Россия, Ижевск),
Стешенко Р. Н. (Россия, Саратов),
Федотов В. Д. (Россия, Нижний Новгород) 58

Радиационно-индуцированные поражения легких. Современное состояние проблемы.

Шаймуратов Р. И. (Россия, Казань) 63

Основные элементы электронной информационной системы здравоохранения в Российской Федерации

(обзор и анализ научных публикаций).

Шубин И. В. (Россия, Красноярск),
Мишланов В. Ю. (Россия, Пермь) 74

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Причины развития неудовлетворительных результатов в ургентной хирургии.

Красильников Д. М. (Россия, Казань),
Миргасимова Дж. М. (Россия, Казань),
Абдульянов А. В. (Россия, Казань),
Зефилов Р. А. (Россия, Казань),
Захарова А. В. (Россия, Казань),
Семенова И. И. (Россия, Казань) 81

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Влияние операций большой травматичности на когнитивные функции у крыс.

Шарипова В. Х. (Узбекистан, Ташкент),
Валиханов А. А. (Узбекистан, Ташкент),
Алимов А. Х. (Узбекистан, Ташкент),
Абдуллаев Ж. Г. (Узбекистан, Ташкент) 86

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Early complications of gastrectomy with single-row esophagoenteroanastomosis.

- Akhmetzyanov F.Sh.** (Russia, Kazan),
Gaynanshin R.R. (Russia, Kazan),
Akhmetzyanova F.F. (Russia, Kazan),
Zubkova A.R. (Russia, Kazan),
Baltaeva D.A. (Russia, Kazan),
Khan A.M. (Russia, Kazan) 7

Study of the relationship between the chronization of post-infection glomerulonephritis and peripheral blood monocyte activity.

- Kudryashov S.I.** (Russia, Cheboksary),
Karzakova L.M. (Russia, Cheboksary),
Zhuravleva N.V. (Russia, Cheboksary),
Ukhterova N.D. (Russia, Cheboksary) 15

Hyper-sensitivity pneumonia combined with coronary heart disease: clinical, radiological, and functional features.

- Medvedev A.V.** (Russia, Moscow),
Abubikirov A.F. (Russia, Moscow),
Zaitseva A.S. (Russia, Moscow),
Mazaeva L.A. (Russia, Moscow),
Makaryants N.N. (Russia, Moscow),
Shmelev E.I. (Russia, Moscow),
Shmeleva N.M. (Russia, Moscow) 20

Integrated analysis of surgical methods of pulmonary embolism prevention.

- Fedorov S.A.** (Russia, Nizhny Novgorod),
Medvedev A. P. (Russia, Nizhny Novgorod),
Maximov A.L. (Russia, Nizhny Novgorod),
Abdulyanov I.V. (Russia, Kazan),
Zhurko S.A. (Russia, Nizhny Novgorod),
Tselousova L.M. (Russia, Nizhny Novgorod),
Trofimov N.A. (Russia, Cheboksary),
Mironov E.A. (Russia, Nizhny Novgorod) 28

Experience of (olodaterol/tiotropium bromide-respimat) combination bronchodilator application in patients with respiratory tuberculosis combined with chronic obstructive pulmonary disease.

- Khanin A.L.** (Russia, Novokuznetsk),
Kravets S.L. (Russia, Prokop'evsk) 35

REVIEWS

Myocardial scintigraphy and coronary angiography capabilities in the diagnosis of coronary artery lesions in painless myocardial ischemia.

- Abdrakhmanova A.I.** (Russia, Kazan),
Tsibulkin N.A. (Russia, Kazan),
Amirov N.B. (Russia, Kazan) 41

The importance of cardio rehabilitation combined with psychological correction for post myocardial infarction patients.

- Zhitkova R.S.** (Russia, Kazan),
Khaliullina D.R. (Russia, Kazan),
Akhmetshina L.A. (Russia, Kazan),
Sharipova R.R. 47

Modern antiseptics in surgical area manipulation.

- Morozov A.M.** (Russia, Tver),
Sergeev A.N. (Russia, Tver),
Kadykov V.A. (Russia, Tver),
Askerov E.M. (Russia, Tver),
Zhukov S.V. (Russia, Tver),
Peltikhina O.V. (Russia, Tver),
Pichugova A.N. (Russia, Tver) 52

Inhaled glucocorticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the concept.

- Khamitov R.F.** (Russia, Kazan),
Vizel A.A. (Russia, Kazan),
Zhestkov A.V. (Russia, Samara),
Bogdanova Ju.V. (Russia, Samara),
Galushina I. A. (Russia, Ul'yanovsk),
Zvereva E.V. (Russia, Kirov),
Zulkarneev R.Kh. (Russia, Ufa),
Kulbaisov A.M. (Russia, Orenburg),
Mishlanov V. Yu. (Russia, Perm),
Pavlov P.I. (Russia, Cheboksary),
Sushentsov V.G. (Russia, Izhevsk),
Starodubtseva O.I. (Russia, Samara),
Steshenko R.N. (Russia, Saratov),
Fedotov V.D. (Russia, Nizhny Novgorod) 59

Radiation-induced lung injury. A review.

- Shaymuratov R. I.** (Russia, Kazan) 64

Key elements of electronic health information system in the Russian Federation

(review and analysis of research articles).

- Shubin I.V.** (Russia, Krasnogorsk),
Mishlanov V.Yu. (Russia, Perm) 74

PRACTICAL EXPERIENCE

Causes of unfavorable outcomes in emergency surgery.

- Krasilnikov D.M.** (Russia, Kazan),
Mirgasimova Dz.M. (Russia, Kazan),
Abdulyanov A.V. (Russia, Kazan),
Zefirov R.A. (Russia, Kazan),
Zakharova A.V. (Russia, Kazan),
Semenova I.I. (Russia, Kazan) 81

EXPERIMENTAL STUDIES – TO CLINICAL MEDICINE

The influence of major surgery on rat cognitive functions.

- Sharipova V.Kh.** (Uzbekistan, Tashkent),
Valikhanov A. A. (Uzbekistan, Tashkent),
Alimov A.Hk. (Uzbekistan, Tashkent),
Abdullaev J. G. (Uzbekistan, Tashkent) 86

РАННИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ С ОДНОРЯДНЫМ ЭЗОФАГОЭНТЕРОАНАСТОМОЗОМ

АХМЕТЗЯНОВ ФОАТ ШАЙХУТДИНОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-917-254-50-86, e-mail: akhmetzyanov@mail.ru
ГАЙНАНШИН РАМИЛЬ РИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9415-4251; аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-008-55-17, e-mail: gaynanshin90@gmail.com
АХМЕТЗЯНОВА ФАРИДА ФОАТОВНА, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
ЗУБКОВА АЛИНА РУСТАМОВНА, ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
БАЛТАЕВА ДИНАРА АНВАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2736-3939; аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
КХАН АМИРХАН МУХАММЕД, ORCID ID: 0000-0001-6614-5550; аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Реферат. «Золотым» стандартом лечения рака желудка является хирургический, а наиболее частым видом оперативного вмешательства – гастрэктомия с расширенной лимфодиссекцией D2. Гастрэктомия – наиболее сложная операция с технической точки зрения, так как кроме брюшной полости операционное поле включает в себя и средостение. В связи с этими обстоятельствами на ранних сроках после операции возникают серьезные осложнения, оказывающие вред здоровью или зачастую влекущие за собой смерть пациента. **Цель исследования** – проанализировать частоту и структуру ранних послеоперационных осложнений у пациентов с раком желудка, перенесших в лечебно-диагностическом корпусе № 2 Республиканского климатического онкологического диспансера МЗ РТ гастрэктомию с однорядным оригинальным эзофагоэнтероанастомозом, основанном на методике Гиляровича, по сравнению с данными литературы среди оперированных по аналогичной методике, но двухрядным анастомозом. **Материал и методы.** Ретроспективный анализ ранних послеоперационных осложнений у 127 пациентов, которым были выполнены операции гастроспленэктомии с расширенной лимфодиссекцией D2 с наложением эзофагоэнтероанастомоза однорядным швом по оригинальной методике, разработанной в нашей клинике на основе методики Гиляровича – Сигала. Больных в возрасте до 60 лет было 29 (22,8%) человек, старше 60 лет – 98 (77,2%). Средний возраст составил 63,8 года. Обращает на себя внимание, что больных в возрасте старше 70 лет было 61 (48,0%), старше 80 лет – 20 (15,7%). По классификации IJCC, седьмой редакции, по стадиям заболевания больные распределились следующим образом: 1-я стадия – 16 (12,6%) человек, 2-я стадия – 19 (15,0%), 3-я стадия – 70 (55,1%), 4-я стадия – 22 (17,3%). **Результаты и их обсуждение.** Ранние послеоперационные осложнения нами разделены на интраабдоминальные и экстраабдоминальные. В наших наблюдениях преобладали экстраабдоминальные осложнения. По сравнению с литературными данными частота интраабдоминальных осложнений была ниже в 2 раза и более, частота экстраабдоминальных осложнений в основном соответствовала общемировой статистике. **Выводы.** Результаты нашего исследования показывают важность выбора правильной техники наложения анастомоза. Способ, разработанный в нашей клинике, позволяет значительно снизить как количество осложнений, так и раннюю послеоперационную смертность. **Ключевые слова:** рак желудка, гастрэктомия, спленэктомия, лимфодиссекция, однорядный анастомоз, ранние послеоперационные осложнения.

Для ссылки: Ранние осложнения после гастрэктомии с однорядным эзофагоэнтероанастомозом / Ф.Ш. Ахметзянов, Р.Р. Гайнаншин, Ф.Ф. Ахметзянова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С. 7–14. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).7-14.

EARLY COMPLICATIONS OF GASTRECTOMY WITH SINGLE-ROW ESOPHAGOENTEROANASTOMOSIS

AKHMETZYANOV FOAT SH., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of oncology, radiation diagnostics and radiation therapy of Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-917-254-50-86, e-mail: akhmetzyanov@mail.ru
GAYNANSHIN RAMIL R., ORCID ID: 0000-0001-9415-4251; postgraduate student of the Department of oncology, radiation diagnostics and radiation therapy of Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-987-008-55-17, e-mail: gaynanshin90@gmail.com.
AKHMETZYANOVA FARIDA F., assistant of professor of the Department of oncology, radiation diagnostics and radiation therapy of Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerov str., 49

ZUBKOVA ALINA R., resident of the Department of oncology, radiation diagnostics and radiation therapy of Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerov str., 49

BALTAEVA DINARA A., ORCID ID: 0000-0003-2736-3939; postgraduate student of the Department of oncology, radiation diagnostics and radiation therapy of Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerov str., 49

KHAN AMIRKHAH M., ORCID ID: 0000-0001-6614-5550; postgraduate student of the Department of oncology, radiation diagnostics and radiation therapy of Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerov str., 49

Abstract. The gold standard in the treatment of gastric cancer is surgical, and the most common type of surgical intervention is gastrectomy with extended lymphodissection D2. Gastrectomy is the most difficult operation from the technical point of view, because besides the abdominal cavity, the surgical field includes mediastinum. Due to these circumstances, there are serious complications in the early post-operative period, which are harmful to health or often lead to the death of the patient. **Aim.** To analyze the frequency and structure of early postoperative complications in patients with gastric cancer who underwent gastrectomy in diagnostic and treatment unit № 2 at the Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the RT with a single-row original esophagoanastomosis based on Gilarovich's method, in comparison with the literature data, among those operated according to the similar method, but with a double-row anastomosis. **Material and methods.** Retrospective analysis of early postoperative complications in 127 patients who underwent gastrosplenectomy with enlarged D2 lymphodissection by single-row esophagoenteroanastomosis using an original technique developed in our clinic on the basis of Gilarovic-Sigal techniques. There were 29 patients under 60 years of age (22,8%) and 98 (77,2%) patients over 60. The mean age was 63,8 years. It should be noted that 61 (48,0%) were over 70 years old and 20 (15,7%) were over 80 years old. According to the 7th edition of the IUCS classification, the patients were distributed as follows: stage 1–16 (12,6%), stage 2–19 (15,0%), stage 3–70 (55,1%), stage 4–22 (17,3%) persons. **Results and discussion.** We divide early postoperative complications into intra- and extra-abdominal. Extraabdominal complications prevailed in our observations. In comparison with the literature data, the incidence of intra-abdominal complications was 2 and more times lower, while the incidence of extra-abdominal complications mainly corresponded to the global statistics. **Conclusions.** The results of our study show the importance of choosing the right technique for applying anastomosis. The method developed in our clinic allows to significantly reduce both the number of complications and early postoperative mortality.

Key words: gastric cancer, gastrectomy, splenectomy, lymphadenectomy, single-row anastomosis, early postoperative complications.

For reference: Akhmetzyanov FSh, Gainanshin RR, Akhmetzyanova FF, Zubkova AR, Baltaeva DA, Khan AM. Early complications of gastrectomy with single-row esophagoenteroanastomosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 7-14. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(2).7-14.

Актуальность. «Золотым» стандартом лечения рака желудка (РЖ) на любых стадиях заболевания является хирургический, а наиболее частым видом оперативного вмешательства – гастрэктомия с расширенной лимфодиссекцией D2. Гастрэктомия является наиболее сложной с технической точки зрения, так как кроме брюшной полости операционное поле включает в себя и средостение. При гастрэктомии отмечается высокая частота послеоперационных осложнений и высокие показатели летальности [1–6]. Одним из основных этапов операции считается восстановление целостности пищеварительного тракта, так как может повлечь за собой много осложнений при дефектах наложения анастомоза.

Было разработано большое количество методик наложения эзофагоэнтеноанастомоза, основанных на методике Гиляровича. При всех этих методиках применяются двухрядные швы, считается, что они более надежны. Некоторые авторы для большей надежности для дополнительной герметизации применяют даже фибриновые клеи и считают, что риск несостоятельности швов при этом значительно ниже [7, 8]. В нашей клинике применяется усовершенствованный нами вариант однорядного эзофагоэнтеноанастомоза по М.З. Сигалу, основанному на методике Гиляровича [9].

Ранние осложнения в послеоперационном периоде были разделены на две группы: интраабдоминальные и экстраабдоминальные. Приведем литературные данные об этих осложнениях.

Наиболее тяжелым и жизнеугрожающим из интраабдоминальных осложнений является несостоятельность швов эзофагоэнтеноанастомоза, летальность при которой, по данным разных авторов, доходит практически до 100% [10–12], а частота развития несостоятельности швов составляет от 5 до 25% [13, 14]. Среди причин развития несостоятельности швов эзофагоэнтеноанастомоза в литературе выделяют две наиболее значимых: первая, и, скорее всего, важнейшая – это техника наложения анастомоза, вторая – факторы, влияющие на биологические механизмы формирования анастомоза, так как часто у онкологических пациентов, по их мнению, имеются нарушения клеточного, гуморального состава внутренней среды, например, сниженный иммунитет, тяжелая анемия, белковая недостаточность, специфическая интоксикация продуктами жизнедеятельности опухоли и др. [15–17].

Следующим осложнением является острый панкреатит, частота которого, по данным большинства литературных источников, варьирует от 18 до 21% [18–20]. По мнению некоторых авторов, опасность острого панкреатита может быть недооценена и может привести к не менее грозному осложнению, чем несостоятельность швов эзофагоэнтеноанастомоза – панкреонекрозу в 20% случаев, летальность при этом достигает 80% [21, 22]. Для предупреждения данного осложнения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработан способ прецизионной обработки хвоста поджелудочной железы при операциях гастроспленэктомии, где при лигировании селезеночной

артерии конечные ветви нижнеполюсных артерий и вен селезенки сохраняются [24, 25]. Некоторые авторы указывают, что частота развития острого панкреатита сильно возрастает при комбинированных операциях, связанных с резекцией поджелудочной железы [26–30]. В некоторых литературных источниках указывают, что частично решить проблему панкреатита и панкреонекроза можно, используя соматостатины [31–33].

Из гнойно-септических осложнений в брюшной полости наиболее часто встречаются абсцессы, чаще подпеченочный или поддиафрагмальный, которые в случае прорыва перетекают в следующий вид осложнения – перитонит. К наиболее редким интраабдоминальным осложнениям относятся ранняя кишечная непроходимость вследствие пареза кишечника или спаечного процесса, эвентрация, внутрибрюшные кровотечения, скопление жидкости в брюшной полости [26–28].

Среди **экстраабдоминальных осложнений** на первом месте большинство авторов отмечают осложнения со стороны дыхательной системы – пневмонию и плеврит, при этом летальность от них низкая, в отличие от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбоэмболия легочной артерии, острая сердечно-сосудистая недостаточность, где она достигает более 50% [29, 34, 35]. Среди прочих осложнений также отмечаются нагноения послеоперационной раны, гипертермия, острая недостаточность мозгового кровообращения, желудочно-кишечные кровотечения, гепатит, тромбоз вен нижних конечностей.

Цель – проанализировать частоту и структуру ранних послеоперационных осложнений у пациентов с раком желудка, перенесших в ЛДК № 2 РКОД МЗ РТ гастрэктомию с однорядным оригинальным эзофагоеюноанастомозом, основанном на методике Гиляровича, по сравнению с данными литературы среди оперированных по аналогичной методике, но двухрядным анастомозом.

Материал и методы. В клинике, руководимой профессором Ф.Ш. Ахметзяновым, за 2015–2018 гг. в двух абдоминальных отделениях операции гастроспленэктомии выполнены у 127 пациентов. Больные в возрасте 30–39 лет – 2 (1,6%) пациента, 40–49 лет – 3 (2,4%), 50–59 лет – 24 (18,9%), 60–69 лет – 38 (29,8%), 70–79 лет – 40 (31,5%), 80–89 лет – 19 (15,0%), старше 90 лет – 1 (0,8%) пациент. Средний возраст составил 63,8 года. В возрасте старше 60 лет было 82 (64,6%) пациента, старше 70 лет – 60 (47,2%) пациентов, старше 80 лет – 20 (15,7%). Обращает на себя внимание, что высокий процент больных были в возрасте старше 70 лет.

По стадиям заболевания (UICC, 7-е издание) больные распределились следующим образом: 1-я стадия – 16 (12,6%) человек, 2-я стадия – 19 (15,0%), 3-я стадия – 70 (55,1%), 4-я стадия – 22 (17,3%).

Локализации опухоли в желудке мы определяли по сегментам [35] (рис. 1). Это связано с тем, что внеорганные сосуды желудка, разделяющие его сегменты, являются наиболее постоянными, что позволяет более точно определять локализацию опухоли даже в условиях деформации желудка по мере роста опухоли.

В табл. 1 представлено распределение больных по локализациям рака в желудке согласно нашей классификации.

Пищеводноеюнальные анастомозы накладывались по М.З. Сигалу в нашей модификации однорядным способом: по 4-му варианту – у 5 (3,9%) больных, по 5-му варианту – у 122 (96,1%). Приведем краткое описание операции. После лапаротомии и ревизии органов брюшной полости и установления операбельности, гастроспленэктомии с расширенной D2-лимфодиссекцией через сделанное отверстие в бессосудистой зоне брыжейки поперечно-ободочной кишки начальный отдел тощей кишки без натяжения в виде петли подводят к срезу

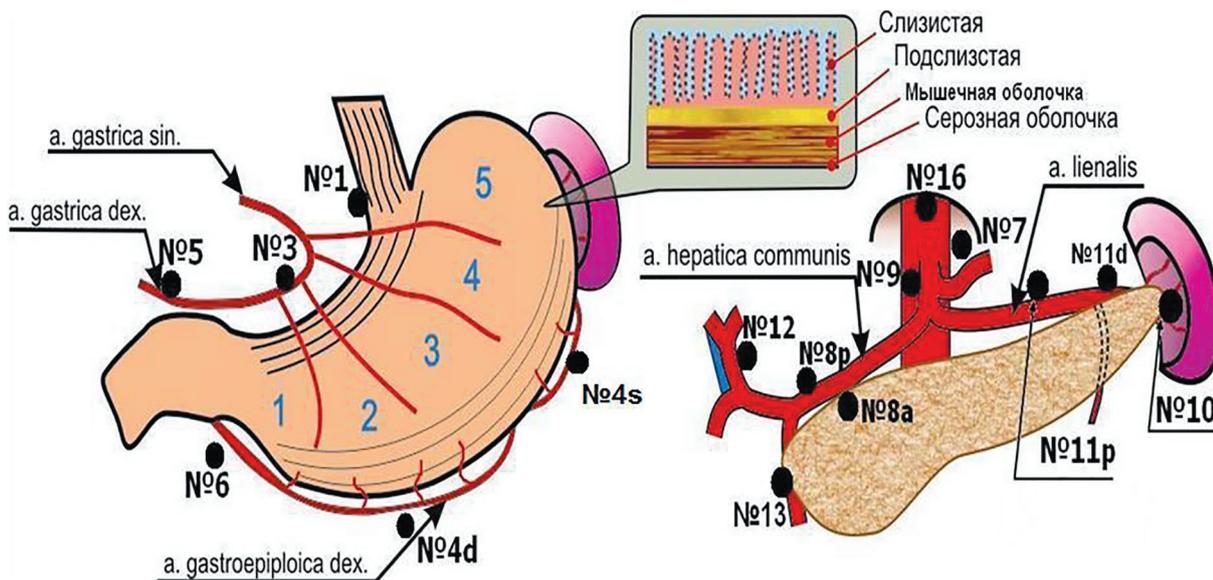


Рис. 1. Схема сегментов желудка и номера лимфоузлов

Таблица 1

Локализация рака в желудке

Поражения желудка	Сегменты	Число больных
Субтотальные дистальные	I-III	6
Ограниченные тела	III, III-IV, II-III	15
Центральные субтотальные	II-IV	31
Ограниченные проксимальные	IV, V, IV-V	44
Субтотальные проксимальные	III-V	11
Тотальные	I-V, II-V, I-IV	20
<i>Итого</i>		127

пищевода. После установления достаточности брыжейки тонкой кишки на участке 40 см от трыцефальной связки приводящую и отводящую петли кишечника по брыжеечному краю сшивают между собой на протяжении 10 см. Заднее ребро мобилизованного отрезка пищевода подшивают узловыми швами к подведенным к нему и сшитыми ранее между собой петлям. Его боковые стенки сшивают двумя рядами узловых швов: правую – с отводящей, левую – с приводящей петлями. На уровне среза пищевода электроножом рассекают стенки приводящей и отводящей петель и далее однорядными узловыми серозно-мышечными швами ушивают переднюю губу анастомоза [9].

Виды выполненных операций представлены в табл. 2.

Таблица 2

Объем и варианты выполненных операций

Виды операций	Число больных
Гастроспленэктомия	74
Гастроспленэктомия с дистальной субтотальной резекцией поджелудочной железы	26
с резекцией поперечно-ободочной кишки	3
с левосторонней гемиколэктомией	1
с резекцией печени	1
с холецистэктомией	1
с овариоэктомией	1
с резекцией мезоколон	1
с краевой резекцией прямой кишки	1
Гастроспленэктомия	27
с резекцией абдоминального отдела пищевода	11
с резекцией печени	2
с плоскостной резекцией поджелудочной железы	4
с резекцией брыжейки тонкой кишки	1
с резекцией поперечно-ободочной кишки	1
с холецистэктомией	3
с резекцией двенадцатиперстной кишки	1
с иссечением метастазов на брюшине	1
<i>Итого</i>	127

Результаты и их обсуждение. Ранние после операционные осложнения наблюдались у 16 (12,6%) пациентов, умерли в послеоперационном периоде 7 (5,5%) пациентов. Причинами летальных исходов послужили перитонит без несостоятельности швов эзофагоэнтероанастомоза у одного пациента после ГСЭ с резекцией мезоколон; внутрибрюшное кровотечение – у одного пациента, перенесшего ГСЭ с резекцией абдоминального отдела пищевода; инфаркт миокарда – у двух; ТЭЛА – у одного; ОНМК – у двух.

Осложнениями, не сопряженными с летальными исходами, были абсцесс брюшной полости у двух пациентов, пневмония – у четырех, нагноение послеоперационной раны – у трех.

Сравнительные данные по осложнениям в нашей клинике приводятся с данным литературы тех авторов, у которых эзофагоэнтероанастомозы накладывались также в модификации Гиляровича (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3

Сравнительные данные ранних послеоперационных осложнений с данными литературы

Виды осложнений	Собственные данные, %	Литературные данные, %
Несостоятельность швов ЭЭА*	–	15
Панкреонекроз	–	1,8
Перитонит без несостоятельности швов ЭЭА	0,8	2,9
Несостоятельность швов культи 12-перстной кишки	–	9,9
Абсцесс брюшной полости	1,6	5,9
Острый панкреатит	–	9,7
Пневмония	3,1	3,8
Острый инфаркт миокарда	1,6	1,5
Тромбоэмболия легочной артерии	0,8	1,5
Острая недостаточность мозгового кровообращения	0,8	0,8
Нагноение раны	2,4	3,9

Примечание. *ЭЭА – эзофагоэнтероанастомоз.

Таким образом, в структуре послеоперационных осложнений в нашей клинике преобладали экстраабдоминальные. Несмотря на то что у 26 пациентов выполнены поперечные дистальные субтотальные и у 4 пациентов – плоскостные резекции поджелудочной железы, частота панкреатогенных осложнений была относительно невысока по сравнению с данными других авторов, что, по нашему мнению, является заслугой методик, разработанных в нашей клинике – гастроспленэктомии с перевязкой селезеночной артерии (вместе с веной) после отхождения последнего сосуда к хвосту поджелудочной железы [23], обработки культи поджелудочной железы лигатурным способом с удалением тканей дистальнее лигатуры при поперечных резекциях железы для избежания некроза хвоста дистальнее наложенной лигатуры. Кроме того, у всех 127 пациентов выполнена гастрэктомия с формированием однорядного

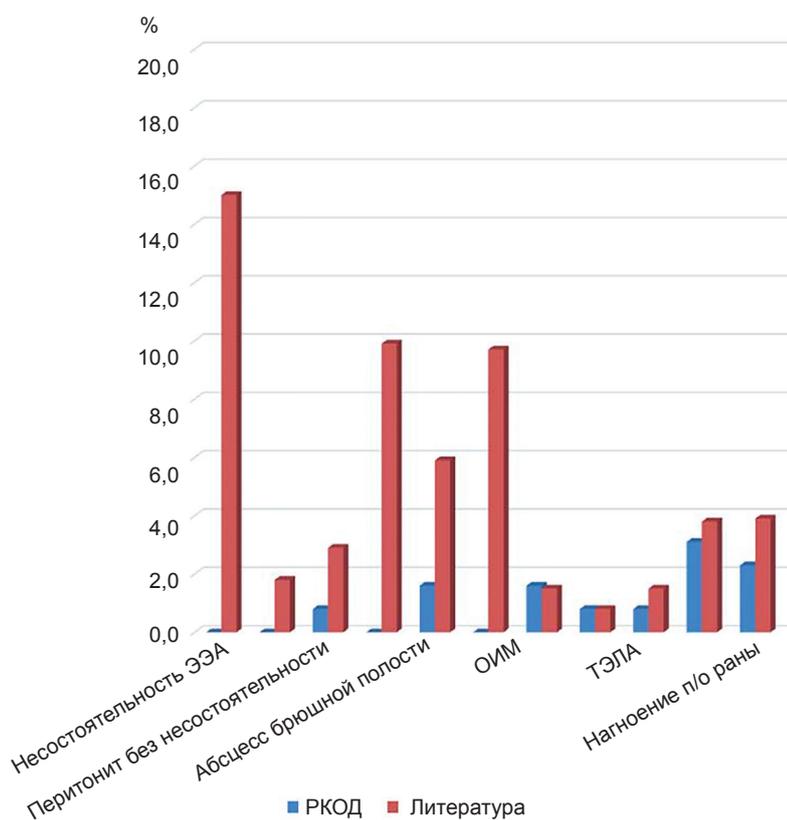


Рис. 2. Сравнительные данные ранних послеоперационных осложнений с данными литературы

анастомоза, при которой, по нашим данным, отмечается меньшая частота развития несостоятельности швов эзофагоэнтероанастомоза в сравнении с литературными данными и которая более проста в выполнении [10]. Ранее мы публиковали работу, в которой показали, что наложение однорядного эзофагоэнтероанастомоза предпочтительнее, так как позволяет избежать синдрома приводящей петли, который лежит в основе развития несостоятельности швов анастомоза и жирового некроза поджелудочной железы. Последний развивается вследствие гипертензии в приводящей петле анастомоза с рефлюксом содержимого кишки в вирсунгов проток. Кроме того, есть сведения, что методика наложения анастомоза по Сигалу, основанная на методике Гиляровича, препятствует развитию рефлюкс-эзофагита [9, 10]. Частота экстраабдоминальных осложнений соответствовала литературным данным либо была незначительно ниже, что, по нашему мнению, не зависит от вида оперативного вмешательства. До сих пор остается противоречивым вопрос о спленэктомии при хирургическом лечении РЖ, так как, с одной стороны, удаление крупного лимфоидного органа снижает иммунитет, что может неблагоприятно сказаться на послеоперационном течении с возникновением гнойно-септических осложнений, с другой – в наших случаях этого не наблюдалось. Этот вопрос будет рассматриваться в дальнейших работах, связанных с изучением иммунного статуса при операциях с удалением селезенки.

Выводы:

1. В патогенезе несостоятельности швов эзофагоэнтероанастомоза основную роль играет так называемый «синдром приводящей петли», связанный с неправильным выбором петли трансплантата и деформациями вследствие наложения двухрядных швов при формировании эзофагоэнтероанастомоза.

2. Развитие панкреатита после операций гастрэктомий (жирового некроза поджелудочной железы) также связано с развитием «синдрома приводящей петли».

3. Некроз культи поджелудочной железы после поперечных ее резекций связан с методикой обработки; при лигатурном способе обработки необходимо удаление тканей дистальнее лигатуры.

4. Частота экстраабдоминальных осложнений связана в основном с соматическим статусом пациента, агрессивностью микрофлоры хирургического стационара и в меньшей степени зависит от техники хирургического вмешательства, хотя продолжительность операции и, соответственно, длительность наркоза могут увеличить риск возникновения

острого инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии.

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. Шалимов, А.А. Атлас операций на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке / А.А. Шалимов, В.Н. Полупан. – М.: Изд-во Медицина, 1975. – С.68–78.
2. Duodenal fistula after elective gastrectomy for malignant disease: an italian retrospective multicenter study / L. Cozzaglio, M. Coladonato, R. Biffi [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P.805–811.
3. Черноусов, А.Ф. Результаты хирургического лечения пациентов с кардиоэзофагеальным раком / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Д.В. Вычужанин // Сеченовский вестник. – 2011. – № 1. – С.36–40.
4. Clinical outcome after dl vs D 2-3 gastrectomy for treatment of gastric cancer / H. Danielson, A. Kokkola, T. Kiviluoto [et al.] // Scandinavian Journal of Surgery. – 2007. – Vol. 96. – P.35–40.
5. Хирургическое лечение местно-распространенного рака желудка / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Д.В. Вычужанин, М.М. Роголь // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 5. – С.4–10.

6. Self-expanding plastic stents for the treatment of post-operative esophago-jejuno anastomosis leak / A. Fernández, J.J. Vila, S. Vázquez [et al.] // *A case series study. Rev. Esp. Enferm Dig.* – 2010. – Vol. 102 (12). – P.704–710.
7. Волков, С.В. Выбор метода формирования пищеводно-кишечного анастомоза после гастрэктомии / С.В. Волков // *Вестник Чувашского университета.* – 2012. – № 3. – С.370–374.
8. Хвастунов, Р.А. Комбинированные операции при раке желудка / Р.А. Хвастунов, С.П. Мишарев // *Избранные вопросы онкологии: тезисы Международной научно-практической конференции, 20–21 июля.* – Барнаул, 1999. – С.351–352.
9. Ахметзянов, Ф.Ш. Оригинальный метод эзофагоюно-анастомоза при гастрэктомии по поводу рака желудка в профилактике послеоперационных осложнений / Ф.Ш. Ахметзянов, В.П. Борисов, Ф.Ф. Ахметзянова // *Казанский медицинский журнал.* – 2014. – Т. 95, № 4. – С.505–510.
10. Черноусов, Ф.А. Сравнительная оценка способов формирования эзофагоюноанального анастомоза при гастрэктомии / Ф.А. Черноусов, Р.В. Гучаков // *Восстановительные и органосберегающие технологии – главный путь развития хирургии XXI века: тезисы научно-практической конференции.* – Москва, 2004. – 131 с.
11. Total gastrectomy for gastric carcinoma / A.S. Isgaier, O. Nazli, T. Tansug [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52. – P.302–304.
12. Portanova, M. Successful enteral nutrition in the treatment of esophagojejunal fistula after total gastrectomy in gastric cancer patients / M. Portanova // *World Journal of Surgical Oncology.* – 2010. – Vol. 8. – P.71.
13. Опыт успешного лечения недостаточности пищеводно-кишечного анастомоза после гастрэктомии пищеводным стентом ELLA / В.В. Слугарев, С.В. Гамаюнов, А.Н. Денисенко [и др.] // *Наблюдения из практики.* – 2010. – № 4. – С.142–145.
14. Черноусов, А.Ф. Хирургия рака желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Ф.А. Черноусов. – Москва: ИЗДат, 2004. – 316 с.
15. Чхиквадзе, В.Д. Риск хирургического лечения пожилых и старых больных раком желудка / В.Д. Чхиквадзе, А.М. Сдвижков, Е.Э. Макарова // *Клиническая геронтология.* – 2005. – № 11. – С.33–37.
16. Кишечные анастомозы. Физико-механические аспекты / В.И. Егоров, Р.А. Турусов, И.В. Счастливцев, А.О. Баранов. – М.: Издат. дом «Видар», 2004. – С.304.
17. Черноусов, А.Ф. Профилактика недостаточности анастомозов желудочно-кишечного тракта / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, О.Н. Антонов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2005. – № 12. – С.25–29.
18. Возможности хирургического лечения больных раком желудка старческого возраста / М.И. Давыдов, И.С. Стилиди, А.Б. Итин [и др.] // *Клиническая геронтология.* – 2005. – № 6. – С.31–37.
19. Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer / J.J. Bonenkamp, J. Hermans, M. Sasako [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P.908–914.
20. Risk factors for pancreas related abscess after total gastrectomy / H. Katai, K. Yoshimura, T. Fukagawa [et al.] // *Gastric. Cancer.* – 2005. – Vol. 8, № 3. – P.137–141.
21. Prevention of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy / D. Nobuoka, N. Gotohda, M. Konishi [et al.] // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32, № 10. – P.2261–2266.
22. Результаты хирургического лечения при местнораспространенном раке желудка / М.Д. Джураев, Д.М. Эгамбердиев, С.С. Мирзараимова, М.Ш. Худойбердиев // *Онкология.* – 2008. – Т. 106, № 4. – С.406–409.
23. Ахметзянов, Ф.Ш. Гастроспленэктомии по поводу рака желудка / Ф.Ш. Ахметзянов, Д.М. Рувинский // *Евразийский онкологический журнал.* – 2014. – № 3 (3). – С.420–421.
24. Туркин, И.Н. Влияет ли спленэктомия при раке желудка на частоту развития панкреатогенных осложнений? / И.Н. Туркин // *Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН.* – 2013. – Т. 24, № 1. – С.31–34.
25. Давыдов, М.И. Энциклопедия хирургии рака желудка / М.И. Давыдов, И.Н. Туркин, М.М. Давыдов. – М.: ЭКСМО, 2011. – 536 с.
26. Брехов, Е.И. Интраоперационные травмы поджелудочной железы и лечение их последствий / Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.Н. Сафаров // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2004. – № 2. – С.172.
27. Непосредственные и отдаленные результаты лечения солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы / А.Г. Кригер, Г.Г. Кармазановский, Д.С. Горин [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2012. – № 1. – С.19–24.
28. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе / В.А. Кубышкин, А.Г. Кригер, К.А. Свитина [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2012. – № 4. – С.14–19.
29. Острый послеоперационный панкреатит у больных, оперированных на поджелудочной железе / А.Г. Кригер, И.А. Козлов, К.А. Свитина, А.В. Кочатков // *Неотложная и специализированная хирургическая помощь: материалы IV Конгресса московских хирургов; Москва, 19–20 мая 2011 г.* – Москва, 2011. – С.201–202.
30. Свитина, К.А. Острый послеоперационный панкреатит после вмешательств на поджелудочной железе / К.А. Свитина, С.В. Берелавичус, Д.С. Горин // *Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы XVIII Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ; Москва, 14–16 сентября 2011 г.* – Москва, 2011. – С.379.
31. Li, J. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis – basic and clinical studies for three decades / J. Li, R. Wang, C. Tang // *Current pharmaceutical design.* – 2011. – Vol. 17. – P.1594–1601.
32. Nemeth, A.M. Somatostatin in the treatment of pancreatic diseases / A.M. Nemeth // *Orvosi hetilap.* – 2002. – Vol. 9. – P.1099–1108.
33. Poon, R.T. Antisecretory agents for prevention of post-ERCP pancreatitis: rationale for use and clinical results / R.T. Poon, S.T. Fan // *Journal of pancreas.* – 2003. – Vol. 4 (1). – P.33–40.
34. Сигал, М.З. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака / М.З. Сигал, Ф.Ш. Ахметзянов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Казань: Татарское кн. изд-во, 1991. – 360 с.
35. Ахметзянов, Ф.Ш. Пути решения проблемы хирургического лечения рака желудка / Ф.Ш. Ахметзянов // *Казанский медицинский журнал.* – 2017. – Т. 98, № 4. – С.485–491.

REFERENCES

1. Shalimov AA, Polupan VN. Atlas operacij na pishchevode, zheludke i dvenadcatiperstnoj kishke [Atlas of operations on the esophagus, stomach and duodenum]. Moskva: Izdatelstvo Medicina [Moscow: Publishing House Medicine]. 1975; 68-78.
2. Cozzaglio L, Coladonato M, Biffi R, et al. Duodenal fistula after elective gastrectomy for malignant disease: an italian retrospective multicenter study. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14 (5): 805-811.

3. Chernousov AF, Horobryh TV, Vychuzhanin DV. Rezultaty hirurgicheskogo lecheniya pacientov s kardio-efozagealnym rakom [Results of surgical treatment of patients with gastroesophageal cancer]. Sechenovskij vestnik [Sechenovsky Bulletin]. 2011; 1: 36-40.
4. Danielson H, Kokkola A, Kiviluoto T, et al. Clinical outcome after dl vs D 2-3 gastrectomy for treatment of gastric cancer. Scandinavian Journal of Surgery. 2007; 96: 35-40.
5. Chernousov AF, Horobryh TV, Vychuzhanin DV, Rogal MM. Hirurgicheskoe lechenie mestno-rasprostranennogo raka zheludka [Surgical treatment of locally advanced gastric cancer]. Vestnik-hirurgicheskoy gastroenterologii [Bulletin of Surgical Gastroenterology]. 2010; 5: 4-10.
6. Fernández A, Vila JJ, Vázquez S, et al. Self-expanding plastic stents for the treatment of post-operative esophageo-jejuno anastomosis leak: A case series study. Rev Esp Enferm Dig. 2010; 102 (12): 704-710.
7. Volkov SV. Vybora metoda formirovaniya pishchevodno-kishechnogo anastomoza posle gastrektomii [The choice of the method of formation of the esophageal-intestinal anastomosis after gastrectomy]. Vestnik Chuvashskogo universiteta [Bulletin of the Chuvash University]. 2012; 3: 370-374.
8. Hvastunov RA, Misharev SP. Kombinirovannyye operatsii pri rake zheludka [Combined operations for gastric cancer]. Barnaul: Tezisy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 20-21 iyulya «Izbrannyye voprosy onkologii», v knige «Izbrannyye voprosy onkologii» [Barnaul: Abstracts of the international scientific-practical conference on July 20-21, "Selected issues of oncology", in the book "Selected issues of oncology"]. 1999; 351-352.
9. Ahmetzyanov FSh, Borisov VP, Ahmetzyanova FF. Originalnyy metod ezofagoeyunoanastomoza pri gastrektomii po povodu raka zheludka v profilaktike posleoperacionnyh oslozhnenij [The original method of esophagojejunoanastomosis for gastrectomy for gastric cancer in the prevention of postoperative complications]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]. 2014; 95 (4): 505-510.
10. Chernousov FA, Guchakov RV. Sravnitel'naya ocenka sposobov formirovaniya ezofagoeyunalnogo anastomoza pri gastrektomii [Comparative evaluation of methods for the formation of esophagojejunoanastomosis in gastrectomy]. Moskva: Tezisy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Vosstanovitelnye i organosberegayushchie tekhnologii – glavnyy put razvitiya hirurgii XXI veka» [Moscow: Abstracts of the international scientific-practical conference [Restoration and organ-saving technologies – the main path of development of surgery of the 21st century]. 2004; 131.
11. Isgiidier AS, Nazli O, Tansug T, et al. Total gastrectomy for gastric carcinoma. Hepatogastroenterology. 2005; 52: 302-304.
12. Portanova M. Successful enteral nutrition in the treatment of esophagojejunal fistula after total gastrectomy in gastric cancer patients. World Journal of Surgical Oncology. 2010; 8: 71.
13. Slugarev VV, Gamayunov CB, Denisenko AN, et al. Opyt uspeshnogo lecheniya nedostatochnosti pishchevodno-kishechnogo anastomoza posle gastrektomii pishchevodnym stentom ELLA [Experience of successful treatment of insufficiency of the esophageal-intestinal anastomosis after gastrectomy with an esophageal stent ELLA]. Nablyudeniya iz praktiki [Practice observations]. 2010; 4: 142-145.
14. Chernousov AF, Polikarpov SA, Chernousov FA. Hirurgiya raka zheludka [Stomach cancer surgery]. Moskva: IZDat [Moscow: Publishing House «IZDat»]. 2004; 316 p.
15. Chkhikvadze VD, Sdvizhkov AM, Makarova EE. Risk hirurgicheskogo lecheniya pozilyh i staryh bolnyh rakom zheludka [The risk of surgical treatment of elderly and old patients with gastric cancer]. Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology]. 2005; 11: 33—377.
16. Egorov VI, Turusov PA, Schastlivcev IV, Baranov AO. Kishechnye anastomozy; Fiziko-mekhanicheskiye aspekty [Intestinal anastomoses; Physical and mechanical aspects]. Moskva: Vidar [Moscow: Publishing House Vidar]. 2004; 304 p.
17. Chernousov AF, Horobryh TV, Antonov ON. Profilaktika nedostatochnosti anastomozov zheludochno-kishechnogo trakta [Prevention of gastrointestinal anastomosis insufficiency]. Hirurgiya Zhurnal imeni NI Pirogova [Surgery; Pirogov magazine]. 2005; 12: 25-29.
18. Davydov MI, Stilidi IS, Itin AB, et al. Vozmozhnosti hirurgicheskogo lecheniya bolnyh rakom zheludka starshchego vozrasta [Surgical treatment options for senile gastric cancer patients]. Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology]. 2005; 6: 31—37.
19. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Dutch Gastric Cancer Group; Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 1999; 340: 908-914.
20. Katai H, Yoshimura K, Fukagawa T, et al. Risk factors for pancreas related abscess after total gastrectomy. Gastric Cancer. 2005; 8 (3): 137-141.
21. Nobuoka D, Gotohda N, Konishi M, et al. Prevention of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy. World J Surg. 2008; 32 (10): 2261-2266.
22. Dzhuraev MD, Egamberdiev DM, Mirzaraimova SS, Hudoberdieva MSh. Rezultaty hirurgicheskogo lecheniya pri mestnorasprostranennom rake zheludka [Results of surgical treatment for locally advanced gastric cancer]. Onkologiya [Oncology]. 2008; 106 (4): 406-409.
23. Ahmetzyanov FSh, Ruvinskij DM. Gastrosplenektomii po povodu raka zheludka [Gastrectomy for stomach cancer]. Evrazijskij onkologicheskij zhurnal [Eurasian oncology journal]. 2014; 3 (3): 420-421.
24. Turkin IN, Davydov MM, Davydov MI. Vliyaet li sple-nektomiya pri rake zheludka na chastotu razvitiya pankreatogennyh oslozhnenij? [Does splenectomy in gastric cancer affect the incidence of pancreatogenic complications]. Vestnik RONC imeni Blohina [Bulletin of the Russian Oncology Research Center them Blohin]. 2013; 24 (1): 31-34.
25. Davydov MI, Turkin IN, Davydov MM. Enciklopediya hirurgii raka zheludka [Encyclopedia of gastric cancer surgery]. Moskva: ID EKSMO [Moscow: Publishing House EKSMO]. 2011; 536 p.
26. Brekhov EI, Kalinnikov VV, Safarov AN. Intraoperacionnye travmy podzheludochnoj zhelezy i lechenie ih posledstvij [Pancreatic intraoperative injuries and treatment of their consequences]. Annaly hirurgicheskoy gepatologii [Annals of surgical hepatology]. 2004; 2: 172.
27. Kriger AG, Karmazanovskij GG, Gorin DS. Neposredstvennyye i otdalennyye rezultaty lecheniya solidno-psevdropapillyarnykh opuholej podzheludochnoj zhelezy [Immediate and long-term results of treatment of solid-pseudopapillary pancreatic tumors]. Hirurgiya imeni NI Pirogova [Pirogov surgery]. 2012; 1: 19-24.
28. Kubyshekin VA, Kriger AG, Svitina KA. Posleoperacionnyy pankreatit pri hirurgicheskikh vmeshatelstvakh na podzheludochnoj zheleze [Postoperative pancreatitis in pancreatic surgery]. Hirurgiya imeni NI Pirogova [Pirogov surgery]. 2012; 4: 14-19.
29. Kriger AG, Kozlov IA, Svitina KA, Kochatkov AB. Ostryj posleoperacionnyy pankreatit u bolnyh, operirovannyh na podzheludochnoj zheleze [Acute postoperative pancreatitis in patients operated on the pancreas]. Moskva: Materialy IV Kongressa Moskovskih hirurgov «Neotlozhnaya i specializirovannaya hirurgicheskaya pomoshch» [Moscow: Materials of the congress of Moscow

- surgeons «Emergency and specialized surgical care»]. 2011; 201-202.
30. Svitina KA, Berelavichus CB, Gorin DS. Ostryy posleoperatsionnyy pankreatit posle vmeshatel'stv na podzheludochnoy zheleze [Acute postoperative pancreatitis after interventions on the pancreas]. Moskva: Materialy XVIII Mezhdunarodnogo Kongressa khirurgov-gepatologov Rossii i stran SNG «Aktual'nyye problemy khirurgicheskoy gepatologii» [Moscow: Materials of the XVIII International Congress of Surgeons-Hepatologists of Russia and the CIS "Actual Problems of Surgical Hepatology"]. 2011; 379.
 31. Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis – basic and clinical studies for three decades. Current pharmaceutical design. 2011; 17: 1594-1601.
 32. Nemeth AM. Somatostatin in the treatment of pancreatic diseases. Orvosi hetilap. 2002; 9: 1099-1108.
 33. Poon RT, Fan ST. Antisecretory agents for prevention of post-ERCP pancreatitis: rationale for use and clinical results. Journal of pancreas. 2003; 4 (1): 33-40.
 34. Sigal MZ, Ahmetzyanov FSh. Gastrektomiya i rezekciya zheludka po povodu raka; II izdanie [Gastrectomy and gastrectomy for cancer; 2nd edition]. Kazan: Tatarskoe knizhnoe izatelstvo [Kazan: Tatar Publishing House]. 1991; 360 p.
 35. Ahmetzyanov FSh. Puti resheniya problemi hirurgicheskogo lecheniya raka sheludka [Ways to solve the problem of surgical treatment of gastric cancer]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]. 2017; 98 (4): 485-491.

© С.И. Кудряшов, Л.М. Карзакова, Н.В. Журавлева, Н.Д. Ухтерова, 2020

УДК 616.611-002-07:616.155.33-07

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).14-19

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ ХРОНИЗАЦИИ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С АКТИВНОСТЬЮ МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. 8-917-652-34-99, e-mail: medicpro21@mail.ru

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. 8-917-652-34-99, e-mail: luizak58@mail.ru

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6470-7724; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. 8-903-358-71-78, e-mail: zhuravlevan@mail.ru

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-1808-6845; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. 8-906-136-73-41, e-mail: 55dd@mail.ru

Реферат. Цель исследования – изучить связь хронизации постинфекционного гломерулонефрита с показателями активности моноцитов периферической крови – с концентрацией циркулирующих в крови цитокинов IL-1 β , RAIL-1 β и уровнями экспрессии Toll-подобных рецепторов TLR2, TLR4. **Материал и методы.** В клиническое исследование включены больные в дебюте постинфекционного гломерулонефрита, находившиеся на стационарном лечении в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии в 2013–2018 гг. Постинфекционный гломерулонефрит диагностировали при выявлении трех из пяти признаков: 1) клинические или лабораторные признаки предшествующей развитию гломерулонефрита инфекции или наличие инфекции в период развития гломерулонефрита; 2) диффузный эндокапиллярный пролиферативный/экссудативный гломерулонефрит; 3) снижение содержания в сыворотке крови компонентов комплемента C3 и/или C4; 4) отложение в почечных клубочках C3 в сочетании с иммунными комплексами или без них; 5) обнаружение при электронной микроскопии горбикоподобных субэпителиальных образований на месте депозитов иммунных комплексов. Протокол исследования: помимо общепринятых методов исследования больным проводили до назначения патогенетического лечения на 1–2-й дни стационарного лечения забор крови для определения экспрессии TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови и определения содержания циркулирующих в крови цитокинов IL-1 β и RAIL-1 β . Экспрессию TLR2, TLR4 на моноцитах определяли с помощью моноклональных антител CD282 и CD284 методом проточной цитометрии. Уровни IL-1 β и RAIL-1 β определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. По истечении года наблюдения за больными устанавливали характер клинического течения заболевания (острый или хронический постинфекционный гломерулонефрит) и проводили отбор исследуемых в две группы, добиваясь уравнения групп пациентов по гендерно-возрастному составу, представленности различных клинико-морфологических вариантов гломерулонефрита. В качестве контрольной группы служила когорта здоровых лиц, сопоставимая по демографическим показателям с группами больных. При статистической обработке результатов исследования использовали непараметрические приемы статистического анализа. Достоверность различий относительных величин оценивали с помощью критерия χ^2 . **Результаты и их обсуждение.** В дебюте постинфекционного гломерулонефрита обнаружены различия в уровнях экспрессии TLR2, TLR4 на моноцитах и в содержании цитокинов IL-1 β и RAIL-1 β в сыворотке крови у больных в зависимости от характера клинического течения постинфекционного гломерулонефрита: у пациентов с острым постинфекционным гломерулонефритом наблюдали более высокие уровни продукции IL-1 β и RAIL-1 β и содержания TLR2-, TLR4-положительных моноцитов по сравнению с группой больных с хроническим течением постинфекционного гломерулонефрита. **Выводы.** Недостаточная активация моноцитов в дебюте постинфекционного гломерулонефрита обуславливает хронизацию данного заболевания.

Ключевые слова: постинфекционный гломерулонефрит, хронизация гломерулонефрита, врожденный иммунитет.

Для ссылки: Изучение связи хронизации постинфекционного гломерулонефрита с активностью моноцитов периферической крови / С.И. Кудряшов, Л.М. Карзакова, Н.В. Журавлева, Н.Д. Ухтерова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.14–19. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).14-19.

STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHRONIZATION OF POST-INFECTION GLOMERULONEPHRITIS AND PERIPHERAL BLOOD MONOCYTE ACTIVITY

KUDRYASHOV SERGEY I., ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Russia, 428015, Cheboksary, Moskovskii' ave., 15, tel. 8-917-652-34-99, e-mail: medicpro21@mail.ru

KARZAKOVA LOUISA M., ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Russia, 428015, Cheboksary, Moskovskii' ave., 15, tel. 8-903-358-82-89, e-mail: luizak58@mail.ru

ZHURAVLEVA NADEZHDA V., ORCID ID: 0000-0001-6470-7724; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Russia, 428015, Cheboksary, Moskovskii' ave., 15, tel. 8-903-358-71-78, e-mail: zhuravlevanv@mail.ru

UKHTEROVA NADEZHDA D., ORCID ID: 0000-0003-1808-6845; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Russia, 428015, Cheboksary, Moskovskii' ave., 15, tel. 8-906-136-73-41, e-mail: 55dd@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to study the relationship between the chronization of post-infection glomerulonephritis (PIGN) and peripheral blood monocyte activity indices such as the level of IL-1 β , RAIL-1 β cytokines circulating in blood and the levels of TLR2 and TLR4 Toll-like receptor expression. **Material and methods.** The clinical study enrolled patients in the debut of post-infection glomerulonephritis who were hospitalized at the nephrological department of Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Chuvash Republic in 2013–2018. Post-infection glomerulonephritis was diagnosed upon detection of three of the following symptoms: 1) clinical or laboratory signs of a prior glomerulonephritis infection or the presence of infection during the development of glomerulonephritis; 2) diffuse endocapillary proliferative/exudative glomerulonephritis; 3) decrease in the C3 and/or C4 complement component serum content; 4) C3 deposition in renal tubules with or without immune complexes; 5) detection of hump-like subepithelial formations at the site of immune complexes deposits by electron microscopy. Study protocol: in addition to the commonly used methods, the patients were examined before the prescription of pathogenetic treatment on the 1st and 2nd days of inpatient treatment by taking blood to determine the expression of TLR2, TLR4 on peripheral blood monocytes and to determine the content of IL-1 β and RAIL-1 β cytokines circulating in the blood. The expression of TLR2, TLR4 on monocytes was determined by flow cytometry using CD282 and CD284 monoclonal antibodies. Serum IL-1 β and RAIL-1 β levels were determined by immunoassay. After one year of observation, the nature of clinical course of the disease (acute or chronic post-infection glomerulonephritis) was determined and the patients were sampled into two groups, achieving the equation of patient groups by gender and age composition, representation of different clinical and morphological types of glomerulonephritis. The control group was a cohort of healthy individuals, comparable in demographic terms to the groups of patients. Non-parametric methods of statistical analysis were used for statistical processing of the study results. Reliability of differences in relative values was assessed using the χ^2 criterion. **Results and discussion.** Differences in TLR2, TLR4 expression levels on monocytes and serum content of IL-1 β and RAIL-1 β cytokines in patients depending on the nature of the clinical course of post-infection glomerulonephritis were found in the debut of post-infection glomerulonephritis: The patients with acute post-infection glomerulonephritis had higher levels of IL-1 β and RAIL-1 β production and TLR2-, TLR4-positive monocyte count as compared to the group of patients with chronic course of postinfection glomerulonephritis. **Conclusion.** Insufficient activation of monocytes in the debut of post-infection glomerulonephritis causes the chronization of this disease.

Key words: post-infectious glomerulonephritis, chronization of glomerulonephritis, innate immunity.

For reference: Kudryashov SI, Karzakova LM, Zhuravleva NV, Ukhterova ND. Study of the relationship between the chronization of post-infection glomerulonephritis and peripheral blood monocyte activity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 14-19. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).14-19.

Современное течение постинфекционного гломерулонефрита (ПИГН) существенно отличается от классического постстрептококкового гломерулонефрита (ГН), описанного впервые в 1836 г. Р. Брайтом [1]. Претерпела трансформацию этиологическая структура данного заболевания. Если ранее ГН был связан преимущественно со стрептококковой инфекцией и встречался в основном у детей и молодых людей, то в настоящее время пик заболеваемости ПИГН в развитых странах сдвинулся в сторону пожилого возраста, а в качестве этиологических факторов чаще выступают золотистый стафилококк, грамотрицательные бактерии, грибы и паразиты. При этом развитие ПИГН

часто связано с сахарным диабетом, алкоголизмом, травматизацией сосудов вследствие внутривенных вмешательств. Другим отличием современного течения ПИГН является малосимптомность, стертость клинической картины, когда заболевание проявляется лишь изменениями в анализах мочи. Увеличилась доля хронизации ПИГН. Предполагают, что отмеченные особенности ПИГН связаны с расстройствами противоинфекционной защиты организма человека в современных условиях [2, 3].

Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза ГН, остаются невыясненными конкретные иммунопатологические механизмы хронизации ПИГН, знание которых позволило бы разработать

профилактические мероприятия для предотвращения трансформации острого ПИГН в хроническую форму. В связи с тем, что в последние годы установлена решающая роль активности врожденного иммунитета в исходе иммунного ответа [4] и в повреждении почечных клубочков при гломерулопатиях [5, 6], большой интерес представляет изучение экспрессии патогенраспознающих рецепторов – Toll-подобных рецепторов (TLR) моноцитов, являющихся основными клетками врожденного иммунитета, у больных ПИГН. Из 13 описанных у млекопитающих видов TLR наиболее значимы в развитии протективного иммунного ответа два вида TLR – TLR2 и TLR4, первый из которых обеспечивает распознавание паттернов (пептидогликаны, липотейхоевые кислоты мембран) грамположительных бактерий, а второй – мембранные липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов. Инициация активности клеток врожденного иммунитета в результате взаимодействия TLR с инфекционными патогенами сопровождается запуском каскадной продукции цитокинов. IL-1 β является основным провоспалительным цитокином, который раньше всех начинает продуцироваться активированными моноцитами/макрофагами [7]. Антагонистом рецепторов IL-1 β выступает противовоспалительный цитокин RAIL-1 β [8].

Цель исследования – изучить связь хронизации ПИГН с показателями активности моноцитов периферической крови – уровнями экспрессии молекул TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови и концентрацией циркулирующих в крови цитокинов IL-1 β , RAIL-1 β .

Материал и методы. В клиническое исследование были включены больные ПИГН, находившиеся на стационарном лечении в нефрологическом отделении Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии в 2013–2018 гг. Критериями включения служили: установленный диагноз ГН, развившегося через 2–3 нед после перенесенной инфекции (острое респираторное заболевание, инфекции рото-, носоглотки, кожи, урогенитальная инфекция и др.) или в период манифестации данных инфекционных заболеваний; дебют ПИГН; возраст от 18 до 65 лет. При отборе больных на исследование исключали больных, имеющих вторичный ГН, признаки почечной недостаточности (сывороточный креатинин выше 200 мкг/мл, скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин), сопутствующие заболевания (системные аутоиммунные заболевания, первичные иммунодефициты, заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, эндокринная патология, болезни крови, почечные заболевания, отличные от ПИГН). ПИГН диагностировали при выявлении трех из следующих признаков: 1) клинические или лабораторные признаки предшествующей развитию ГН инфекции или наличие инфекции в период развития ГН; 2) диффузный эндокапиллярный пролиферативный/экссудативный ГН; 3) снижение содержания в сыворотке крови компонентов комплемента С3 и/или С4; 4) отложение в почечных клубочках С3 в сочетании с иммунными комплексами или без них; 5) обнаружение при электронной микроскопии гор-

бикоподобных субэпителиальных образований на месте депозитов иммунных комплексов [9].

На исследование было отобрано на первом этапе 93 пациента с ПИГН. Больных наблюдали в течение года и по истечении 1 года вновь госпитализировали в нефрологическое отделение для обследования и установления характера клинического течения заболевания. Пациентов, у которых сохранялись к концу года клинические признаки гломерулонефрита (отеки, артериальная гипертония, дизурия) и лабораторные изменения крови и мочи, относили к группе больных с хроническим течением ПИГН. Пациентов с отсутствием клинико-лабораторных признаков заболевания включали в группу больных с острым течением заболевания. В 1-ю группу были отнесены 32 пациента, остальные 61 – во 2-ю группу. Из этих групп были отобраны по 30 пациентов для последующего сравнительного исследования иммунологических показателей. При отборе больных добивались уравнения групп по гендерно-возрастному составу, представленности различных клинико-морфологических вариантов ГН. В качестве контрольной группы служила когорта здоровых лиц, сопоставимая по демографическим показателям с группами больных. Перед началом исследования получали от больных и здоровых лиц добровольное информированное согласие на исследование в письменной форме. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова».

При госпитализации в стационар больных обследовали по общепринятым стандартным методам обследования нефрологических больных. Кроме того, больным проводили до назначения лечения на 1–2-й дни пребывания в стационаре забор крови для определения экспрессии молекул TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови и определения содержания циркулирующих в крови цитокинов IL-1 β и RAIL-1 β . Мононуклеарные клетки выделяли на градиенте плотности фиколла-верографина ($\rho=1,077$ г/см³), затем мононуклеарные клетки смешивали с моноклональными антителами к CD14 (маркер моноцитов), мечеными ФИТЦ («Beckman Coulter», США), после этого добавляли моноклональные антитела к CD282 (TLR2) или CD284 (TLR4), меченые Alexa Fluor 488 (e-Biosciences). Результат оценивали с помощью проточной цитометрии: определяли число CD14-позитивных клеток, экспрессирующих TLR2 или TLR4. Уровни циркулирующих в крови цитокинов IL-1 β и RAIL-1 β определяли в иммуноферментном анализе сывороток крови с использованием тест-наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с инструкциями производителя тест-наборов. При статистической обработке результатов исследования использовали непараметрические приемы статистического анализа. Достоверность различия лабораторных показателей в группах исследования оценивали по критерию Манна–Уитни. Относительные величины проверяли на достоверность различий с помощью критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Из 93 первоначально включенных в исследование пациентов с

ПИГН были отобраны спустя 12 мес наблюдения 60 человек, распределенных на две группы в зависимости от характера клинического течения заболевания (табл. 1). Группы больных не различались ни по демографическим показателям, ни по представленности в группах больных различных клинико-морфологических форм заболевания. Контрольная группа не отличалась по гендерно-возрастным показателям от исследуемых групп больных.

В табл. 2 приведены иммунологические показатели сравниваемых групп.

Анализ полученных данных показал, что имеются выраженные различия в группах больных по экспрессии TLR на моноцитах и содержанию циркулирующих в крови цитокинов как в дебюте заболевания, так и через 12 мес наблюдения. Если в дебюте заболевания у больных острым ПИГН существенно увеличено число моноцитов, имеющих мембранные рецепторы TLR2 и TLR4, то у больных с

хроническим течением заболевания эти показатели практически не отличаются от аналогичных показателей контрольной группы. Повышенная экспрессия TLR на моноцитах у пациентов с острым ПИГН сочетается с более высоким уровнем продукции провоспалительного цитокина IL-1 β и низким уровнем противовоспалительного цитокина по сравнению с показателями больных хроническим ПИГН. IL-1 β является первостепенным провоспалительным цитокином, который начинает вырабатываться раньше всех других цитокинов в ответ на включение TLR-индуцированных сигнальных путей активации макрофагов/моноцитов. IL-1 β запускает каскадную активацию всей сети цитокинов, инициируя синтез и экспрессию других вторичных провоспалительных цитокинов эпителиальными и стромальными (мезенхимальными) клетками почек IL-6, IFN- γ [10], индуцирует местное воспаление и острофазовую воспалительную реакцию на системном уровне,

Таблица 1

Характеристика групп исследования

Показатель	Здоровые	Острый ПИГН	Хронический ПИГН	Степень достоверности различия
1	2	3	4	3-4
Общее число обследованных, чел.	30	30	30	
Женщины, чел. (%)	10 (33,3%)	9 (30%)	10 (33,3%)	$\chi^2>0,05$
Мужчины, чел. (%)	20 (66,7%)	21 (70%)	20 (66,7%)	$\chi^2>0,05$
Установлена морфологическая форма, чел.	–	16	20	$\chi^2>0,05$
В том числе: диффузный эндокапиллярный ГН, чел. (%)	–	15(94%)	19(95%)	$\chi^2>0,05$
экстракапиллярный ГН с образованием полулуний, чел. (%)	–	1 (6%)	1 (5%)	$\chi^2>0,05$
Средний возраст, лет	40 \pm 9	38 \pm 10	44 \pm 9	$p_{m-u}>0,05$

Таблица 2

Иммунологические показатели больных с острым и хроническим течением постинфекционного гломерулонефрита

Показатель	Здоровые, n=30	Острый ПИГН, n=30	Хронический ПИГН, n=30	P_{m-u}
	Me (P ₁₀ –P ₉₀)	Me (P ₁₀ –P ₉₀)	Me (P ₁₀ –P ₉₀)	
1	2	3	4	3-4
CD14 ⁺ TLR2 ⁺ мононуклеары, % (1)	<u>52</u> 41–72	<u>73,4</u> 62,0–88,2**	<u>56,4</u> (47,5–66,3)	0,001
CD14 ⁺ TLR2 ⁺ мононуклеары, % (2)	<u>52</u> 41–72	<u>56</u> 45–74	<u>74</u> 64–88**	0,01
CD14 ⁺ TLR4 ⁺ мононуклеары, % (1)	<u>42</u> 31–51	<u>63,2</u> 44,2–72,1**	<u>44,2</u> 29,5–49,1	0,001
CD14 ⁺ TLR4 ⁺ мононуклеары, % (2)	<u>42</u> 31–51	<u>34,3</u> 28–47	<u>31</u> 24–47	NS
IL-1 β , пкг/мл (1)	<u>0,4</u> 0,1–26,8	<u>44</u> 12,6–60,7***	<u>14,7</u> 2,6–60,2**	0,001
IL-1 β , пкг/мл (2)	<u>0,4</u> 0,1–26,8	<u>2,7</u> 0,6–27,6	<u>26,4</u> 14,2–70,3*	0,001
RAIL-1 β , пкг/мл (1)	<u>275</u> 204–538	<u>375</u> 309–595	<u>494</u> 324–632***	0,05
RAIL-1 β , пкг/мл (2)	<u>275</u> 204–538	<u>345</u> 158–434	<u>394</u> 132–633	NS

Примечания: Me – медиана; P₁₀–P₉₀ – размах индивидуальных значений показателя в группе в интервале от 10 до 90 перцентилей; (1) – показатель на 1–2-й дни стационарного лечения; (2) – показатель через 12 мес после стационарного исследования; звездочками обозначены степени различия показателей относительно значений контрольной группы по критерию Манна–Уитни: * $p_{m-u}<0,05$; ** $p_{m-u}<0,01$; *** $p_{m-u}<0,001$.

обеспечивающих уничтожение и элиминацию патогенов. Следом активируется продукция противовоспалительных цитокинов – антагониста рецепторов к цитокинам семейства IL-1, а также IL-10, IL-13, участвующих в процессах репарации, завершения воспаления и возврата иммунной системы в исходное состояние [11].

По истечении года наблюдения установлен противоположный характер различий иммунологических показателей в сравниваемых группах больных: у больных с хроническим ПИГН становится выше экспрессия TLR2 на моноцитах; продукция IL-1 β , сохраняясь на уровне, превышающем значения здоровых лиц, оказывается выше уровня группы пациентов с острым течением заболевания. Сохранение повышенной продукции IL-1 β приводит к прогрессированию повреждения клубочков, усилению пролиферации фиброгенных клеток, замещению паренхимы почек фиброзной тканью и сморщиванию почек [12]. В экспериментах на животных показано, что абляция рецепторов к IL-1 β у мышей с острым повреждением почек предотвращает фиброзирование почек [10].

Полученные данные позволяют думать, что хронизация ПИГН возникает у лиц со сниженной способностью клеток врожденного иммунитета – моноцитов активироваться в ответ на инфекционные патогены. Это может быть связано с полиморфизмом генов, отвечающих за синтез TLR. При ряде инфекционных заболеваний обнаружены определенные аллели генов TLR, обуславливающие слабый ответ моноцитов на паттерны инфекционных патогенов, неэффективность иммунного ответа и длительную персистенцию патогенных микроорганизмов в организме с последующим развитием аутоагрессии [13, 14, 15]. Возможно, что и в случае ПИГН хронизация заболевания обусловлена аллелями генов TLR, определяющими слабую экспрессию генов цитокинов и недостаточную активацию протективного иммунного ответа макроорганизма на стрептококки, стафилококки, вирусы – основные этиопатогены ПИГН.

Выводы. Ассоциация хронического ПИГН со снижением в дебюте заболевания уровня экспрессии TLR2, TLR4 на моноцитах периферической крови больных, а также с уменьшением содержания циркулирующего провоспалительного цитокина IL-1 β позволяет считать, что недостаточная активация моноцитов на патогены может быть одним из звеньев патогенеза хронизации данного заболевания.

Результаты данного исследования имеют ограничения, связанные с небольшой выборкой групп исследования, что было связано с трудностью подбора групп больных, сопоставимых по демографическим показателям, клинико-морфологическим формам заболевания. Требуется дальнейшее исследование с расширением спектра исследуемых цитокинов и увеличением численности групп исследования. Результаты дальнейшего исследования позволят разработать лабораторные предикторы хронизации ПИГН, а также схемы иммуноориентированной профилактики хронизации данного заболевания.

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

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. 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. Bright, R. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine / R. Bright // Guy's Hospital Reports. – 1836. – Vol. 1. – P.388–400.
2. Balasubramanian, R. Post-infectious glomerulonephritis / R. Balasubramanian, S.D. Marks // Paediatr. Int. Child Health. – 2017. – Vol. 37 (4). – P.240–247.
3. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection / S.Y. Wang, R. Bu, Q. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95 (15). – P.e3386.
4. Toubi, E. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity / E. Toubi, Z. Vadasz // Autoimmun. Rev. – 2019. – Vol. 18 (3). – P.306–311.
5. Anders, H.J. Of inflammasomes and alarmins: IL-1 β and IL-1 α in kidney disease / H.J. Anders // J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 27. – P.2564–2575.
6. Weidenbusch, M. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus / M. Weidenbusch, O.P. Kulkarni, H.J. Anders // Clin. Sci. (Lond). – 2017. – Vol. 131 (8). – P.625–634.
7. Borthwick, L.A. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung / L.A. Borthwick // Semin. Immunopathol. – 2016. – Vol. 38 (4). – P.517–534.
8. Gabay, C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / C. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – Vol. 6 (4). – P.232–241.
9. Temporal Changes in Post-Infectious Glomerulonephritis in Japan (1976–2009) / J. Usui, T. Tawara-Iida, K. Takada [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (6). – P.e0157356.
10. Pericyte MyD88 and IRAK4 control inflammatory and fibrotic responses to tissue injury / I.A. Leaf, S. Nakagawa, B.G. Johnson [et al.] // J. Clin. Invest. – 2017. – Vol. 127. – P.321–334.
11. Down-regulation of fibrinogen biosynthesis by IL-4, IL-10 and IL-13 / M. Vasse, I. Paysant, J. Soria [et al.] // Br. J. Haematol. – 1996. – Vol. 93 (4). – P.955–961.
12. Duffield, J.S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis / J.S. Duffield // J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 124. – P.2299–2306.
13. Relevant genetic polymorphisms and kidney expression of Toll-like receptor (TLR)-5 and TLR-9 in lupus nephritis / N. Elloumi, R. Fakhfakh, O. Abida [et al.] // Clin Exp. Immunol. – 2017. – Vol. 190 (3). – P.328–339.
14. Association of Toll like receptor Asp299Gly with rheumatoid arthritis risk: a systematic review of case-control studies and meta-analysis / K. Tizaoui, A. Naouali, W. Kaabachi [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 2015. – Vol. 211 (3). – P.219–225.
15. Endosomal toll-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to HIV and HCV co-infection – Differential influence in individuals with distinct ethnic background / J.M. Valverde-Villegas, B.P. Dos Santos, R.M. de Medeiros [et al.] // Hum. Immunol. – 2017. – Vol. 78 (2). – P.221–226.

REFERENCES

1. Bright R. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Guy's Hospital Reports*. 1836; 1: 388-400.
2. Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37 (4): 240–247.
3. Wang SY, Bu R, Zhang Q, et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (15): e3386.
4. Toubi E, Vadasz Z. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2019; 18 (3): 306–311.
5. Anders HJ. Of inflammasomes and alarmins: IL-1 β and IL-1 α in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 2564–2575.
6. Weidenbusch M, Kulkarni OP, Anders HJ. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(8): 625–634.
7. Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. *Semin Immunopathol*. 2016; 38 (4): 517–534.
8. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6 (4): 232–241.
9. Usui J, Tawara-lida T, Takada T, et al. Temporal Changes in Post-Infectious Glomerulonephritis in Japan (1976–2009). *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157356.
10. Leaf IA, Nakagawa S, Johnson BG, et al. Pericyte MyD88 and IRAK4 control inflammatory and fibrotic responses to tissue injury. *J Clin Invest*. 2017; 127: 321–334.
11. Vasse M, Paysant I, Soria J, et al. Down-regulation of fibrinogen biosynthesis by IL-4, IL-10 and IL-13. *Br J Haematol*. 1996; 93 (4): 955–961.
12. Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2014; 124: 2299–2306.
13. Elloumi N, Fakhfakh R, Abida O, et al. Relevant genetic polymorphisms and kidney expression of Toll-like receptor (TLR)-5 and TLR-9 in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2017; 190 (3): 328–339.
14. Tizaoui K, Naouali A, Kaabachi W, et al. Association of Toll like receptor Asp299Gly with rheumatoid arthritis risk: a systematic review of case-control studies and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2015; 211 (3): 219–225.
15. Valverde-Villegas JM, Dos Santos BP, de Medeiros RM, et al. Endosomal toll-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to HIV and HCV co-infection – Differential influence in individuals with distinct ethnic background. *Hum Immunol*. 2017; 78 (2): 221–226.

© А.В. Медведев, А.Ф. Абукикиров, А.С. Зайцева, Л.А. Мазаева, Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелёв, Н.М. Шмелёва, 2020

УДК 616.24-002-056.3:616.12-005.4

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).19-27

ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ, СОЧЕТАЮЩИЙСЯ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЕ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

МЕДВЕДЕВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: alexmedved_1@mail.ru

АБУКИКИРОВ АНВЕР ФАТИКОВИЧ, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: abubik_1@mail.ru

ЗАЙЦЕВА АННА СЕРГЕЕВНА, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: anyasyls@yandex.ru

МАЗАЕВА ЛАРИСА АЛЕКСЕЕВНА, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: lara.mazaeva@yandex.ru

МАКАРЬЯНЦ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: Roman4000@yandex.ru

ШМЕЛЁВ ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ, докт. мед. наук, зав. отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-08, e-mail: eishmelev@mail.ru

ШМЕЛЁВА НАТАЛЬЯ МИХАЙЛОВНА, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7-499-785-90-31, e-mail: eishmelev@mail.ru

Реферат. Цель исследования – изучение клинических, рентгенологических, функциональных показателей больных гиперсенситивным пневмонитом в сочетании с ишемической болезнью сердца, оценка влияния этих заболеваний друг на друга. **Материал и методы.** В исследование вошли 48 больных гиперсенситивным пневмонитом и 23 больных с ишемической болезнью сердца. Больные были разделены на две группы. Основную группу составили 22 больных гиперсенситивным пневмонитом, сочетанным с ишемической болезнью сердца. В группу сравнения вошли пациенты двух подгрупп: 26 больных гиперсенситивным пневмонитом без ишемической болезни сердца и 23 больных с ишемической болезнью сердца без гиперсенситивного пневмонита. Наличие ишемической болезни сердца подтверждалось характерными клиническими признаками, электрокардиографическими и эхокардиографическими изменениями. Для оценки функционального статуса проводился тест с 6-минутной ходьбой, спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких. Проанализированы клинические симптомы, данные лучевых и эхокардиографических исследований. **Результаты и их обсуждение.** Интенсивность клинических симптомов (одышка, кашель) была существенно

выше в основной группе, чем в группах сравнения. Толерантность к физической нагрузке, оцененная по данным 6-минутного шагового теста, была существенно ниже в основной группе. Характер клинического статуса коррелировал с данными функциональных исследований. Объемные и скоростные показатели при проведении спирометрии имели тенденцию к большему снижению в основной группе по сравнению с обеими группами сравнения. Показатели диффузионной способности легких были существенно ниже в группе больных гиперсенситивным пневмонитом в сочетании с ишемической болезнью сердца по сравнению с группой больных только с ишемической болезнью сердца. Существенных различий с группой больных гиперсенситивным пневмонитом не было. Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке компьютерной томографии органов грудной клетки: существенно более выраженные изменения выявлены в основной группе. При оценке данных эхокардиографии установлено существенное увеличение легочной гипертензии объемов правых отделов сердца в основной группе по сравнению с группой больных с ишемической болезнью сердца. **Выводы.** Получены данные, свидетельствующие о большей интенсивности респираторной симптоматики, большей выраженности воспалительных изменений, снижении функционального статуса, вентиляционных нарушениях, дилатации полостей сердца, большем риске фатальных сосудистых осложнений у пациентов с гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: гиперсенситивный пневмонит, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемическая болезнь сердца.

Для ссылки: Гиперсенситивный пневмонит, сочетающийся с ишемической болезнью сердца: клинические, рентгенологические, функциональные особенности / А.В. Медведев, А.Ф. Абубикиров, А.С. Зайцева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.19–27. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).19-27.

HYPER-SENSITIVITY PNEUMONIA COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE: CLINICAL, RADIOLOGICAL, AND FUNCTIONAL FEATURES

MEDVEDEV ALEXANDER V., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: alexmedved_1@mail.ru

ABUBIKIROV ANVER F., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: abubik_1@mail.ru

ZAITSEVA ANNA S., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: anyasyls@yandex.ru

MAZAEVA LARISA A., C. Med. Sci., researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: lara.mazaeva@yandex.ru

MAKARYANTS NATALIA N., D. Med. Sci., leading researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, 107564, Russia, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: Roman4000@yandex.ru

SHMELEV EVGENY I., D. Med. Sci., the Head of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-08, e-mail: eishmelev@mail.ru

SHMELEVA NATALIA M., C. Med. Sci., senior researcher of the Department of tuberculosis differential diagnosis and extracorporeal methods of treatment of Central Tuberculosis Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7-499-785-90-31, e-mail: eishmelev@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to study clinical, radiological, and functional indicators in patients with hypersensitivity pneumonia in combination with coronary heart disease and to assess the impact of these diseases on each other. **Material and methods.** The study enrolled 48 patients with hypersensitivity pneumonia and 23 patients with coronary heart disease. The patients were divided into two groups. The primary group consisted of 22 patients with hypersensitivity pneumonia combined with coronary heart disease. The comparison group included patients from two subgroups: 26 patients with hypersensitivity pneumonia without coronary heart disease, and 23 patients with coronary heart disease without hypersensitivity pneumonia. The presence of coronary heart disease was confirmed by typical clinical manifestations, electrocardiographic and echocardiography changes. 6-minute walk test, spirometry, body-plethysmography, study of lung diffusion ability were performed to assess functional status. Clinical symptoms, radiation and echocardiography studies data were analyzed. **Results and discussion.** The intensity of clinical symptoms (shortness of breath, cough) was significantly higher in the primary group than in the comparison groups. The tolerance of physical activity, estimated from the six-minute step test, was significantly lower in the primary group. The nature of clinical status correlated with functional study data. Volumetric and velocity indices in spirometry tended to decrease more in the primary group than in both comparison groups. The lung diffusivity indices were significantly lower in the group of patients with hyper-sensitivity pneumonia combined with coronary heart disease in comparison with the group of patients with coronary heart disease only. There were no significant differences with the group with hyper-sensitivity pneumonia. A similar trend was observed in the chest CT evaluation: significantly more pronounced changes were revealed in the primary group. The evaluation of the echocardiography data revealed a significant increase in pulmonary hypertension of the right heart sections in the primary group compared to the group of patients with coronary heart disease. **Conclusion.** We have obtained data evidencing higher intensity of respiratory symptoms, more pronounced

inflammatory changes, decreased functional status, ventilation disorders, and dilatation of heart cavities, higher risk of fatal vascular complications in patients with hyper-sensitivity pneumonia associated with coronary heart disease.

Key words: hyper-sensitivity pneumonia, cardiovascular diseases, coronary heart disease.

For reference: Medvedev AV, Abubikirov AF, Zaitseva AS, Mazaev LA, Makaryants NN, Shmelev EI, Shmeleva NM. Hyper-sensitivity pneumonia combined with coronary heart disease: clinical, radiological, and functional features. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 19-27. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).19-27.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается у 9–12% женщин и 13–15% мужчин в возрасте 45–64 лет, ее распространенность увеличивается с возрастом [1]. Гиперсенситивный пневмонит (ГСП) диагностируется у 10,2% среди всех госпитализированных в клинику пульмонологии больных с интерстициальными заболеваниями легких [2], а согласно исследованиям зарубежных авторов – у 6,6–15,1% больных [3, 4]. Сочетание ГСП с заболеваниями сердечно–сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия) отмечено у 14% пациентов [5]. У больных ИБС, использующих амиодарон в качестве антиангинального и антиаритмического средства, возможно развитие гиперсенситивного пневмонита [6]. Влияние сердечно–сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, на течение гиперсенситивного пневмонита неоднозначно и обсуждается до сих пор. Наличие у больного ГСП этих заболеваний позволяет оценить их влияние друг на друга и установить возможную патогенетическую связь. Гипоксемия, нарушение легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных хроническим вариантом пневмонита осложняют течение ИБС и служат предикторами сердечно–сосудистого риска [7]. Нежелательное влияние стероидной терапии ГСП (гипергликемия, дислипидемия, нарушение жирового обмена), ограничение двигательной активности рассматриваются как факторы развития ишемической болезни сердца. Высказано предположение, что системное воспаление может быть общим патогенетическим механизмом прогрессирования гиперсенситивного пневмонита и ИБС [8]. Это косвенно подтверждается обнаружением в крови больных ГСП повышенного маркера системного воспалительного ответа: С-реактивного протеина, который способен запускать перекисное окисление липидов, модулируя окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию [9]. Не изучено влияние табачного дыма на течение этих заболеваний. Курение является одной из основных причин развития хронического воспаления низкой градации, лежащего в основе формирования атеросклероза [10]. В то же время отмечено, что только у 5% курящих пациентов развивается гиперсенситивный пневмонит, так как сигаретный дым подавляет ответ иммунной системы на антигенное раздражение. Однако при развитии ГСП у курильщика с большим стажем он ассоциируется с более тяжелым течением и более высокой смертностью [11]. В связи с отсутствием единого мнения о наличии причинно–следственных связей между гиперсенситивным пневмонитом и кардиальными болезнями необходимо проведение дополнительных исследований по изучению особенностей течения этих заболеваний.

Цель исследования – изучение клинических, лабораторных, рентгенологических, функциональных показателей больных гиперсенситивным пневмонитом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. В исследование вошли 48 больных гиперсенситивным пневмонитом, установленным на основании отягощенного аллергического анамнеза (наличия контакта с антигеном при выполнении профессиональной обязанности и длительности его экспозиции), респираторных симптомов (кашля, одышки), уменьшения интенсивности клинических симптомов при прекращении контакта с аллергеном, результатов функционального исследования [рестриктивных нарушений функций внешнего дыхания (ФВД)], снижения диффузионной способности легких, характерных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (двусторонняя диффузная мелкоочечная диссеминация, симптом «матового стекла», признаки «сотового легкого»); цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (нейтрофильный или лимфоцитарный характер БАЛ), а также по результатам гистологического исследования биоптата легких.

У 22 пациентов основной группы и у 23 пациентов группы сравнения диагностирована ИБС. Диагноз ишемической болезни сердца, хронической недостаточности кровообращения (ХСН) подтверждали согласно рекомендациям по диагностике ИБС, острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2013 г. [12]. В исследование не включены пациенты с III–IV функциональным классом ХСН по классификации NYHA.

У всех пациентов изучался анамнез с уточнением отягощающего аллергического воздействия, проведено лабораторное исследование клинического и биохимического анализов крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы, липопротеидов высокой и низкой плотности, холестерина, С-реактивного протеина). Исследуемым больным проводили электрокардиографию и эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима–медиа, спирометрию, изучение диффузионной способности легких, пульсоксиметрию, 6-минутный шаговый тест с подсчетом пройденной дистанции в метрах.

Оценка клинических симптомов проведена по трехбалльной шкале в зависимости от степени его выраженности (1 – умеренная выраженность симптома, 2 – средняя, 3 – выраженный симптом). При интерпретации результатов компьютерной томографии органов грудной клетки использован метод Kazerooni с анализом интерстициальных и ретикулярных изменений. При трактовке каждого из компонентов использована пятибалльная шкала оценки [13].

Для статистического анализа использовано программное обеспечение SPSS 22. Сравнение средних значений между двумя параллельными группами проводилось с помощью критерия Стьюдента. Когда распределение параметров отличалось от нормального, при оценке статистической значимости различий, использовали U-критерий Манна – Уитни. В этих случаях результаты представлены с интерквартильным размахом 25-й и 75-й процентиля. Критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05 и менее.

Результаты и их обсуждение. Обследован 71 больной (33 мужчины, 38 женщин) в возрасте от 47,9 до 58,2 года. Характеристика участников исследования отражена в табл. 1.

Согласно цели и задачам исследования пациенты были разделены на 3 группы. Основную группу составили 22 больных гиперсенситивным пневмонитом с ИБС [12 мужчин, 10 женщин, средний возраст (52,3±1,9) года]. Длительность гиперсенситивного пневмонита составила (3,45±0,4) года. Больные этой группы имели следующие клинические формы ишемической болезни сердца: у 13 пациентов диагностирована ИБС II функционального класса, у 7 из них – ИБС III функционального класса, у 4 больных – ИБС, постинфарктный кардиосклероз.

Количественно по-другому распределены клинические формы ИБС контрольной группы: у 18 больных диагностирована ИБС II функционального класса, у 5 пациентов – ИБС III функционального класса. Основная часть пациентов с ГСП и ИБС (14, или 63,6%) имела контакт с плесневыми грибами (опилки деревьев, заплесневелая солома), у 6 больных (27,3%) наблюдался контакт с пером и экскрементами птиц. Причина развития гиперсенситивного пневмонита осталась неясной у 2 больных ИБС.

Предположительно она была связана с длительным приемом амиодарона. Группу сравнения

составили 26 больных (12 мужчин, 14 женщин), не имеющих кардиальных заболеваний [средний возраст – (50,6±2,4) года], длительность ГСП – 3,71 года.

Большая часть пациентов (18, или 69,23%) находилась в активном периоде профессиональной деятельности. Больные имели контакт с химическими реагентами, красителями, смолами, полиуретаном, строительной пылью. Приблизительно у трети больных этой группы (30,76%) наблюдался длительный контакт с аллергенами животного происхождения (шерсть кошки, собаки, кролика). У 18 (81,8%) больных пневмонитом, ассоциированным с ИБС, не удалось проследить хронологическую связь ингаляции аллергена с развитием респираторных симптомов (кашель, одышка). Острые эпизоды заболевания отсутствовали также и у большинства больных гиперсенситивным пневмонитом без ИБС [у 20 (76,92%) из 26 пациентов].

Умеренная выраженность респираторных симптомов, отсутствие острых эпизодов заболевания предполагали длительное постоянное воздействие аллергена. Кроме факторов профессиональной агрессии у больных гиперсенситивным пневмонитом оценены и другие факторы риска. Избыточная масса тела, длительный стаж табакокурения традиционно рассматриваются как факторы риска развития ИБС. Намечена тенденция большего показателя индекса курения при ИБС, чем при ГСП, однако эти различия оказались статистически несущественными. Индекс массы тела умеренно повышен у пациентов ГСП с ИБС и у больных с «изолированной» ИБС; в пределах нормы у пациентов с ГСП без сердечно-сосудистых заболеваний. Больные ГСП с ИБС имели меньшую продолжительность легочного заболевания (3,45 года), чем больные ГСП без заболеваний сердечно-сосудистой системы (3,71 года). Интенсивность кашля составила 1,13 балла, одышки – 2,03 балла, выделения мокроты – 0,92 балла у

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых больных

Показатель	Больные ГСП с ИБС, n=22	Больные ГСП без ИБС, n=26	Больные ИБС, n=23
Возраст, лет	52,30±1,9 [48,54; 57,36]	50,64±2,4 [46,33; 58,28]	53,11 [47,92; 55,83]
Пол, муж/жен.	10/12	12/14	11/12
Продолжительность ГСП, лет	3,45 [2,92; 3,67]	3,71 [3,02; 3,84]	–
Продолжительность ИБС, лет	2,90 [2,41; 3,77]	–	3,84 [2,83; 4,15]
Индекс курения, пачка-лет	7,72±2,2 [7,10; 8,49]	8,47±6,64 [8,22; 10,08]	10,33±5,21 [9,26; 11,13]
Индекс массы тела, кг/рост (в метрах)	26,92±1,3 [47,25; 27,84]	23,89±2,5 [22,12; 25,15]	25,06±0,9 [20,82; 25,17]
Одышка, балл	2,03 [1,64; 2,12]* (**)	1,53 [1,36; 1,82]	0,96 [0,83; 1,16]
Кашель, балл	1,13 [0,99; 1,35]*	0,84 [0,61; 0,94]	–
Выделение мокроты, балл	0,92 [0,81; 1,08]	0,68 [0,53; 0,92]	–

Примечание: 1. Здесь и далее в таблицах: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГСП – гиперсенситивный пневмонит; муж. – мужчины, жен. – женщины, пачка-лет – соотношение количества выкуриваемых пачек сигарет к стажу (количеству лет) курения табака; кг – килограмм. 2. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Me [k25%; k75%]. Для расчета статистической значимости различий показателей: продолжительность ГСП, продолжительность ИБС, кашель, одышка, выделение мокроты между подгруппами ГСП с наличием или отсутствием ИБС использован двусторонний U-критерий Манна – Уитни. Для расчета других показателей в этих подгруппах использован критерий Стьюдента. В графе «Пол» представлены абсолютные значения. Для расчета статистической значимости различий по половому составу использован двусторонний точный критерий Фишера. 3. *Отличие от подгруппы ГСП без ИБС статистически значимо ($p<0,05$); **отличие от подгруппы с «изолированной» ИБС статистически достоверно ($p<0,05$).

больных гиперсенситивным пневмонитом, сочетанным с ИБС, что выше, чем у пациентов с ГСП без этого сочетания. Можно предположить, что наличие ИБС увеличивает тяжесть и скорость проявления клинических признаков гиперсенситивного пневмонита. Около половины больных ГСП, не имеющих кардиальных заболеваний [11 (42,3%) из 26 пациентов], затруднились вспомнить дату развития респираторных симптомов, так как зачастую они не влияли на повседневную двигательную активность. Незаметное появление симптомов, постепенное их усиление в течение длительного времени отсрочили обращение к врачу. Причинами усиления симптомов больные считали длительный стаж табакокурения, а нежелание посещения пульмонолога аргументировали накапливаемой усталостью к концу рабочей недели. Поздний визит к врачу пациенты оправдывали малой интенсивностью беспокоящих жалоб, а также практически полным исчезновением кашля и одышки в выходные дни. У больных гиперсенситивным пневмонитом с ишемической болезнью сердца не наблюдалось острых эпизодов легочного заболевания, приводящих к внезапному усилению кашля и одышки. Однако развитие приступов стенокардии, усиление одышки на фоне коронарного синдрома заставляли пациентов с ГСП своевременно обратиться за медицинской помощью. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний вызывало необходимость проведения дополнительных функциональных и

лучевых методов исследований для оценки их корреляции с клинической симптоматикой. Эти данные отражены в *табл. 2*.

При исследовании функции внешнего дыхания у больных ГСП выявлен смешанный тип вентиляционных нарушений. У больных всех групп регистрировались как рестриктивные изменения (снижение жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких), так и обструктивные нарушения (уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду). Наибольшая степень изменений отмечена у больных основной группы, в контрольной группе выраженность функциональных нарушений была меньше. Эти изменения отсутствовали у пациентов с ИБС. У больных ГСП обеих групп функциональные нарушения являлись отражением морфологических изменений: утолщения внутридолькового и межальвеолярного интерстиция, гранулематозного воспаления легочной ткани, бронхиолита, субплевральных фиброзных уплотнений. У больных ГСП и ИБС уменьшение ЖЕЛ и ФЖЕЛ объяснялось периваскулярной интерстициальной инфильтрацией легочной ткани, сопровождающейся большим снижением функциональных показателей.

При исследовании диффузионной способности легких больных ГСП показатели диффузии по оксиду углерода (DLCO) и коэффициента диффузии (DLCO/VA) значительно снижены, статистически значимое уменьшение диффузионной способности легких за-

Т а б л и ц а 2

Результаты обследования больных ГСП при наличии и отсутствии ИБС

Показатель	ГСП с ИБС, n=22	Больные ГСП без ИБС и без АГ, n=26	Больные ИБС, n=23
ЖЕЛ, %	68,45±4,6 [62,71; 70,03]	72,83±3,2 [68,76; 73,98]	79,92±4,4 [75,24; 81,06]
ФЖЕЛ, %	69,82±3,6 [67,22; 71,45]	73,17±2,9 [69,12; 75,66]	80,26±3,3 [76,59; 84,10]
ОФВ ₁ , %	62,32±4,4 [59,87; 65,48]	71,28±2,8 [65,74; 73,97]	79,51±4,5 [72,64; 80,99]
МСВ ₇₅ , %	45,37±4,5 [42,09; 48,16]	50,36±2,2 [46,11; 54,63]	60,83±3,6 [54,85; 66,03]
МСВ ₅₀ , %	46,67±3,9 [40,23; 49,88]	53,25±4,8 [49,08; 56,10]	62,72±3,3 [58,74; 69,09]
МСВ ₂₅ , %	44,56±3,3 [41,01; 48,24]	49,82±4,4 [44,08; 54,16]	55,34±0,9 [50,17; 58,47]
DLCO, моль/мин/к Ра	56,12±4,73 [54,4; 60,2]**	61,31±3,2 [56,76; 64,89]	80,72±2,6 [74,63; 83,17]
DLCO/VA, моль/мин/к Ра/L	58,43±3,5[55,82; 61,76]**	62,88±4,1 [58,03; 66,43]	79,76±2,2 [77,53; 82,47]
РаО ₂ , мм рт.ст.	67,76 ±3,8 [64,56; 69,35]	70,36±3,8 [67,97; 73,75]	72,36±4,1 [69,53; 74,28]
ТКМК, мм	1,16 [0,96; 1,18]*	0,95 [0,84; 0,97]	1,12 [0,87; 1,14]
6-МТ, м	359,9±11,7[326,8; 387,2]*(**)	435,3±14,6[428,6; 476,8]	469,2±8,8[393,3; 484,1]
SpO ₂ до 6-МТ, %	93,8±1,6 [92,2; 94,8]	94,1±3,3 [93,8; 94,7]	95,4±4,5 [94,6; 95,7]
SpO ₂ после 6-МТ, %	83,6±2,8 [81,32; 88,74]**#	87,1±4,7 [84,88; 93,67]	94,8±1,5 [93,7; 96,2]
Интерстициальные изменения на КТ, балл	2,78 [2,29; 2,89]**	1,62 [1,47; 1,84]	0,31[0,12; 0,44]
Ретикулярные изменения на КТ, балл	3,12 [3,08; 3,36]	3,04 [2,98; 3,10]	-

*Примечание:*1. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, % от должных величин; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; МСВ₇₅ – мгновенная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 75% ЖЕЛ от начала выдоха; МСВ₅₀ – мгновенная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 50% ЖЕЛ; МСВ₂₅ – мгновенная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 25% ЖЕЛ; DLCO – диффузионная способность легких по оксиду углерода, выполненная методом одиночного выдоха; DLCO/VA – коэффициент диффузии; ТКМК – толщина комплекса интима–медиа; РаО₂ – напряжение кислорода капиллярной крови; КТ – компьютерная томография; 6-МТ – 6-минутный шаговый тест. 2. Для расчета статистической значимости различий показателей выраженности интерстициальных и ретикулярных изменений на КТ между подгруппами больных ГСП использован U-критерий Манна – Уитни. Для расчета других показателей в этих подгруппах использован критерий Стьюдента. 3. * и ** см. комментарии табл. 1, # различие анализируемых показателей до и после 6-МТ статистически достоверно (p<0,05).

фиксировано в группе больных гиперсенситивным пневмонитом с ИБС ($p < 0,05$). Можно предположить, что нарушения микроциркуляции альвеоларно-капиллярной мембраны у больных ИБС связаны со структурными изменениями сосудистой стенки и снижением ее эластических свойств, о чем косвенно свидетельствует увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ).

Однако газовый состав крови по кислороду сохранялся в пределах нормы у больных ГСП без ИБС и у пациентов с «изолированной» ишемической болезнью сердца. Наблюдалась тенденция к умеренному его снижению у больных ГСП с ИБС, но достоверных различий PaO_2 в группах не отмечено.

Для оценки переносимости физической нагрузки всем больным был выполнен тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ). Оценивалось расстояние в метрах, пройденное больным за шесть минут, степень насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) исходно и по завершении теста. Нагрузочные тесты могут служить ранним индикатором функциональных нарушений, опережая скорость развития рентгенологических изменений [14]. Тест с 6-минутной ходьбой признан доказанным методом оценки прогноза интерстициальных заболеваний легких [15].

Расстояние, пройденное за 6 мин больным гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца, составило 359,9 м. Это расстояние было короче, чем у больных ГСП без кардиальных заболеваний (435,3 м) и у больных ишемической болезнью сердца (469,2 м). Десатурация наблюдалась у всех больных, достоверное снижение насыщения крови кислородом отмечено у больных гиперсенситивным пневмонитом при наличии ишемической болезни сердца ($p < 0,05$). У больных ИБС контрольной группы различий показателей SpO_2 перед началом теста и после его завершения не выявлено.

Можно констатировать, что у больных гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, толерантность к физической нагрузке меньше, чем у больных группы сравнения (ГСП без ишемической болезни сердца) и у больных контрольной группы (с «изолированной» ИБС). Результаты теста отражают отягощающее влияние интерстициального и кардиального заболевания друг на друга: у больного гиперсенситивным пневмонитом ИБС является фактором, ограничивающим расстояние, пройденное за 6 мин; наличие ГСП снижает функциональный статус больного ишемической болезнью сердца.

При анализе результатов компьютерной томографии органов грудной клетки наблюдались две группы рентгенологических изменений. Перифокальная инфильтрация интерстиция, инфильтрация перибронхиальных и переваскулярных пространств по типу «матового стекла» составили группу признаков с преимущественным интерстициальным компонентом изменений. Интенсивность интерстициального у больных ГСП с ИБС выше ($p < 0,05$). Симптом «матового стекла» был обусловлен сосудистыми нарушениями: повышением васкуляризации венул и артериол малого круга кровообращения, гиперво-

лемией, расширением основных стволов легочных сосудов.

У больных с «изолированным» гиперсенситивным пневмонитом симптом «матового стекла» отражал изменения интерстиция и являлся проявлением только легочного заболевания. У больных пневмонитом, ассоциированным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, симптом «матового стекла» развивался также за счет увеличения перфузии крови в расширенном венозном русле. То есть этот рентгенологический симптом суммировал патологические изменения легочного интерстиция и процесс заполнения альвеол экссудатом из-за застойных явлений малого круга кровообращения.

Фиброзирование централобулярных очагов, утолщение стенок бронхов, фиброзирование межальвеоларных перегородок, признаки «сотового» легкого составили группу признаков с преимущественно ретикулярным характером изменений. Статистических различий выраженности ретикулярного компонента у пациентов основной и контрольной групп не отмечено.

Для анализа параметров центральной гемодинамики всем больным выполнено эхокардиографическое обследование (табл. 3).

По результатам ЭхоКГ в группе пациентов гиперсенситивным пневмонитом выявлена легочная гипертензия и гипертрофия правых отделов сердца. Легочной гипертензией считалось повышение систолического давления в легочной артерии выше 30 мм рт.ст.; гипертрофией правых отделов – утолщение свободной стенки правого желудочка (ТСПЖ) более 0,5 см, увеличение его диаметра (ДПЖ) более 2,6 см [16]. У больных ГСП, сочетанных с ишемической болезнью сердца, изменение этих показателей было более выраженным, чем у больных гиперсенситивным пневмонитом без ИБС.

Степень легочной гипертензии (ЛГ) и гипертрофии правого желудочка коррелирует с выраженностью альвеоларной гипоксии у больных гиперсенситивным пневмонитом. Отмечено, что развитие хронического легочного сердца осложняет прогноз основного заболевания [17].

Допустимо предположение, что легочная гипертензия и гипертрофия правого желудочка у больных основной группы отражают ремодулирующие процессы правых отделов сердца и могут свидетельствовать о негативном влиянии сердечно-сосудистых заболеваний на течение гиперсенситивного пневмонита. У пациентов с «изолированной» ИБС и легочной гипертензией структурных изменений правых отделов сердца не было.

Глобальная сократительная способность сохранена: фракция выброса у больных всех групп была в пределах нормальных значений. Признаки гипертрофии левого желудочка выявлены у 4 (18,18%) больных в группе пациентов с ГСП и ИБС. У этих больных регистрировалось утолщение межжелудочковой перегородки [(1,13±0,15) см] и задней стенки ЛЖ [(1,18±0,16) см], увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка [(5,5±0,6) см]. Изменения были характерны для эксцентрической гипертрофии миокарда: увеличение индекса массы

миокарда [(272,5±12,6) г/м²] и относительной толщины левого желудочка [(0,429±0,2) см].

У других больных этой группы нарушения геометрии левого желудочка не наблюдалось – средние значения анализируемых показателей были в пределах нормы. Структурные изменения левого желудочка сформировались после острого инфаркта миокарда и являлись компенсаторным механизмом сохранения его систолической функции.

Сравнительный анализ показателей эхокардиографического исследования говорит о разнонаправленной тенденции у больных клиническими формами ИБС. У больных гиперсенситивным пневмонитом с ишемической болезнью сердца II и III функционального класса структурных изменений не было, они наблюдались только у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. О тенденции развития диастолической дисфункции левого желудочка у этих больных свидетельствовало увеличение его

конечно-диастолического размера [(5,5±0,6) см]. Признаков диастолической дисфункции у больных контрольной группы не отмечено.

Таким образом, у больных гиперсенситивным пневмонитом, сочетанным с ишемической болезнью сердца, регистрируются структурные изменения левого и правого желудочка, приводящие к функциональным нарушениям. Нарушение работы миокарда, процессы ремоделирования объясняют снижение толерантности физической нагрузки по результатам 6-минутного шагового теста.

При анализе результатов лабораторного обследования показатели липидного обмена были повышены у больных ишемической болезнью сердца (табл. 4). У больных ГСП с ИБС отмечено большее повышение значений общего холестерина (5,98 моль/л) и ЛПНП (3,49 моль/л), чем у больных с «изолированной» ИБС (соответственно 5,75 ммоль/л и 3,27 ммоль/л).

Таблица 3

Результаты эхокардиографического обследования больных ГСП

Показатель	Больные ГСП с ИБС, n=22	Больные ГСП без ИБС, n=26	Больные ИБС, n=22
Систолическое давление ЛА, мм рт.ст.	32,82±3,2** [30,54;33,6]	30,38±3,19 [24,08;32,78]	22,65±5,23 [19,43; 23,74]
ФВ, %	55,93±7,4 [54,31; 59,64]	63,69±6,5 [61,42; 64,08]	62,03±2,82 [59,49; 62,58]
ТСПЖ, см	0,65* [0,58; 0,69]	0,53 [0,48; 0,58]	0,48 [0,40; 0,49]
Диаметр правого желудочка, см	2,71±0,2** [2,58; 2,74]	2,62±0,03 [2,55;2,63]	2,32 ±0,1 [2,29; 2,35]
ТМЖП, см	1,13±0,15 [1,11; 1,14]	0,93±0,13 [0,90; 0,95]	0,92±0,15 [0,89; 0,96]
ТЗЛЖ, см	0,98 [0,95; 1,05]	0,96±0,12 [0,87; 0,99]	0,92±0,15 [0,90; 0,94]
КДР ЛЖ, см	4,82±0,7 [4,76; 5,15]	4,64±0,8 [4,60; 4,73]	4,63±1,13 [4,61; 4,72]
КСР ЛЖ, см	3,09±0,1 [2,96; 3,17]	3,29±1,18 [3,25; 3,33]	3,26±1,52 [3,18; 3,40]
ИММЛЖ	105,53±7,3 [98,6;110,84]	87,48±6,9 [85,57; 94,03]	90,52±4,3 [89,19; 93,66]
ИОТ, см	0,406 [0,38;0,411]	0,413±0,11 [0,391;0,422]	0,418±0,15 [0,4109; 0,42]
ММЛЖ, г/м ²	158,3±9,1 [146,3; 175,1]	148,72±8,3 [139,5; 154,6]	160,49±7,6 [154,7; 168,5]

Примечание: 1. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Ме [k25%; k75%]. 2. Систолическое давление ЛА – систолическое давление легочной артерии (мм рт.ст.); ФВ – фракция выброса (%); ТСПЖ – толщина свободной стенки правого желудочка (см); ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (см); КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка (см); КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка (см); ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ – индекс относительной толщины ЛЖ (см); ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка (г/м²). 2. Для расчета статистической значимости различий показателя ТСПЖ между подгруппами больных ГСП и пациентов с ИБС использован U-критерий Манна – Уитни. Для расчета других показателей в этих подгруппах использован критерий Стьюдента. 3. * и ** смотрите комментарии из табл. 1.

Таблица 4

Результаты лабораторного обследования больных гиперсенситивным пневмонитом при наличии и отсутствии ИБС

Показатель	Больные ГСП с ИБС, n=22	Больные ГСП без ИБС, n=26	Больные ИБС, n=23
Общий холестерин, ммоль/л	5,98 [5,16; 6,29]*	4,41 [4,22; 5,09]	5,75 [5,20; 5,84]
ЛПНП, ммоль/л	3,49 [3,81; 6,67]	3,18 [3,09; 3,70]	3,27 [3,01; 3,46]
ЛПВП, ммоль/л	1,54 [1,36; 1,75]	1,32 [1,19; 1,47]	1,48 [1,25; 1,83]
Триглицериды, ммоль/л	1,34 [1,28; 1,62]	0,98 [0,84; 1,06]	1,25 [1,17; 1,33]
Вч СРП, мг/л	7,86 [5,84; 10,75]**(**)	5,02т[4,67; 6,29]	5,09 [4,82; 5,85]
SCORE	4,19 [3,89; 4,24]	2,26 [2,03; 2,31]	3,07 [2,95; 3,19]

Примечание: 1. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СРП – С-реактивный протеин; SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет. 2. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Ме [k25%; k75%]. Для расчета статистической значимости различий показателей между анализируемыми группами использован критерий Стьюдента. 3. *Отличие от подгруппы больных гиперсенситивным пневмонитом без ишемической болезни сердца (больные ГСП без ИБС) статистически значимо (p<0,05); **отличие от подгруппы с «изолированной» ишемической болезнью сердца (больные ИБС) статистически достоверно (p<0,05).

Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия отсутствовали у больных гиперсенситивным пневмонитом, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

C-реактивный протенин (CRP) отражает воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке, обнаруживается в интима артерий под эндотелием на всех этапах атерогенеза [18].

По другим данным, C-реактивный протеин является медиатором атеросклероза, не уступающего по значимости другим факторам риска развития этого заболевания: увеличению общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [19, 20]. С другой стороны, CRP можно рассматривать как маркер воспалительного процесса у больных гиперсенситивным пневмонитом [21]. По результатам лабораторного исследования у больных ГСП с ИБС отмечена взаимосвязь показателей липидного обмена с показателями системного воспаления: увеличению холестерина и липидов низкой плотности соответствует более высокие значения C-реактивного протеина. Возможно, что увеличение CRP, повышение показателей липидограммы отражают внутрисосудистое воспаление. Воспалительные процессы играют существенную роль в формировании атеросклеротической бляшки, в повреждении стабильной атеромы, являются независимым фактором развития жизнеугрожающих сосудистых событий [18–20, 22]. Допустимо предположение, что за счет персистенции хронического воспаления у больных ГСП с ИБС возрастает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Гиперхолестеринемия, дислипидемия, альвеолярная гипоксия, внутрисосудистое воспаление являются факторами атеросклеротического поражения артерий, оцениваемого по показателю ТКИМ. Это объясняет большее увеличение толщины комплекса интима–медиа (1,16 мм) и большой риск фатальных событий (индекс SCORE у этих больных составляет 4,19). У больных ГСП без ИБС влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний выражено в меньшей степени: ТКИМ – 0,95 мм, индекс SCORE – 2,26.

Выводы. В настоящем исследовании получены данные, свидетельствующие о большей интенсивности респираторной симптоматики, большей выраженности воспалительных изменений, снижении функционального статуса, вентиляционных нарушениях, дилатации полостей сердца, большем риске фатальных сосудистых осложнений у пациентов с гиперсенситивным пневмонитом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 0515-2019-0014 «Совершенствование методов лечения гранулематозных, интерстициальных, неспецифических заболеваний легких», утвержденной ученым советом ФГБУН «Центральный научно-исследовательский институт

туберкулеза», г. Москва. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Оганов, Р.Г.* Коморбидная патология в клинической практике / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Саманенков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (6). – С.5–56.
2. *Илькович, М.М.* Экзогенный аллергический альвеолит / М.М. Илькович, Г.П. Орлова // Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С.114–140.
3. *Lacasse, Y.* Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. / Y. Lacasse, M. Girard, Y. Cormier // Chest. – 2012. – Vol. 142 (1). – P.208–217.
4. *Sforza, G.G.* Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease / G.G. Sforza, A.R. Marinou // Clin. Mol. Allergy. – 2017. – Vol. 15. – P.6.
5. *Hsieh, C.* Hypersensitivity Pneumonitis / C. Hsieh, H. Kamangar; chief editor B.R.P. Updated. – 2015. – 286 p.
6. *Орлова, Г.П.* Амидарон – индуцированный экзогенный токсический альвеолит / Г.П. Орлова, М.М. Илькович, Ю.В. Николаева // Доктор-Ру. – 2015. – № 3/4. – С.44–49.
7. *Chronic hypersensitivity pneumonitis* / A. Churg, N.L. Muller, J. Flint, J.L. Wright // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30 (2). – P.201–208.
8. *Churg, A.* Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? / A. Churg, A. Bilawich, J.L. Wright // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2018. – Vol. 142. –P.109–119.
9. *Selman, M.* Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology / M. Selman, A. Pardo, T.E. King // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186 (Iss. 4). –P.314–324.
10. *Pigeon fanciers lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens* / C.L. Baldwin, A. Todd, S. Bourke [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1998. –Vol. 113. – P.166–172.
11. *Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers lung* / S.J. Bourke, R. Carrer, K. Andersen [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1989. –Vol. 19. – P.629–632.
12. *Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации.* – Москва: Медицина, 2016. – 51 с. – URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>
13. *Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии* / В.Н. Лесняк, Л.П. Ананьева, О.А. Конева [и др.] // Пульмонология. – 2017. – № 27 (1). – С.41–50.
14. *Mascolo, M.C.* Role of exercise evaluation in restrictive lung disease: new insights between Mars 2001 and February 2003 / M.C. Mascolo, J.D. Truweit // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2003. – Vol. 9, № 5. – P.408–410.
15. *Exercise limitation in patients with interstitial lung disease* / O.E. Avdeeva, Z.R. Aisanov, E.N. Kalmanova [et al.] // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10, suppl. 25. – P.65.
16. *Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца* / Ю.А. Васюк, М.В. Копелева, О.Ю. Корнеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95). – С.1–28.
17. *A Haemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis* / R.K.F. Oliveira, C.A.C. Pereira, R.P. Ramos [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. –Vol. 44 (2). –P.415–424.
18. *Шальнев, В.И.* Роль воспалительных факторов в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов /

В.И. Шальнев // Российский семейный врач. – 2005. – Т. 9, № 3. – С.4–11.

19. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apo-lipoprotein E-deficient mice / A. Paul, K. Ko, L. Lee [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 5. – P.647–655.
20. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий / Н.Е. Гаврилова, Н.В. Петрова, Е.Б. Яровая [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2013. – № 12. – С.40–45.
21. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an International Modified Delphi Survey / J. Morisset, K.A. Johannson, K.D. Jones [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2018. – Vol. 197. – P.1036–1044.
22. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста / А.И. Ершова, А.Д. Деев, Е.Л. Александрова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (4). – С.34–39.

REFERENCES

1. Oganov RG, Denisov IN, Samanekov VI. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike [Comorbid pathology in clinical practice]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2017; 16 (6): 5-56.
2. Il'kovich MM, Orlova GP. Ekzogennyj allergicheskij al'veolit v knige: Interstitial'nye i orfannye zabolevaniya legkih, pod redakcij MM Il'kovicha [Exogenous Allergic Alveolitis in the Book: Interstitial and Orphan Pulmonary Diseases, edited by MM Il'kovich]. Moskva: GEOTAR – Media [Moscow: GEOTAR – Media]. 2016; 3 (2): 114 – 140.
3. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012; 142 (1): 208-217.
4. Sforza GGR, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy*. 2017; 15: 6.
5. Hsieh C, Kamangar H. Hypersensitivity Pneumonitis. Chief Editor: Byrd RP Updated. 2015; 286 p.
6. Orlova GP, Il'kovich MM, Nikolaeva YuV. Amidaron – inducirovannyj ekzogennyj toksicheskij al'veolit [Amidaron – induced exogenous toxic alveolitis]. *Doktor –ru*. 2015; 3-4: 44-49.
7. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30 (2): 201-208.
8. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142: 109–119.
9. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 (Iss. 4): 314-324.
10. Baldwin CL, Todd A, Bourke S, et al. Pigeon fanciers lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens. *Clin Exp Immunol*. 1998; 113: 166-172.
11. Bourke SJ, Carrer R, Andersen K, et al. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers lung. *Clin Exp Allergy*. 1989; 19: 629-632.

12. Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdca: klinicheskie rekomendacii [Stable coronary heart disease / Clinical recommendations]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 2016; 28-56. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>
13. Lesnyak VN, Anan'eva LP, Koneva OA, Goryachev DV, Zvezdkina EA, Kochanova MN, Desinova OV, Ovsyanikova OB. Polukolichestvennye vizual'nye metody ocenki vyrazhennosti interstitial'nyh porazhenij legkih po dannym komp'yuternoj tomografii [Semi-quantitative visual methods for assessing the severity of interstitial lung lesions according to computed tomography]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2017; 27 (1): 41–50.
14. Mascolo MC, Truwit JD. Role of exercise evaluation in restrictive lung disease: new insights between Mars 2001 and February 2003. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9 (5): 408-410.
15. Avdeeva OE, Aisanov ZR, Kalmanova EN, et al. Exercise limitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 1997; 10 (25), 0491: 65.
16. Vasyuk YuA, Kopeleva MV, Korneeva OYu, Krikunov PV, Ryabov VV, Surkova EA, Shkol'nik EL. Rekomendacii po kolichestvennoj ocenke struktury i funkcii kamer serdca [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2012; 3 (95): 1-28.
17. Oliveira RKF, Pereira CAC, Ramos RP, Ferreira EVM, Messina CMS, Kuranishi LT, Gimenez A, Campos O, Silva CMC, Ota-Arakaki JS. A Haemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014; 44 (2): 415-424.
18. Shal'nev VI. Rol' vospalitel'nyh faktorov v patogeneze ateroskleroticheskogo porazheniya sudov [The role of inflammatory factors in the pathogenesis of atherosclerotic vascular lesions]. *Rossijskij semejnyj vrach* [Russian family doctor]. 2005; 9 (3): 4-11.
19. Paul A, Ko K, Lee L, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apo-lipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004; 109 (5): 647-655.
20. Gavrilova NE, Petrova NV, Yarovaia EB, Mazaev VP, Urazilina SZh, Bojcov SA. Vzaimosvyaz' mezdu vyrazhennost'yu koronarnogo ateroskleroza, faktorami riska i markerami ateroskleroticheskogo porazheniya karotidnyh i perifericheskikh arterij [The relationship between the severity of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of atherosclerotic lesions of the carotid and peripheral arteries]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2013; 12 (1): 40-45.
21. Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Col-lard HR, Walsh SLF, et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 1036–1044.
22. Ershova AI, Deev AD, Aleksandrova EL, Bojcov SA, et al. Ateroskleroticheskaya blyashka v sonnyh arteriyah kak marker riska serdechno – sudistyh sobytij v populyacii srednego vozrasta [Atherosclerotic plaque in the carotid arteries as a marker of the risk of cardiovascular events in the middle-aged population]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2018; 17 (4): 34-39.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

ФЕДОРОВ СЕРГЕЙ АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5930-3941; канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева», Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209, e-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru

МЕДВЕДЕВ АЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1757-5962; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, e-mail: medvedev.mar@yandex.ru

МАКСИМОВ АНТОН ЛЕОНИДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7241-7070; канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева», Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209, e-mail: maximoval@mail.ru

АБДУЛЬЯНОВ ИЛЬДАР ВАСЫЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2892-2827; канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, зав. кафедрой кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, e-mail: ildaruna@mail.ru

ЖУРКО СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5222-1329; канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева», Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209, e-mail: zhurkoser@mail.ru

ЦЕЛОУСОВА ЛАДА МАКСИМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6005-2684; аспирант кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, e-mail: ladamc@rambler.ru

ТРОФИМОВ НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1975-5521; канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Россия, 428020, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29а, e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru

МИРОНОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6005-2145; сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева», Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209, e-mail: b.spinoza@mail.ru

Реферат. Цель исследования – оценить результаты хирургического и эндоваскулярного методов профилактики тромбоэмболии легочной артерии. Сформулировать алгоритм хирургической профилактики тромбоэмболии легочной артерии. **Материал и методы.** В проводимое исследование включено 164 пациента с острым эмболическим венозным тромбозом системы нижней полой вены. В общей группе пациентов преобладали женщины – 55,69% (93 человека). Возраст пациентов колебался от 18 до 82 лет и в среднем составил (54,21±6,08) года. В зависимости от выбираемой тактики лечения было выделено 2 группы больных. В I группу вошли 48 (27,9%) человек, которым выполнялась пликация вен нижних конечностей. При этом пликация вен нижних конечностей в 100% случаев была дополнена тромбэктомией из дистальных отделов венозного русла. II группу больных составили 124 человека, которым были имплантированы кава-фильтры. **Результаты и их обсуждение.** 30-дневная летальность в общей группе больных составила 0,6% (1 пациент из I группы). Причиной летального исхода послужила массивная тромбоэмболия легочной артерии. Среди пациентов I группы к моменту выписки была достигнута реканализация венозного русла заинтересованного сегмента конечности, купирование явлений лимфовенозной недостаточности. В отдаленном периоде наблюдения мы не выявили ни одного летального исхода среди пациентов I группы. Во II группе больных в сроки наблюдения до 6 лет мы зафиксировали 7 летальных исходов. У 10 пациентов II группы в сроки до 36 мес была выявлена массивная тромбоэмболия в ранее имплантированный кава-фильтр, потребовавшая интенсивной консервативной терапии в 6 случаях, а также проведение тромболитической терапии у 4 больных. **Выводы.** Эмболическим считаем размер флотирующей головки более 3,5 см. Показанием к пликации и тромбэктомии из дистальных отделов венозного русла считаем локализацию флотирующей головки ниже уровня паховой связки. При распространении тромбоза выше уровня паховой связки считаем обязательным проведение ретроградной илеокаваграфии ввиду низкой эффективности рутинно применяемых методик дуплексного сканирования данной анатомической области. Показанием к имплантации кава-фильтра считаем наличие флотирующей головки, локализованной выше уровня паховой связки и ниже устья почечных вен; невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии; наличие рецидивирующей формы тромбоэмболии легочной артерии.

Ключевые слова: кава-фильтр, пликация вен, флотирующий тромбоз.

Для ссылки: Комплексный анализ хирургических методов профилактики тромбоэмболии легочной артерии / С.А. Федоров, А.П. Медведев, А.Л. Максимов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.28–35. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).28-35.

INTEGRATED ANALYSIS OF SURGICAL METHODS OF PULMONARY EMBOLISM PREVENTION

FEDOROV SERGEY A., ORCID ID: 0000-0002-5930-3941; C. Med. Sci., cardiovascular surgeon of Specialized Heart Surgery Clinical Hospital named after academician B.A. Korolev, Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Vaneev str., 209, e-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru

MEDVEDEV ALEXANDER P., ORCID ID: 0000-0003-1757-5962; D. Med. Sci., professor of the Department of advanced surgery named after B.A. Korolev of Volga Research Medical University, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin i Pozharsky sq., 10/1, e-mail: medvedev.map@yandex.ru

MAXIMOV ANTON L., ORCID ID: 0000-0002-7241-7070; C. Med. Sci., chief physician of Specialized Heart Surgery Clinical Hospital named after academician B.A. Korolev, Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Vaneev str., 209, e-mail: maximoval@mail.ru

ABDULYANOV ILDAR V., ORCID ID: 0000-0003-2892-2827; C. Med. Sci., cardiovascular surgeon, Head of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, e-mail: ildaruna@mail.ru

ZHURKO SERGEY A., ORCID ID: 0000-0002-5222-1329, C. Med. Sci., cardiovascular surgeon of Specialized Heart Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Vaneev str., 209, e-mail: zhurkoser@mail.ru

TSELOUSOVA LADA M., ORCID ID: 0000-0002-6005-2684; postgraduate student of the Department of advanced surgery named after B.A. Korolev of Volga Research Medical University, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin i Pozharsky sq., 10/1, e-mail: ladamc@rambler.ru

TROFIMOV NIKOLAY A., ORCID ID: 0000-0002-1975-5521; C. Med. Sci., cardiovascular surgeon of Republican Cardiology Dispensary, Russia, 428020, Cheboksary, Fedor Gladkov str., 29a, e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru

MIRONOV EVGENIYA A., ORCID ID: 0000-0002-6005-2145; cardiovascular surgeon of Specialized Heart Surgery Clinical Hospital named after academician B.A. Korolev, Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Vaneev str., 209, e-mail: b.spinoza@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to evaluate the outcomes of surgical and endovascular methods of pulmonary artery embolism prevention and to design an algorithm of surgical pulmonary artery embolism prevention. **Material and methods.** 164 patients with acute thrombosis of the vena cava inferior system, dangerous in terms of embolism were enrolled in the ongoing study. Women prevailed in the overall group of patients, which accounted for 55,69% (93 patients). The age of patients ranged from 18 to 82 years old and on the mean it was (54,21±6,08) years. Depending on the chosen treatment strategy, 2 groups of patients were identified. The first group consisted of 48 (27,9%) people, who underwent lower limb vein plication. At the same time, the lower limb vein plication was supplemented with thrombectomy from the distal sections of the venous bed in 100% of cases. The second group of patients consisted of 124 people, who were implanted with cava filters. **Results and discussion.** The 30-day mortality rate in the overall group of patients was 0,6% (1 patient in group I). The cause of the lethality was a massive embolism of the pulmonary artery. Reopening of the venous bed of the affected limb segment was achieved in the patients of the I group by the moment of discharge, the phenomena of lymphatic insufficiency were eliminated. In the long-term follow-up period we did not reveal any lethal outcomes in patients of the I group. 7 lethal outcomes were recorded in patient group II during the observation period of up to 6 years. We revealed massive embolism in the previously implanted cava filter in 10 patients of the II group within the period of up to 36 months, which required intensive conservative therapy in 6 cases, as well as thrombolytic therapy in 4 patients. **Conclusion.** We consider the size of the flotation head over 3,5 cm to be dangerous in terms of embolism. We consider the localization of the floating head below the inguinal ligament level to be an indication of plication and thrombectomy from distal parts of the venous bed. In case of thrombosis spreading above the inguinal ligament level, we consider retrograde ilio-cavography to be obligatory due to low efficiency of routine duplex scanning techniques of the given anatomical region. We consider the following to be the indications for the cava-filter implantation: the presence of a flotation head localized above the level of the inguinal ligament and below the renal vein entry; the incapability to perform adequate anticoagulant therapy; and a recurrent form of the pulmonary embolism.

Key words: cava filter, venous plication, floating thrombosis.

For reference: Fedorov SA, Medvedev AP, Maximov AL, Abdulyanov IV, Zhurko SA, Tselousova LM, Trofimov NA, Mironov EA. Integrated analysis of surgical methods of pulmonary embolism prevention. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 28-35. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).28-35.

Введение. Венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО), объединяющие в своей патогенетической структуре такие нозологические формы, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА), по праву занимают одну из лидирующих позиций в структуре общемировой заболеваемости и летальности [1]. Так, по данным ряда исследований, в США ежегодно верифицируется около 2,5 млн случаев острого ТГВ, при этом частота прижизненно диагностируемой ТЭЛА составляет 26–28% случаев [2]. Неутешительные пороговые эпидемиологические показатели демонстрируют и крупные исследования, проведенные в странах Западной Европы. Так, исследование EPI-GETVO [3], охватившее когорту больных, проживающих в районах Западной Франции, показало, что частота развития ВТЭО составляет 184 случая на 100 000 населения. При этом на долю ТГВ приходится 124 случая против 64 случаев развития ТЭЛА. В исследовании MOLMO [4], проведенном в

Швеции, были получены сопоставимые результаты: развитие ВТЭО в 160 случаев на 100 000 населения.

Несмотря на комплекс терапевтических методов лечения, а также вариантов хирургического и эндоваскулярного пособия, ТЭЛА является в настоящее время одной из главных проблем всего медицинского сообщества, определяя крайне высокие показатели заболеваемости и летальности, по числу которых уступает лишь ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Основным источником формирования субстрата ТЭЛА является система нижней полой вены (НПВ), что в ряде случаев определяется несвоевременной диагностикой тромбофлебитов и флеботромбозов, а также неадекватной тактикой их ведения [3, 7]. Согласно данным В.И. Савченко, тромбоз системы НПВ составляет до 95% в общей структуре венозных тромбозов, определяя развитие ТЭЛА в 10% случаев, что обусловлено комплексом патофизиологических и анатомических особенностей в системе лим-

фовенозного оттока ее притоков [5]. Таким образом, наиболее приоритетным направлением является оптимизация методов хирургической профилактики ТЭЛА, направленных, по сути, на активное лечение ТГВ. В настоящее время нет единого стандартизированного подхода в отношении пациентов с острым ТГВ, что обусловлено отсутствием единого взгляда специалистов на общеизвестные схемы консервативного лечения, а также широко распространенные методики хирургического пособия. Все вышеобозначенное определяет актуальность и цель проводимого нами исследования, результаты которого позволят внести ясность в вопросы хирургической профилактики ТЭЛА.

Цель исследования – оценить результаты хирургического и эндоваскулярного методов профилактики тромбоэмболии легочной артерии. Сформулировать алгоритм хирургической профилактики тромбоэмболии легочной артерии.

Материал и методы. В проводимое нами клиническое исследование было включено 164 пациента с эмболоопасным острым венозным тромбозом системы НПВ, получивших тот или иной тип хирургического вмешательства в рамках высокотехнологичной медицинской помощи в условиях специализированных стационаров Нижнего Новгорода. В общей группе пациентов преобладали женщины – 55,69% (93 человека). Возраст пациентов колебался от 18 до 82 лет и в среднем составил (54,21±,08) года. Следует отметить, что все рассматриваемые пациенты были госпитализированы в специализированные хирургические стационары в экстренном порядке для выполнения хирургического вмешательства по жизненным показаниям. Большинство пациентов имело отягощенный преморбидный фон, который, с одной стороны, определял факторы риска развития ВТЭО, а с другой стороны, во многом определял объем и характер выполняемого хирургического пособия, а также предопределил развитие ряда нелетальных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями являлись: артериальная гипертензия, хронические заболевания гепатобилиарной зоны, варикозная болезнь вен нижних конечностей, ИБС, ожирение III–IV степени, сахарный диабет, а также функциональные нарушения, обусловленные ранним послеоперационным периодом после недавно перенесенных хирургических вмешательств. Структура коморбидной патологии представлена в табл. 1.

При анализе первичной медицинской документации был отмечен неконтролируемый самостоятельный прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), который наблюдался у 38 пациенток по поводу хронических невоспалительных заболеваний органов малого таза. Средний срок приема КОК в рассматриваемой группе больных составил (4,7±2,1) года. В 48 случаях ТГВ явился грозным осложнением раннего послеоперационного периода во время нахождения пациентов в хирургических стационарах многопрофильных учреждений. Структура предшествующих хирургических вмешательств отражена в табл. 2.

При поступлении пациентам проводилось тщательное клиническое обследование, оценка объективного состояния, дополненное дуплексным сканированием (ДС) вен нижних конечностей по стандартной методике. Эмболоопасным считался размер флотирующей головки >3,5 см. При распространении тромботического процесса выше уровня паховой связки больным проводилась рентгеноэндоваскулярная диагностика в объеме ретроградной илеокаваграфии. Применение данной методики дообследования мы считаем абсолютно оправданным методом верификации флотирующей головки, расположенной в илеокавальном сегменте, что обусловливается ограничением возможностей визуализации сосудистых образований данной анатомической области при дуплексном сканировании. Среди основных жалоб, предъявляемых пациентами при поступлении, были отеки нижних конечностей (75%), распирающая боль в конечности, усиливающаяся при ходьбе (47%). В группе пациентов, имеющих поражение клапанного аппарата сердца и коронарных артерий, перечень предъявляемых жалоб дополнялся жалобами на одышку, боли в области сердца, понижение толерантности к физической нагрузке. При наличии сопутствующей патологии клапанного аппарата сердца, коронарных артерий проводилось сочетанное оперативное вмешательство: первым этапом выполнялась тромбэк-

Таблица 1

Структура коморбидной патологии

Коморбидная патология	Абс. число, <i>n</i>	%
Артериальная гипертензия	81	49
Хронический гастрит	75	45
Хронический панкреатит	53	32
Перенесенное хирургическое вмешательство	48	29
Варикозная болезнь нижних конечностей	38	23
Прием комбинированных оральных контрацептивов	38	23
Ишемическая болезнь сердца	35	21
Сахарный диабет II типа	21	12,8
Хроническая обструктивная болезнь легких	18	11

Таблица 2

Структура предшествующих хирургических вмешательств

Профиль предшествующего хирургического вмешательства	Абс. число, <i>n</i>	%
Травматологический	24	50
Общехирургический	10	21
Урологический	5	10,5
Нейрохирургический	4	8
Колопроктологические вмешательства	3	6,5

томия и пликация поверхностной бедренной вены с последующим внутрисердечным этапом оперативного пособия. Структура сочетанных оперативных вмешательств представлена в *табл. 3*.

Таблица 3

Структура сочетанных оперативных вмешательств

Сопутствующие вмешательства	Абс. число, <i>n</i>	%
Пластика трикуспидального клапана	10	6
Аортокоронарное шунтирование	4	2,4
Тромбэктомия из правого предсердия	4	2,4
Коронарное стентирование	4	2,4
Пластика открытого овального окна	3	1,8
Операция на фоне беременности	3	1,8
Протезирование митрального клапана	1	0,6

Стандартный перечень лабораторных параметров в предоперационной подготовке был дополнен определением уровня D-димера, антитромбина III, кардиоселективных ферментов. После установления локализации флотирующей головки, а также оценки возможности приема и контроля эффективности проводимой антикоагулянтной терапии, наличия в анамнезе рецидивов ТЭЛА осуществлялся этап хирургического вмешательства.

В зависимости от выбираемой тактики лечения было выделено 2 группы больных. В I группу вошли 48 (27,9%) человек, которым выполнялась пликация вен нижних конечностей (*рис. 1*). При этом пликация вен нижних конечностей в 100% случаев была дополнена тромбэктомией из дистальных отделов венозного русла (*рис. 2*). Учитывая заинтересованность системы большой подкожной вены, в 8 случаях выполнялась дополнительная операция Троянова – Тренделенбурга с лигированием всех притоков области сафено-фemorального соустья.

II группу больных составили 124 человека, которым были имплантированы кава-фильтры (*рис. 3*). Показаниями к имплантации кава-фильтра считались локализация флотирующей головки (>3,5 см) выше уровня паховой связки, но ниже уровня впадения почечных вен; невозможность приема или должного контроля приема оральных антикоагулянтов; наличие эпизодов рецидива ТЭЛА.

При постановке кава-фильтра в 80 (64,5%) случаях использовался верхний доступ. При этом наиболее часто были имплантированы фильтры модели «Cordis Trap Easy» и «COOK Select». Съемные кава-фильтры использовались в 58 случаях и были имплантированы пациентам молодого возраста при наличии устранимых факторов риска развития ВТЭО.

При выполнении открытого оперативного вмешательства необходимым условием считаем тщательное выделение бифуркации общей бедренной

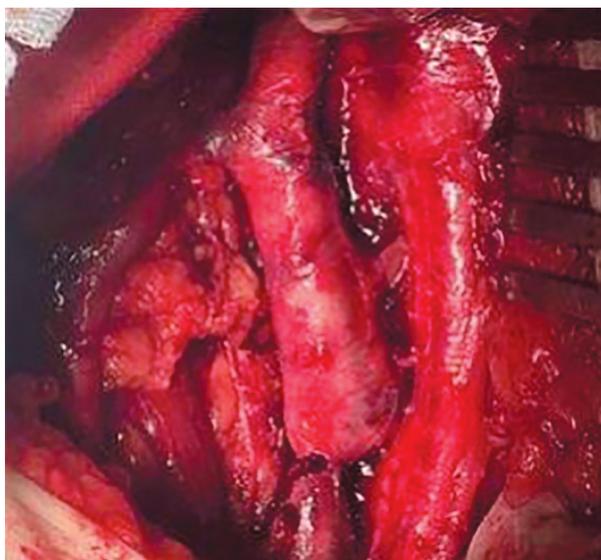


Рис. 1. Пликация поверхностной бедренной вены

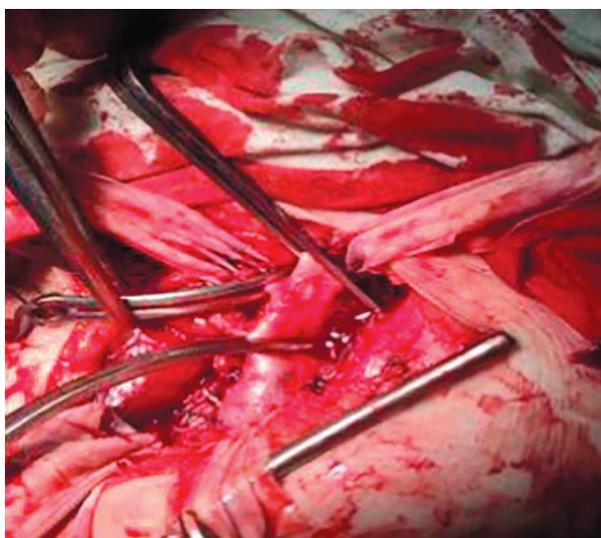


Рис. 2. Этап тромбэктомии из дистальных отделов венозного русла

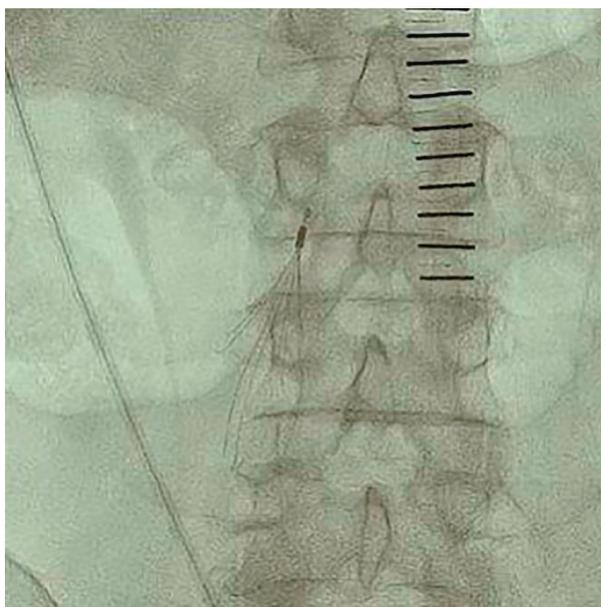


Рис. 3. Имплантированный кава-фильтр

вены с последующей тромбэктомией из дистальных отделов венозного русла с помощью катетера Фогарти, размер которого определяется анатомо-физиологическими особенностями пациента. Пликацию осуществляли в области места впадения поверхностной бедренной вены в общую вену с помощью нити «Prolen-5/0», путем наложения от 2 до 3 П-образных швов. Выполнение процедуры пликации, а нелигирование вены мы считаем крайне важным аспектом оперативного пособия, что определяется сохранением венозного оттока по системе бедренных вен, а также позволяет сохранить лимфовенозный баланс заинтересованной конечности и нивелировать явления хронической венозной недостаточности.

Проводимое исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка представленного материала проводилась с применением пакета лицензионных программ Statistica 9.0 и Excel для Windows XP. Характер распределения полученных данных оценивали с помощью тестов Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки соответствовали закону о нормальном распределении и представлены в работе в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное квадратичное отклонение. При оценке тяжести состояния и степени риска развития ТЭЛА нами использовались общепринятые классификации. Статистически значимое различие определялось при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном 30-дневном периоде пациенты находились под тщательным стационарным, а в последующем амбулаторном наблюдении. В обозначенный временной интервал нами был зафиксирован один летальный исход в I группе больных. Таким образом, 30-дневная летальность в общей группе больных составила 0,6%. Причиной летального исхода послужила массивная ТЭЛА. Однако по результатам аутопсии источник субстрата тромбоза не был обнаружен. Следует отметить, что в послеоперационном периоде все пациенты получали адекватную схему антикоагулянтной терапии, выбор которой определялся в сугубо индивидуальном порядке. Помимо этого, всем пациентам проводилась компрессионная, вазотоническая и лимфодренирующая терапия. Среди пациентов I группы к моменту выписки была достигнута реканализация венозного русла заинтересованного сегмента конечности, купирование явлений лимфовенозной недостаточности. К моменту выписки из стационара отмечалось заживление послеоперационных ран путем первичного натяжения, в 3 случаях наблюдалась кратковременная лимфоррея, купированная на 4-, 5- или 7-е послеоперационные сутки. Среди больных, которым вмешательство на периферических венах было дополнено кардиохирургическим этапом

операции, наблюдались осложнения, характерные для пациентов кардиохирургического профиля, не повлиявшие на общий исход заболевания. Средний срок нахождения в условиях отделения сосудистой хирургии составил в среднем $(9,3 \pm 2,1)$ дня, что во многом определялось длительностью подбора дозы применяемого антикоагулянта (антагониста витамина К). Во II группе больных, несмотря на отсутствие летальных исходов, а также случаев ретромбоза и эмболий в зоне кава-фильтра, мы отметили сохранение проявлений лимфовенозной недостаточности на момент выписки вопреки проводимой комплексной терапии. Из 58 съёмных кава-фильтров 30 были удалены в течение 30 дней после первичной имплантации, в 12 случаях были удалены в течение 6 мес, а в остальных 16 случаях удаление фильтра было отложено на неопределенно долгий срок, что было обусловлено неэффективностью проводимой антикоагулянтной терапии, а также проявлениями симптомов периферической ТЭЛА, развившейся в среднесрочном периоде наблюдения. После выписки из условий стационара пациенты находились под амбулаторным наблюдением сердечно-сосудистых хирургов нашей клиники с рекомендованными визитами посещения 1 раз в 6 мес. Анализ протоколов ДС вен нижних конечностей среди пациентов I группы продемонстрировал реканализацию зоны пликации у 52% больных уже к 6 мес после операции, достигая 100% к 15 мес (рис. 4). В сроки наблюдения до 7 лет мы не отметили ни одного летального исхода, признаков ретромбоза и ТЭЛА. При этом охват наблюдения составил 84%.

Во II группе больных в сроки наблюдения до 6 лет мы зафиксировали 7 летальных исходов, обусловленных прогрессирующей постэмболической легочной гипертензией, без подтверждения данных о рецидиве ТЭЛА. Таким образом, отдаленная выживаемость пациентов II группы составила 94,3%, при охвате наблюдения 74%. Результаты клинического обследования позволили отметить прогрессирование хронической лимфовенозной недостаточности среди пациентов II группы с категории С1-С2 до категории С3-С5 по классификации CEAP, что определялось формированием посттромбофлеботического синдрома. У 10 пациентов в сроки до 36 мес была выявлена массивная тромбоземболия в ранее

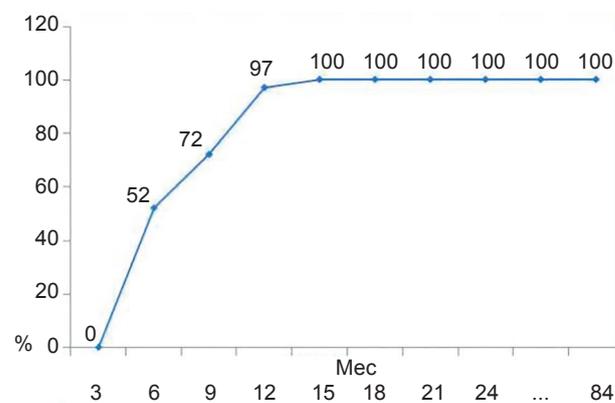


Рис. 4. Динамика реканализации плицируемых вен в среднесрочном периоде наблюдения

имплантированный кава-фильтр, потребовавшей интенсивной консервативной терапии в 6 случаях, а также проведение тромболитической терапии в 4, что было обусловлено высокими рисками развития рецидива ТЭЛА из области тромбированного кава-фильтра (рис. 5).

Венозные тромбозмболические осложнения, несмотря на многолетнюю историю изучения, до сих пор продолжают оставаться одним из приоритетных направлений современной медицины. По данным Ю.М. Стойко и А.И. Кириенко, частота развития ВТЭО в общей популяции составляет 0,3–0,6 случая на 1000 человеко-лет, достигая 0,7–1,5 случая на 1000 населения-лет в группе больных пожилого и старческого возраста [6]. По данным А.К. Лебедева, частота развития ТГВ составляет до 1–1,5 случая на 1000 населения работоспособного возраста, который осложняется развитием ТЭЛА в 60 случаях на 100 000 населения [7]. Значительный интерес специалистов различной клинической направленности к рассматриваемой проблеме, наряду с прогрессивно увеличивающимися показателями заболеваемости, обусловлен отсутствием единой тактики лечения этой тяжелой группы пациентов [8, 9].

Безусловно, основным методом лечения ВТЭО является антикоагулянтная терапия. Однако в ситуации, не терпящей промедления, хирургическое вмешательство является методом выбора [10]. Имеющиеся на данный момент публикации, посвященные рассматриваемой тематике, носят разрозненный характер и посвящены клиническому изучению конкретного метода лечения [11, 12]. На основании анализа данных современной литературы, а также собственного опыта лечения больных с ВТЭО нами сформирован алгоритм хирургической профилактики ТЭЛА. Так, при поступлении в условия специализированного стационара всем больным показано выполнение ДС вен нижних конечностей в плане верификации характера эмбологенности ТГВ. При наличии флотирующей головки, локализованной ниже уровня паховой связки (длина головки > 3,5 см), наиболее оптимально выполнение пликаций ПБВ в области ее впадения в ОБВ с обязательным проведением тромбэктомии из дистальных отделов венозного русла. Если тромботический процесс переходит выше уровня паховой связки, оправдано проведение ретроградной илеокаваграфии в плане качественной оценки флотирующей головки, что обусловлено низкой чувствительностью методик ДС в этой анатомической области. На основании собственного опыта имплантации кава-фильтров, а также оценки качества жизни больных в отдаленные сроки после имплантации мы пришли к более осторожному применению данной методики в рутинной клинической практике. Предпосылками к этому явилось следующее: снижение качества жизни больных вследствие прогрессирования лимфовенозной недостаточности; высокий процент конверсии временных фильтров в постоянные; повышение рисков гиперкоагуляции и тромбоза имплантированных кава-фильтров вследствие травматизации НПВ ножками имплантируемого кондуита; тяжесть



Рис. 5. Пример эмболии в кава-фильтр

развиваемой симптоматики в случае тромбоза или эмболии в зону имплантации кава-фильтра; отсутствие отработанного алгоритма оказания хирургической помощи в случае эмболии с кава-фильтра. В настоящее время основными показаниями к его имплантации мы считаем наличие рецидивирующей ТЭЛА, невозможность проведения антикоагулянтной терапии, флотирующий тромбоз НПВ.

Полученные нами результаты демонстрируют важность активного хирургического подхода в отношении пациентов с эмболоопасным ТГВ, который в совокупности позволяет профилактировать развитие ТЭЛА со всеми вытекающими из этого последствиями. Однако многие вопросы, посвященные параметрам эмбологенности флотирующего тромбоза, а также качественной оценки применения кава-фильтров до конца не определены. Все вышеобозначенное говорит о необходимости дальнейшего изучения и проведения многоцентровых исследований, что в конечном счете позволит снизить летальность в крайне тяжелой группе больных, которым потенциально угрожает развитие ТЭЛА.

Выводы:

1. Эмболоопасной считается головка тромба более 3,5 см, вне зависимости от ее локализации.
2. При распространении тромбоза выше уровня паховой связки считаем обязательным проведение ретроградной илеокаваграфии ввиду низкой эффективности рутинно применяемых методик дуплексного сканирования данной анатомической области.
3. Наиболее оправданным является методика пликации периферических вен, которую стоит дополнять тромбэктомией из дистальных отделов венозного русла.

4. Показанием к имплантации кава-фильтра считается наличие флотирующей головки (>3,5 см), локализованной выше уровня паховой связки и ниже устья почечных вен; невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии; рецидивирующая форма ТЭЛА.

5. Имплантацию кава-фильтра стоит осуществлять верхним доступом, что предотвращает фрагментацию флотирующей головки.

6. Несмотря на клиническую эффективность проводимых хирургических методов профилактики ТЭЛА, основным методом лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА является адекватно подобранная схема антикоагулянтной терапии.

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. Clinical features and diagnosis of new malignancy in patients with acute pulmonary embolism and without a history of cancer / Y.C. Lin, S.C. Chen, C.M. Huang [et al.] // Journal of the Chinese Medical Association. – 2020. – Т. 83, № 3. – P.245–250.
2. Patel, J.J. Illuminating Gestalt in Diagnosing Acute Pulmonary Embolism / J.J. Patel, P.A. Bergl // Am. J. Med. – 2020. – Т. 133, № 2. – P.e62–e63.
3. Noboa, S. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study / S. Noboa, D. Mottier, E. Oger // EPI-GETBO Study Group. Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Т. 4, № 12. – S.2720–2722; <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02196.x>
4. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism / J. Gregson, S. Kaptoge, T. Bolton [et al.] // JAMA Cardiol. – 2019. – Т. 4, № 2. – P.163–173.
5. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association / M.R. Jaff, M.S. McMurtry, S.L. Archer [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 7. – P.1788–1830.
6. Prolongation of enoxaparin therapy to one month promotes recanalization of the occlusively thrombosed deep veins / N.M. Vorob'eva, E.P. Panchenko, O.V. Ermolina [et al.] // Terapevticheskii arkhiv. – 2011. – Т. 83, № 8. – P.33–37.
7. How to validate the symptoms of pulmonary thromboembolism: how diagnostic scales help / A.V. Mironov, S.G. Leont'ev, F.S. Ustinov [et al.] // Terapevticheskii arkhiv. – 2013. – Т. 85, № 4. – P.11–15.
8. Summary of 2019 ESC Guidelines on chronic coronary syndromes, acute pulmonary embolism, supraventricular tachycardia and dislipidaemias / M.J. Claeys, Y. Vandekerckhove, B. Cosyns [et al.] // Acta Cardiologica. – 2020. – Т. 10. – P.1–8.
9. Послеоперационные венозные тромбоземболические осложнения. Насколько реальна угроза? / И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, А.Д. Мишнев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8, № 1. – С.17–21.
10. Медведев, А.П. Успешное хирургическое лечение массивной тромбоземболии легочной артерии с одномоментным протезированием митрального клапана / А.П. Медведев, С.А. Федоров // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60, № 3. – С.254–260.
11. Tromboemboli in the pulmonary artery system in the early postoperative period / M.S. Margulis, V.B. Savchenko, L.A. Eidel'man [et al.] // Khirurgiia. – 1988. – Т. 10. – P.112–115.
12. Абдульянов, И.В. Современная стратегия лечения острой тромбоземболии легочной артерии / И.В. Абдульянов, И.И. Вагизов, А.С. Омеляненко // Практическая медицина. – 2015. – № 3-2 (88). – С.35–40.

REFERENCES

1. Lin YC, Chen SC, Huang CM, Hu YF, Chen YY, Chang SL, Lo LW, Lin YJ, Chen SA. Clinical features and diagnosis of new malignancy in patients with acute pulmonary embolism and without a history of cancer. Journal of the Chinese Medical Association. 2020; 83, (3): 245-250.
2. Patel JJ, Bergl PA. Illuminating Gestalt in Diagnosing Acute Pulmonary Embolism. Am J Med. 2020; 133 (2): e62-e63. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.08.016>.
3. Noboa S, Mottier D, Oger E. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. EPI-GETBO Study Group. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007; 4 (12): 2720-2722. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02196.x>
4. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, Bell S, Sweeting M, Rimm EB, Kabrheil C, Zöller B, Assmann G, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. JAMA Cardiol. 2019; 4 (2): 163-173.
5. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012; 7: 1788-1830.
6. Vorob'eva NM, Panchenko EP, Ermolina OV, Balakhonova TV, Dobrovolskii AB, Titaeva EV, Khasanova ZB, Postnov AI, Kirienko AI. Prolongation of enoxaparin therapy to one month promotes recanalization of the occlusively thrombosed deep veins. Terapevticheskii arkhiv. 2011; 83 (8): 33-37.
7. Mironov AV, Leont'ev SG, Ustinov FS, Efremova OI, Lebedev IS, Kirienko AI. How to validate the symptoms of pulmonary thromboembolism: how diagnostic scales help. Terapevticheskii arkhiv. 2013; 85 (4): 11-15.
8. Claeys MJ, Vandekerckhove Y, Cosyns B, Van de Borne P, Lancellotti P. Summary of 2019 ESC Guidelines on chronic coronary syndromes, acute pulmonary embolism, supraventricular tachycardia and dislipidaemias. Acta Cardiologica. 2020; 10: 1-8. <https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1699282>.
9. Zatevakhin II, Tsitsiashvili MSh, Mishnev AD, Trusov OA, Matyushkin AV. Posleoperacionnye venoznye tromboembolicheskie oslozhneniya, naskol'ko real'na ugroza? [Postoperative venous thromboembolic complications, how real is the threat?]. Angiologiya i sosudistaya hirurgiya [Angiology and vascular surgery]. 2002; 8 (1): 17–21.
10. Medvedev AP, Fedorov SA. Uspeshnoe hirurgicheskoe lechenie massivnoy tromboembolii legochnoj arterii s odnomomentnym protezirovaniem mitral'nogo klapana [Successful surgical treatment of massive pulmonary embolism with simultaneous mitral valve replacement]. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya [Thoracic and

cardiovascular surgery]. 2018; 60 (3): 254-260. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2018-60-3-254-260>.

11. Margulis MS, Savchenko VB, Eidel'man LA, Golovaneva NB, Sokolov AV. Tromboemboli in the pulmonary artery system in the early postoperative period. *Khirurgiia*. 1988; 10: 112-115.

12. Abdul'yanov IV, Vagizov II, Omelyanenko AS. Sovremennaya strategiya lecheniya ostroy tromboembolii legochnoy arterii [The modern treatment strategy for acute pulmonary embolism]. *Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]*. 2015; 3-2 (88): 35-40.

© А.Л. Ханин, С.Л. Кравец, 2020

УДК [616.24-002.5:616.24-036.12]-085.234

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).35-40

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО БРОНХОДИЛАТОРА (ОЛОДАТЕРОЛ/ТИОТРОПИЙ–РЕСПИМАТ) У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ХАНИН АРКАДИЙ ЛЕЙБОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 654005, Новокузнецк, пр. Строителей, тел./факс +7 (3833) 45-449-73, e-mail: prof.khanin@yandex.ru
КРАВЕЦ СВЕТЛАНА ЛЕОНИДОВНА, врач-фтизиатр ГКУЗ КО «Прокопьевский противотуберкулезный диспансер», Россия, 653024, Прокопьевск, ул. Серова, 6, тел. +7-904-963-21-02, e-mail: kompasha3@mail.ru

Реферат. Цель исследования – анализ эффективности комплексной терапии пациентов с сочетанием туберкулеза легких и хронической обструктивной болезни легких при применении ингаляций олодатерола/тиотропия–респимата и антибактериальной терапии. **Материал и методы.** Сравнительное исследование, в которое были включены 42 пациента с туберкулезом легких и хронической обструктивной болезнью легких. Первая группа составила 22 человека с сочетанной патологией; дополнительно к антибактериальной терапии туберкулеза они получали олодатерол/тиотропий в виде ингаляций **респимата** по 5 мкг/сут утром, 30 дней в интенсивной стадии терапии туберкулеза легких. Группа сравнения составила 20 пациентов с аналогичными формами туберкулеза легких и хронической обструктивной болезнью легких, только противотуберкулезную терапию проводили в соответствии с тестом на лекарственную чувствительность и любые короткодействующие бронхолитики по потребности. Применяли общепринятые в современной пульмонологии и фтизиатрии методы обследования и оценки эффективности лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом легких. **Результаты и их обсуждение.** В первой группе пациентов, получавших дополнительно ингаляции олодатерола/тиотропия, через 1 мес терапии отмечено улучшение клинических и функциональных данных: средние показатели по тесту САТ и шкале МРС уменьшились соответственно с 16,6 до 8,7 балла и с 1,68 до 1,05 балла. Объем форсированного выдоха за 1 сек увеличился с 57,04 до 65,3%, форсированная жизненная емкость легких – с 63,8 до 70,6%. В группе сравнения улучшения функций внешнего дыхания не отмечалось. В первой группе негативация мазка мокроты методом простой микроскопии через 1 мес комплексной терапии произошла у 90,9% пациентов, положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтрации и размера деструкции легочной ткани – у 86,3%, в группе сравнения – лишь у 61,0 и 46,0% (соответственно). **Выводы.** В первой группе отчетливо быстрее происходило прекращение бактериовыделения методом посева и закрытие полостей распада при туберкулезе легких, что позволило раньше перевести пациентов с круглосуточного пребывания в больнице на дневной стационар.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, коморбиды, олодатерол/тиотропий–респимат, эффективность лечения.

Для ссылки: Ханин, А.Л. Опыт применения комбинированного бронходилататора (олодатерол/тиотропий–респимат) у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.Л. Ханин, С.Л. Кравец // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.35–40. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).35-40.

EXPERIENCE OF (OLODATEROL/TIOTROPIUM BROMIDE – RESPIMAT) COMBINATION BRONCHODILATOR APPLICATION IN PATIENTS WITH RESPIRATORY TUBERCULOSIS COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KHANIN ARKADIY L., D. Med. Sci., professor, Honored doctor of the Russian Federation, the Head of the Department of phthiopulmonology of Novokuznetsk State Institute for Physicians' Professional Development – the branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, 654005, Novokuznetsk, Stroitel ave., 5, tel/fax: 8 (3843) 45-42-19, e-mail: prof.khanin@yandex.ru

KRAVETS SVETLANA L., phthisiologist of Prokop'evsk Tuberculosis Dispensary, Russia, 653024, Prokop'evsk, Serov str., 6, tel. +7-904-963-21-02, e-mail: kompasha3@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to evaluate the efficacy of complex therapy for patients with a combination of respiratory tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease with the use of olodaterol/tiotropium bromide-

respimat inhalation and antibacterial therapy. **Material and methods.** Comparative study enrolled patients with respiratory tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease (42 patients). The first group – 22 patients with combined disease, additionally were receiving olodaterol/tiotropium bromide in the form of **respimat** inhalations of 5 µg/day, in the morning, for 30 days during the intensive stage of pulmonary tuberculosis therapy in addition to antibacterial therapy of tuberculosis. Comparison group – 20 patients with similar types of pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease were treated by only tuberculosis therapy according to the drug sensitivity test and any by means of short-range acting bronchodilators «on demand». The methods of examination and evaluation of treatment efficacy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and lung tuberculosis, generally accepted in modern pulmonology and phthiology, were applied. **Results and discussion.** In the first group of patients who were receiving additional olodaterol/tiotropium bromide inhalation after one month of therapy, there was an improvement in clinical and functional data: average CAT and MRC scores decreased from 16,6 to 8,7 and from 1,68 to 1,05, respectively. The FEV1 increased from 57,04 to 65,3% and the forced volume vital capacity from 63,8 to 70,6%. In the group of comparison there was no improvement on pulmonary function test. In the first group negative reaction of sputum smear detected by simple microscopy after one month of complex therapy has occurred in 90,9%. Positive radiological trends such as reduction of infiltration and size of pulmonary tissue destruction have been observed in 86,3%, while in the comparison group it was only 61,0 and 46,0% (respectively). **Conclusion.** In the first group there was distinctly faster cessation of bacterial discharge confirmed by sowing and closure of necrotic cavities in case of pulmonary tuberculosis, which allowed to transfer patients from round-the-clock stay in hospital to daily care hospital earlier.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, comorbidities, olodaterol/tiotropium bromide, treatment efficacy.

For reference: Khanin AL, Kravets SL. Experience of (olodaterol / tiotropium bromide – respimat) combination bronchodilator application in patients with respiratory tuberculosis combined with chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 35-40. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(3).35-40.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее частых заболеваний, приводящих к значительному медицинскому, экономическому и социальному ущербу [1, 2, 3, 4, 5]. Согласно данным ВОЗ, заболеваемость, распространенность и смертность от ХОБЛ вышла на 3–4-е место среди всех заболеваний и является ведущей причиной смерти при болезнях органов дыхания [5, 6, 7]. Для России, несмотря на тенденцию к улучшению общих показателей по туберкулезу (ТБ), проблема заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ остается насущной, особенно это касается регионов Сибири и Дальнего Востока, где основные показатели по ТБ в 1,5–2 раза превышают средние по РФ [8].

Большое внимание уделяется факторам, отягчающим течение ХОБЛ, прежде всего, сопутствующим (фоновым) заболеваниям, в частности, туберкулезу легких, способствующему прогрессированию, более выраженному ремоделированию бронхов и фиброзированию легочной паренхимы, интерстиция и осложняющему лечение пациентов с ХОБЛ и ТБ [9, 10, 11, 12].

В настоящее время появилась возможность уменьшить проявления бронхообструктивного синдрома, число обострений и прогноз у пациентов с ХОБЛ при применении современных схем базисной терапии [1, 5]. Это позволяет улучшить результаты лечения туберкулеза при назначении комплексной терапии с применением комбинированных пролонгированных бронхолитиков, в частности тиотропия и олодатерола/тиотропия–респимата у больных с коморбидными состояниями (ХОБЛ и ТБ) [11, 12].

Цель исследования – оценить эффективность применения ингаляций олодатерола/тиотропия–респимата в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы. Проведено простое проспективное сравнительное исследование, в него были включены 42 пациента в возрасте от 30 до 75 лет

с туберкулезом легких и наличием ХОБЛ. Критерии включения: доказанный впервые выявленный туберкулез органов дыхания, наличие диагностированной ХОБЛ различной степени тяжести. Всем пациентам выполнялся современный комплекс рентгенологического, бактериологического и лабораторного исследований, спирометрия и пульсоксиметрия в динамике. Для комплексной оценки субъективного состояния использовали опросники для пациентов с ХОБЛ, рекомендованные ERS/PPO (Европейское и Российское респираторные общества) [1, 5].

Пациенты были разделены на две группы (методом случайной выборки: поступающие по четным дням недели попадали в первую группу, по нечетным дням – во вторую группу сравнения). В первую группу включены 22 человека с обструктивными нарушениями вентиляции (БОС), обусловленными ХОБЛ. Эти пациенты получали дополнительно к антибактериальной терапии (АБТ) туберкулеза ингаляции олодатерола/тиотропия – технология **респимат** (ультрадисперсный аэрозоль с высокой легочной экспозицией) – в дозе 5 мкг/сут (две ингаляции утром) в течение 30 дней в интенсивной фазе терапии ТБ; вторая группа – 20 пациентов с аналогичными формами ТБ и ХОБЛ – получала короткодействующие бронхолитики по потребности и противотуберкулезную терапию в соответствии с современными режимами химиотерапии (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания) [13].

Всем пациентам выполнялись обязательные обследования при ТБ: рентгенография органов грудной клетки, микроскопическое исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), посев мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ), тест на лекарственную устойчивость МБТ (классический и молекулярно-генетический с определением резистентности к рифампицину) [13].

Для диагностики и контроля над течением ХОБЛ проводился детальный сбор анамнеза на факто-

ры риска (курение с расчетом индекса пачка-лет, вредные условия труда, переносимость физических нагрузок, физикальная симптоматика). Всем пациентам проводили спирометрию, пульсоксиметрию в динамике, балльную оценку субъективного состояния и влияния ХОБЛ – САТ (тест по оценке ХОБЛ), оценивали одышку по шкале MRC (Модифицированная шкала одышки Британского медицинского исследовательского совета) [5].

Пациенты были ознакомлены с целями и задачами лечения, все подписали информированное согласие. Контрольные исследования были проведены через 1 мес, по окончании интенсивной фазы и через 6 мес лечения. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0 для Windows. Были использованы критерий χ^2 ; для оценки различий средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна – Уитни; в связанных выборках – критерий Уилкоксона. Разницу значений считали значимой при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В первой группе было 11 мужчин и 11 женщин, во второй – по 10 человек соответственно. Средний возраст женщин в первой группе был (37,1±1,3) года, мужчин – (45,1±1,6) года, во второй группе – (35,5±2,6) года и (43,2±3,1) года соответственно, согласно критерию Краскела – Уоллеса группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p=0,920$). В каждой группе оценивалась клиническая форма туберкулеза легких, наличие распада легочной ткани, бактериовыделение, лекарственная устойчивость МБТ (табл. 1).

Как видно из представленных данных, группы были сопоставимы не только по полу, возрасту, но и по характеру туберкулезного процесса (см. табл. 1), наличию распада легочной ткани, его распространенности, бактериовыделению и наличию лекарственной устойчивости МБТ ($p \geq 0,05$).

Таблица 1

Характеристика туберкулезного процесса в сравниваемых группах

Признак	1-я группа, n=22		2-я группа, n=20	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Клиническая форма туберкулеза легких				
Инфильтративный	14	63,6	11	55,0
Диссеминированный	5	22,7	4	20,0
Туберкулома	3	13,6	4	20,0
ТВГЛУ	0	0	1	5,0
Распространенность процесса				
Одностороннее	17	77,2	15	75,0
Двустороннее	5	22,7	5	25,0
Деструкция легочной ткани (распад, полости)				
Есть	22	100	20	100
Нет	0	0	0	0
Бактериовыделение				
Есть	22	100	20	100
Нет	0	0	0	0
Лекарственная устойчивость				
Есть	15	68,2	11	55,0
Нет	7	31,8	9	45,0

В соответствии с классификацией по GOLD в первой группе было 12 (54,6%) больных со II стадией ХОБЛ и 10 (45,4%) пациентов с III–IV стадией, во второй группе – 13 (65%) и 7 (35%) пациентов соответственно. Исходные данные в первой и второй группах (табл. 2), характеризующие ХОБЛ по клиническим и функциональным показателям, были идентичны, что подтверждает сопоставимость данных выборок пациентов с коморбидными (ХОБЛ и ТБ) процессами ($p \geq 0,05$).

Через 1 мес от начала комплексного лечения пациентов с сочетанной патологией с применением олодатерола/тиотропия–респимата в первой группе и бронхолитиков по потребности во второй группе была проведена клиническая, рентгенологическая, лабораторная оценка состояния пациентов (табл. 3).

Все показатели, характеризующие проявление БОС у больных ХОБЛ, улучшились у пациентов первой группы, получавших наряду со стандартной терапией ТБ ингаляции олодатерола/тиотропия. В частности ОФВ₁ увеличился с 57,04 до 60,3%, ФЖЕЛ – с 63,8 до 70,6%. Показатель по шкале MRC снизился в среднем с 1,68 до 1,05 балла, уменьшилась одышка, кашель, отделение мокроты. Улучшилась субъективная оценка состояния пациентов по тесту САТ с 16,6 до 8,7 балла, что свидетельствует о том, что влияние ХОБЛ на здоровье пациентов значительно уменьшилось. В группе сравнения ОФВ₁ и ФЖЕЛ остались прежними, не было существенного улучшения по оценочным шкалам САТ и MRC, отмечено лишь субъективное улучшение по оценке одышки, кашля, отделения мокроты, что, скорее всего, связано с тем, что пациенты находились на стационарном режиме и получали короткодействующие бронходилататоры по потребности (см. табл. 3).

Таблица 2

Характеристика ХОБЛ в сравниваемых группах пациентов с сочетанным туберкулезом легких

Признак	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Анамнез курения, пачка-лет (ИПЛ)	22,5±8,2	22,9±9,4	0,939
Постбронходилатационный ОФВ ₁ , % от должного	57,04±2,2	58,4±2,2	0,21
ФЖЕЛ, % от должного	63,8±2,4	64,2±2,2	0,15
САТ, балл	16,6±2,6	15,7±1,3	0,538
MRC, балл	1,68±0,5	1,5±0,5	0,311
Одышка*	7,7±2,5	8,1±0,8	0,488
Кашель*	8,6±1,8	8,5±1,0	0,377
Мокрота*	8,7±1,9	8,4±1	0,069
<i>Число обострений в год</i>			
Одно обострение	14	13	–
2 и более обострений	8	7	–

Примечание. *Одышка, кашель, количество мокроты оценены субъективно по 10-балльной шкале.

Динамика клинико-инструментальных показателей у пациентов с сочетанной патологией (ТБ и ХОБЛ), характеризующих ХОБЛ

Показатель	1-я группа, n=22		Критерий Уилкоксона, p	2-я группа, n=20		Критерий Уилкоксона, p
	Исходно	Через 1 мес		Исходно	Через 1 мес	
Постбронхидилат.ОФВ ₁ , % от должного	57,04±22,1	65,3±15,1	0,034	58,4±2,2	64,6±16,8	0,334
ФЖЕЛ, % от должного	63,8±2,4	70,6±10,2	0,00	64,2±2,2	60,1±11,3	0,12
САТ, балл	16,6±2,6	8,7±2,7	0,010	15,7±1,3	12,5±2,8	0,000
MRC, балл	1,68±0,5	1,05±0,3	0,000	1,5±0,5	1,25±0,7	0,166
Одышка*	7,7±2,5	6,3±1,5	0,038	8,1±0,8	6,2±1,2	0,000
Кашель*	8,6±1,8	5,6±1,3	0,000	8,5±1,0	6,3±0,9	0,000
Мокрота*	8,7±1,9	4,5±1,3	0,000	8,4±1	6,2±0,9	0,000

Примечание. *Субъективная оценка по 10-балльной шкале.

У пациентов первой группы отмечено отчетливо более быстрое исчезновение клинических проявлений туберкулезного процесса: нормализация и/или снижение температуры тела, уменьшение слабости, потливости, улучшение аппетита. Положительная динамика этих симптомов отмечена у 20 больных ($\chi^2=32,182$; $p<0,001$), тогда как во второй группе клиническое улучшение было лишь у 7 (35%) пациентов из 20 с сочетанной патологией ($\chi^2=0,80$; $p=0,371$).

Самым главным эффектом комплексной терапии (ингаляции олодатерола/тиотропия-респимата и АБТ ТБ) было то, что прекращение выделения КУМ (негативация мазка мокроты) зафиксировано у 90,9% пациентов уже через 1 мес лечения ($\chi^2=14,727$; $p<0,001$), тогда как в группе сравнения (второй), получавшей АБТ и бронхолитики по потребности, прекращение выделения КУМ произошло лишь у 55,0% больных ($\chi^2=3,20$; $p=0,074$). Положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтрации, размера поражения и деструкции легочной ткани (при исходно сопоставимых поражениях легких ТБ) отмечена у 86,4% пациентов первой группы ($\chi^2=11,636$; $p<0,001$) и только у 45,0% ($\chi^2=1,80$; $p=0,180$) – второй группы (табл. 4).

При динамическом наблюдении за пациентами с сочетанной патологией стойкое прекращение бактериовыделения, включая посевы, отмечено через 2,3 мес в первой группе и через 4 мес – во второй ($p<0,033$), закрытие полостей распада, подтвержденное томографическим исследованием, – через 3,7 мес и 4,1 мес соответственно ($p<0,044$). Кроме

того, в течение первых 6 мес хирургическое лечение выполнено 3 (13,6%) больным первой группы и лишь 1 (5%) – второй ($\chi^2=83,143$; $p<0,001$). Стойкое прекращение бактериовыделения явилось основанием для более раннего перевода больных первой группы, получавших комбинированную терапию с применением олодатерола/тиотропия-респимата, в фазу интенсивной терапии, на дневной стационар для продолжения лечения ТБ, по сравнению с больными ХОБЛ в сочетании с ТБ, получавшими короткодействующие бронхолитики по потребности.

Выводы. Комплексное лечение пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и ТБ с применением на фоне стандартной АБТ туберкулеза ингаляций олодатерола/тиотропия с помощью технологии респимат (ультрадисперсный аэрозоль с высокой легочной экспозицией) в дозе 5 мкг/сут (две ингаляции утром) в течение 30 дней в интенсивной фазе терапии приводило к отчетливому восстановлению БОС при ХОБЛ: ОФВ₁ увеличился на 8,26% (до 65,3%), ФЖЕЛ – на 6,89% (до 70,6%). Одышка по шкале MRC уменьшилась на 0,63 балла (с 1,68 до 1,05), состояние пациентов улучшилось по тесту САТ на 7,9 балла (с 16,6 до 8,7).

Кроме того, при комплексной терапии с применением ингаляций олодатерола/тиотропия-респимата отчетливо лучше наблюдалась динамика туберкулезного процесса: клиническое улучшение в виде уменьшения или исчезновения слабости, потливости, гипертермии, улучшение аппетита отмечалось у 90,9% пациентов первой группы (65,0% в группе сравнения). Прекращение бактериовыделения простым методом (негативация мазка мокроты на КУМ) наступила у 90,9% больных (55,0% в группе сравнения), положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтрации и деструкции была у 86,4% пациентов (45,0% в группе сравнения). Стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное результатами посевов, отмечено через 2,3 мес в первой группе и через 4 мес – во второй группе, закрытие полостей распада, подтвержденное томографическим исследованием, – через 3,7 мес и 4,1 мес, что позволило раньше перевести пациентов с круглосуточного пребывания в больнице на дневной стационар.

Все это позволяет утверждать, что восстановление бронхиальной проходимости у пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ и ТБ) за счет приме-

Таблица 4

Результаты лечения туберкулеза легких через 1 мес интенсивной фазы терапии у пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ и ТБ)

Показатель	1-я группа, n=22		2-я группа, n=20	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Клиническое улучшение	20	90,9	13	65,0
Клиническое и рентгенологическое улучшение	20	90,9	13	65,0
Динамика отсутствовала	3	13,6	5	25,0
Негативация мазка мокроты на КУМ	20	90,9	11	55,0

нения современной базисной терапии (ингаляции олодатерола/тиотропия–респимата) способствует не только улучшению проявлений ХОБЛ, но и приводит к относительно быстрой ликвидации клинических проявлений ТБ, а также к отчетливо более высокой негативации мазка мокроты и положительной рентгенологической динамики уже через месяц интенсивной фазы терапии туберкулеза, что делает пациентов менее опасными для окружающих, существенно сокращаются сроки абациллирования всеми методами и сроки закрытия полостей распада при ТБ.

Степень прозрачности. Исследование не имело спонсорской помощи. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы принимали участие в разработке концепции, проведении исследований, анализе данных, работе с литературой, написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2016. – № 5. – С.101–108.
2. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения / Т.Н. Биличенко, Е.В. Быстрицкая, А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2016. – № 4. – С.23–28.
3. Заболевания органов дыхания в Республике Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ / А.Ю. Вафин, А.А. Визель, В.Г. Шерпутовский [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 5, вып. 1. – С.24–31.
4. Макаров, И.А. Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий / И.А. Макаров, И.А. Потапова, Н.В. Макеева // Пульмонология. – 2017. – № 1. – С.37–40.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (COLD-2017). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WNO workshop report. – 2017. – URL: www.goldcopd.com
6. Ханин, А.Л. Распространенность респираторных симптомов и возможности выявления хронической обструктивной болезни легких в шахтерском городе Кузбасса / А.Л. Ханин, Т.И. Чернушенко, Н.И. Кравченко // Пульмонология. – 2012. – № 3. – С.59–62.
7. Ханин, А.Л. Проблемы болезней органов дыхания и возможные пути их решения на уровне муниципального здравоохранения / А.Л. Ханин, Т.И. Чернушенко // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С.115–118.
8. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / В.А. Краснов, О. В. Ревякина, Т.В. Алексеева [и др.]. – Новосибирск: ИПЦ НГМУ. – 2017. – 92 с.
9. Ханин, А.Л. Проблема туберкулеза и ХОБЛ / А.Л. Ханин, Н.М. Ханина // Эффективные технологии организации медицинской помощи: сб. Всероссийской конференции. – Кемерово, 2004. – С.198–200.
10. Ханин, А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких (клиника, диагностика, лечение) / А.Л. Ханин, Л.П. Чумакова. – Новокузнецк: НГМУ, 2007. – 79 с.
11. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза верхних и нижних дыхательных путей у больных с хроническим неспецифическими заболеваниями легких / А.В. Мордык, Н.В. Багишева, О.Г. Иванова [и др.] // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2016. – Т. 22, № 1. – С.84–90.
12. Ханин, А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) / А.Л. Ханин, С.Л. Кравец // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 6. – С.60–70.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания / И.А. Васильева, А.Э. Эргешов, А.О. Марьяндышев [и др.]. – Москва: РОФ, 2014. – 38 с.

REFERENCE

1. Avdeev SN. Profilaktika obostrenij hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih [Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2016; 5: 101–108.
2. Bilichenko TN, Bystrickaya EV, Chuchalin AG, et al. Smertnost' ot boleznej organov dyhaniya v 2014-2015gg. i puti ee snizheniya [Mortality from respiratory diseases in 2014-2015 and ways to reduce it]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2016; 4: 23–28.
3. Vafin AYu, Vizel' AA, SHerputovskij VG, et al. Zabolevaniya organov dyhaniya v Respublike Tatarstan: mnogoletnij epidemiologicheskij analiz [Respiratory diseases in the Republic of Tatarstan: long-term epidemiological analysis]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of modern clinical medicine]. 2016; 1: 24–31.
4. Makarov IA, Potapova IA, Makeeva NV. Osobennosti dinamiki professional'noj hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih u rabochih pyl'evyh professij [Features of the dynamics of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers of dust professions]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2017; 1: 37–40.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (COLD-2017). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WNO workshop report. 2017; www.goldcopd.com
6. Hanin AL, Chernushenko TI, Kravchenko NI. Rasprostranennost' respiratornyh simptomov i vozmozhnosti vyyavleniya hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih v shahterskom gorode Kuzbassa [The prevalence of respiratory symptoms and the possibility of detecting chronic obstructive pulmonary disease in the mining town of Kuzbass]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2012; 3: 59–62.
7. Hanin AL, Chernushenko TI. Problemy boleznej organov dyhaniya i vozmozhnye puti ih resheniya na urovne municipal'nogo zdavoohraneniya [Problems of respiratory diseases and possible ways to solve them at the level of municipal health care]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2011; 2: 115–118.
8. Krasnov VA, Revyakina OV, Alekseeva TV, et al. Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoj deyatelnosti v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nyh okrugah [Main indicators of anti-TB activity in the Siberian and far Eastern Federal districts]. Novosibirsk: NGMU [Novosibirsk: IPC NGMU]. 2017; 92 p.
9. Hanin AL, Hanina NM. Problema tuberkuleza i HOBL [The problem of tuberculosis and COPD]. Kemerovo: Sbornik Vserossijskoj konferencii: Effektivnye tekhnologii organizacii medicinskoj pomoshchi [Kemerovo: Effective technologies for organizing medical care: a collection of the All-Russian Conference]. 2004; 198–200.

10. Hanin AL, Chumakova LP. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih (klinika, diagnostika, lechenie) [Chronic obstructive pulmonary disease (clinic, diagnosis, treatment)]. Novokuznetsk: NGMU [Novokuznetsk: NGMU]. 2007; 79 p.
11. Mordyk AV, Barysheva NV, Ivanova OG, Batishchev TL, Bekmukhambetova NIn. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti tuberkuleza verhnih i nizhnih dyhatel'nyh putej u bol'nyh s hronicheskimi nespecificheskimi zabolevaniyami legkih [Clinical and epidemiological features of upper and lower respiratory tract tuberculosis in patients with chronic non-specific lung diseases]. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2016; 22 (1): 84-90.
12. Hanin AL, Kravec SL. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih i tuberkulez: aktual'naya problema v real'noj praktike (obzor literatury) [Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an actual problem in real practice (literature review)]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of modern clinical medicine]. 2017; 10: 60-70.
13. Vasilyeva IA, Ergeshov AE, Maryandyshev AO, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dyhaniya [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis]. Moskva: ROF [Moscow: ROF]. 2014; 38 p.

ВОЗМОЖНОСТИ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА И КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; SCOPUS Author ID: 57192296744; канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74; врач отделения кардиологии ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Россия, 420087, Казань, ул. Карбышева, 12а, e-mail: alsuchaa@mail.ru

ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

Реферат. Цель исследования – анализ медицинской литературы, посвященной взаимосвязи различной степени поражения коронарных артерий, выявленной при проведении коронароангиографии с результатами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов исследований за последние годы, посвященных сравнению данных коронароангиографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. **Результаты и их обсуждение.** Среди пациентов со стенозом коронарных артерий до 50% в 45–68% случаев выявляются стойкие дефекты перфузии, в 20% – дефекты перфузии в покое, в 0,07–15% – дефекты перфузии при физической нагрузке; со стенозом коронарных артерий более 50% в 14% случаев выявляются стойкие дефекты перфузии, в 0,04% – обратимый дефект в покое, в 27–30% – дефект перфузии при физической нагрузке. По однофотонной эмиссионной компьютерной томографии поражение одного сосуда выявлено в 21–93% случаев, многососудистое поражение – в 79–91%, специфичность – 28%. Большинство нарушений перфузии приходится на бассейн передней межжелудочковой ветви и реже – на бассейн огибающей ветви. При отрицательных результатах однофотонной эмиссионной компьютерной томографии стенозы выявлены от 23,3 до 36,6% случаев, у 7,2% больных были выявлены поражения коронарных артерий высокого риска. Чувствительность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий составила 40–67,9%, специфичность – 70,9–87%. При стенозах коронарных артерий более 50% чувствительность составила 96,4–97%, специфичность 82–84,2%. **Выводы.** Противоречивость имеющихся данных о выраженности поражения коронарных артерий у пациентов с безболевым ишемией миокарда, выявленной при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, о чувствительности и специфичности этого метода требует дальнейшего изучения и проведения собственного исследования.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, коронароангиография, диагностика, безболевая ишемия миокарда.

Для ссылки: Абдрахманова, А.И. Возможности сцинтиграфии миокарда и коронароангиографии в диагностике поражений коронарных артерий при безболевым ишемией миокарда / А.И. Абдрахманова, Н.А. Цибульский, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.41–46. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).41-46.

MYOCARDIAL SCINTIGRAPHY AND CORONARY ANGIOGRAPHY CAPABILITIES IN THE DIAGNOSIS OF CORONARY ARTERY LESIONS IN PAINLESS MYOCARDIAL ISCHEMIA

ABDRAKHMANOVA ALSU I., ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; SCOPUS Author ID: 57192296744; C. Med. Sci., associate professor of the Department of clinical medicine fundamental basis of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74; doctor of the Department of cardiology of Interregional Clinical Diagnostic Center, Russia, 420089, Kazan, Karbyshev str., 12a, e-mail: alsuchaa@mail.ru

TSIBULKIN NIKOLAY A., ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; C. Med. Sci., associate professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to analyze medical literature on the connection between different degrees of coronary artery lesions detected during coronary angiography and the results of single photon emission computed tomography. **Material and methods.** The analysis of research results of recent years devoted to the comparison of coronarography and single photon emission computed tomography data was conducted. **Results and discussion.** The persistent perfusion defects are found in up to 50% of patients with coronary artery stenosis in 45–68% of cases. In 20% of cases perfusion defects at rest were found. In 0,07–15% perfusion defects at physical activity were found. In patients with coronary artery stenosis over 50% in 14% there were persistent perfusion defects, in 0,04% – reversible defect at rest, and in 27–30% – perfusion defects at physical activity. Single photon emission computed tomography revealed the defeat of one vessel in 21–93% of cases, multivascular defeat in 79–91%, and specificity in 28%. The majority of perfusion disorders occur in the pool of anterior interventricular branch and less often in the pool of the circumflex branch. In case of negative results of single photon emission computed tomography stenosis was revealed in 23,3% to 36,6% of the cases. Coronary artery lesions of high risk were revealed in 7,2% of patients. Sensitivity of single photon emission computed tomography in detection of hemodynamically significant stenoses of coronary arteries was 40–67,9%, and specificity was 70,9–87%. At coronary artery stenoses more than 50% sensitivity was 96,4–97%, and specificity was 82–84,2%. **Conclusion.** The inconsistency of the available data on the severity of coronary artery lesions in patients with painless myocardial ischemia revealed by a single photon emission computed tomography, as well as on the sensitivity and specificity of this method, requires further investigation and conduction of original study. **Key words:** perfusion scintigraphy, coronary angiography, diagnostics, painless myocardial ischemia. **For reference:** Abdrakhmanova AI, Tsiulkin NA, Amirov NB. Myocardial scintigraphy and coronary angiography in the diagnosis of coronary artery lesions in painless myocardial ischemia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 41–46. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(3).41–46.

При безболевого ишемии миокарда (ББИМ) возникают преходящие нарушения перфузии, метаболизма, функции или электрической активности миокарда, не сопровождающиеся приступом стенокардии или ее эквивалентами [1]. ББИМ может быть первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе в форме безболевого инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смерти (ВСС). В свою очередь, наличие ББИМ повышает риск ВСС в 10 раз, риск жизнеугрожающих аритмий – в 2 раза, риск ИМ и застойной сердечной недостаточности – в 1–1,5 раза [2, 3]. В основе ББИМ в большинстве случаев лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА). Одним из важных факторов, определяющих прогноз больных ББИМ, является распространенность атеросклеротического поражения коронарного русла [4].

Коронароангиография (КАГ) является основным диагностическим методом в определении вида, степени и локализации поражения КА [5–7]. По рекомендациям Европейского общества кардиологов, значимым стенозом КА считают стеноз 50% и более, по Американскими рекомендациями (ACC/AHA) – 70% и более. КАГ помогает выявить анатомическое строение сосуда, но не оценивает функциональную значимость стеноза [8]. Предполагается, что у больных с ИБС тяжесть поражения коронарного русла не является фактором, определяющим наличие или отсутствие ББИМ [8]. Напротив, в части работ при сравнении поражений КА у пациентов с болевой ишемией миокарда (БИМ) и с ББИМ отмечались различия [6]. При сопоставлении данных КАГ обнаружена тесная корреляция между «немой» ишемией и тяжестью коронарного атеросклероза. По мере увеличения количества пораженных КА выявлено увеличение количества эпизодов ББИМ как изолированных, так и в сочетании с эпизодами БИМ. Ряд авторов считают, что при увеличении количества пораженных КА преимущественно возрастает частота эпизодов ББИМ [5, 6].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) является одним из ведущих неинвазивных методов диагностики поражения КА. Эффективность полученных результатов исследования повышается при синхронизации с электрокардиографией (ЭКГ) и при проведении исследования с использованием нагрузочной пробы (НП) [9–16]. ОФЭКТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении ишемии миокарда, индуцированной физической нагрузкой (ФН) или связанной со значимыми стенозами КА, чем стандартная регистрация ЭКГ при проведении теста с ФН. Обнаружено, что при отрицательной нагрузочной ЭКГ-пробе отсутствие признаков ишемии на ОФЭКТ отмечается лишь в 35% случаев [17].

В отличие от КАГ, отражающей анатомические особенности КА и степень их стенозирования, ОФЭКТ позволяет оценить нарушения перфузии миокарда (ПМ) левого желудочка (ЛЖ) на клеточном уровне в бассейне пораженных КА [18].

В рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС регламентируется использование нагрузочного тестирования с визуализацией миокарда (в частности, перфузионные методики) для углубленной оценки сердечно-сосудистого риска и решения вопроса показаний к КАГ, а также для оценки гемодинамической значимости ранее выявленных стенозов КА [19].

Ряд работ посвящен взаимосвязи различной степени поражения КА, выявленной при проведении КАГ, с результатами ОФЭКТ. Полученные результаты неоднозначны вне зависимости от уровня и степени изменения КА.

В исследовании Е.В. Михайлова и соавт. при сравнении данных ОФЭКТ в покое и при ФН с результатами КАГ выявлено, что среди пациентов без стенозов КА у 61% выявлены стойкие дефекты перфузии, у 1 (0,02%) пациента – обратимый дефект перфузии, у 11 (20%) пациентов – дефекты перфузии в покое, у 4 (0,07%) пациентов – дефекты перфузии при ФН [19].

В одной из работ среди пациентов со стенозами КА менее 50% был выявлен стойкий дефект ПМ в 68% случаях, у 12,5% – обратимый дефект перфузии, у 15% пациентов дефект ПМ возникал при ФН [20]. В работе Е.И. Денисенко-Канкия и соавт. (2019) у пациентов со стенозом КА 20–49% выявлены следующие изменения ПМ: в группе преобладали пациенты с нормальной перфузией – 55,6%, с выраженным снижением перфузии после нагрузки – 2,4% [21].

В другой работе у пациентов со стенозами КА менее 50% кровотоков и микроциркуляция в миокарде ЛЖ сохранялись, при сцинтиграфии отмечено нормальное миокардиальное накопление индикатора [22]. Показано, что независимыми факторами, ассоциированными с необструктивной ИБС, является молодой возраст, женский пол, атипичная боль в грудной клетке и нагрузочные тесты низкого риска. Кроме того, с высокой частотой нахождения нормальных КА при КАГ коррелирует отсутствие сахарного диабета (СД), дислипидемии, курения, периферического атеросклероза [23].

В работе А.Н. Сумина и соавт. (2017) у пациентов с наличием или подозрением на ИБС положительный результат фармакологического стресс-теста при ОФЭКТ выявлен в 28% случаев, при этом гемодинамически значимое поражение КА прослеживалось у 56% больных. Чувствительность ОФЭКТ с фармакологическими тестами в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА составила 40%, специфичность – 87% [24].

К.В. Завадовский и соавт. (2014), изучая состояние миокардиальной перфузии у пациентов с ангиографически значимыми (более 70%) и пограничными (50–70%) стенозами КА, выявили, что у больных с пограничными стенозами КА имеются в 20% случаев сцинтиграфические признаки, характерные для ангиографически значимых стенозов [25]. Е.В. Михайлова и соавт. (2013) при сравнении данных ОФЭКТ в покое и при НП с результатами КАГ выявили, что из 22 пациентов со стенозом КА более 50% у 3 (14%) выявлены стойкие дефекты перфузии, у 1 (0,04%) – обратимый дефект в покое, у 6 (27%) – дефект перфузии при физической нагрузке. Выявлены высокие чувствительность (97%), специфичность (82%) и точность (92%) ОФЭКТ миокарда в диагностике ИБС [20].

В.В. Соломяным и соавт. (2014) при сравнении результатов ОФЭКТ миокарда ЛЖ в покое и при нагрузке с данными КАГ при наличии стеноза в одной из трех КА (стеноз 50–70%) выявлено, что чувствительность метода в диагностике достоверного стойкого дефекта перфузии составила 96,4%, а специфичность – 84,2% [26].

В исследовании В.А. Кузнецова и соавт. (2012) чувствительность стресс-ОФЭКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА составила 67,9%, специфичность – 70,9%. Многоцентровое исследование с участием 12 центров с включением 230 больных обнаружило чувствительность ОФЭКТ в выявлении коронарных стенозов в 54,5% [27].

У пациентов со стенозом КА 50–85% преобладает обратимый дефект ПМ с ухудшением ПМ при

пробе с ФН, тогда как в группе лиц со стенозами КА более 85% преобладали пациенты с нарушением ПМ в покое, что соответствует концепции «критическим значимым стенозом» (стеноз \geq 85%) с ограничением коронарного кровотока в состоянии покоя. Площадь дефекта ПМ в покое, а также и после пробы с ФН была достоверно больше у пациентов со стенозом КА (20–49%) по сравнению с пациентами со стенозом менее 20%. Использование НП позволило диагностировать ББИМ у 74% пациентов со стенозами КА менее 20% [28].

В работе А.А. Аншелес и соавт. (2012) у пациентов с ИБС при проведении ОФЭКТ установлено, что преходящую ишемию миокарда вызывают лишь 30% пограничных стенозов (50–70%), 50% стенозов – на 80% и 66% субтотальных стенозов КА [16].

При анализе результатов стресс-ОФЭКТ в сравнении с КАГ поражение одного сосуда выявлено в 21% случаев, многососудистое поражение – в 79%. При однососудистом поражении чувствительность метода составила 93%, при двух- и трехсосудистом – 91%, а специфичность – 28%. В проведенном исследовании снижение кровоснабжения сердечной мышцы чаще определялось при патологических изменениях в бассейне передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА (46,1%) при изолированном и сочетанном ее поражении, и реже – в огибающей ветви ЛКА (25,6%), что совпадает с данными других авторов. Г.Г. Романова (2009) в своей работе также обнаружила, что большинство нарушений перфузии приходится на бассейн ПМЖВ (47,3%) и реже – на бассейн ОВ (21,62%) [29].

В нескольких работах был проведен анализ результатов КАГ у пациентов с отрицательными результатами ОФЭКТ [30]. В одной из работ частота выявления обструктивных поражений КА составила от 23,3 до 36,6%, кроме того, в последнем случае у 7,2% больных были выявлены поражения КА высокого риска. В большинстве случаев эти поражения (66%) были локализованы в дистальных отделах КА, и чаще всего затрагивалась только одна КА (68%) [31].

По данным J.W. Yuan et al. (2015), выявлено, что ОФЭКТ демонстрирует ложноотрицательный результат при стенотическом поражении передней межжелудочковой ветви, дистальных стенозах, однососудистом поражении и при низком риске развития ИБС. При поражении трех КА, по данным КАГ, при ОФЭКТ также высока вероятность получения отрицательного результата нагрузочного теста [32].

В работе И.В. Литвиненко (2015) при стенозе 70–90% трех КА также не визуализировались патологические изменения миокарда ЛЖ, что подтверждается данными, что у больных ИБС с трехсосудистым поражением КА не всегда выявляются дефекты перфузии, это обусловлено «сбалансированным» снижением кровотока [22]. Доказано, что ложноотрицательные результаты ОФЭКТ ассоциированы с увеличением возраста, наличием типичной стенокардии с более высокой предстеновой вероятностью, увеличением объемов ЛЖ, мужским полом [33].

Выводы. Преимуществами ОФЭКТ, синхронизированной с ЭКГ и проведенной по протоколу в покое и с ФН, являются неинвазивность, простота выполнения, информативность в оценке жизнеспособности миокарда у больных с ББИМ. Целесообразно использовать этот метод, когда результаты клинического обследования и НП сомнительны, в качестве первого метода диагностики для отбора групп больных для проведения КАГ, а также при решении вопроса о проведении эндоваскулярного лечения для определения объема вмешательства в случаях многососудистого поражения. Результаты перфузионной ОФЭКТ уточняют алгоритм ведения заболевания и позволяют выбрать наиболее рациональное лечение, направленное на снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в данной популяции больных. Противоречивость имеющихся данных о выраженности поражения КА у пациентов с ББИМ, выявленной при проведении ОФЭКТ, о чувствительности и специфичности этого метода требует дальнейшего изучения и проведения собственного исследования.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Безболевая ишемия миокарда / Н.Б. Амиров, А.И. Абдрахманова, Г.Б. Сайфуллина, Р.Н. Амирова. – Казань: Медицина, 2018. – 83 с.
2. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 12. – С.73–81.
3. Безболевая ишемия миокарда у пациентов с метаболическим синдромом: стратификация кардиоваскулярного риска / Н.П. Митьковская, И.В. Патеюк, Т.В. Статкевич [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2015. – № 3. – С.39–42.
4. К вопросу о поражении коронарных артерий при безболевой ишемии миокарда / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, И.В. Абдульянов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 6. – С.57–62.
5. *Маянская, С.Д.* Особенности поражения коронарного русла у пациентов с безболевой ишемией миокарда / С.Д. Маянская, Д.Р. Тавкаева // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 4. – С.74–79.
6. *Abdrakhmanova, A.I.* Coronary Artery Disease in Patients with Silent Myocardial Ischemia According To the Coronary Angiographic Data / A.I. Abdrakhmanova, J.V. Osloпова, I.V. Abdulyanov // International Journal of Advanced Biotechnology and Research. – 2016. – Vol. 7, № 4. – P.1564–1568.
7. *Абдрахманова, А.И.* Безболевая ишемия миокарда (обзор литературы) / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, Г.Б. Сайфуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, вып. 6. – С.103–115.
8. Кардиология: национальное руководство / ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. – 800 с.
9. Показатели перфузионной томосцинтиграфии миокарда при безболевой ишемии миокарда / А.И. Абдрахманова, Г.Б. Сайфуллина, Н.Б. Амиров [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 1. – С.54–61. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).54-61.
10. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и скрининг коронарного кальция в диагностике ишемии миокарда и стратификации риска у пациентов с бессимптомной депрессией сегмента ST / И.В. Патюк, Н.П. Митковская, В.И. Терехов [и др.] // Лечебное дело. – 2015. – № 5. – С.33–37.
11. *Сергиенко, В.Б.* Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда (методические рекомендации) / В.Б. Сергиенко, А.А. Аншелес, Д.Н. Шульгин // Кардиологический вестник: бюллетень Российского кардиологического научно-производственного комплекса. – 2015. – № 2. – С.6–21.
12. *Рыжкова, Д.В.* Перфузионная сцинтиграфия / Д.В. Рыжкова // Кардиология. Новости. Мнение. Обучение. – 2016. – № 4. – С.76–86.
13. Перфузионная ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения: принципы получения и интерпретации данных (методические рекомендации) / А.А. Аншелес, С.П. Миронов, Д.Н. Шульгин [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – № 3 (7). – С.87–101.
14. Перфузионная сцинтиграфия миокарда / Г.Е. Труфанов, В.С. Декан, Г.Г. Романов [и др.]. – СПб.: Элби, 2012. – 80 с.
15. Main method of diagnosis of silent myocardial ischemia / A.I. Abdrakhmanova¹, J.V. Osloпова¹, O.R. Esin [et al.] // International Journal of Pharmacy and Technology IJPT. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P.24400–24406.
16. *Аншелес, А.А.* Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца / А.А. Аншелес, Д.Н. Шульгин, В.В. Соломяный [и др.] // Кардиологический вестник. – 2012. – № 2. – С.10–16.
17. *Аншелес, А.А.* Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии / А.А. Аншелес, И.В. Сергиенко, В.Б. Сергиенко // Кардиология. – 2018. – № 6. – С.61–69.
18. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P.2949–3003.
19. Перфузионная сцинтиграфия миокарда и чрескожное коронарное вмешательство у пациентов со стенозирующим поражением коронарных артерий / Е.В. Михайлов, Ю.Ю. Шамурова, И.В. Танцырева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 10. – С.60–65.
20. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда и коронарной ангиографии у работников железнодорожного транспорта с аритмиями сердца / Е.В. Михайлов, Е.С. Меньшикова, Е.А. Гребенюк [и др.] // Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ профессора Д.А. Глубокова. – Челябинск, 2013. – С.167–170.
21. Сравнительный анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий / Е.И. Денисенко-Канкия, Ф.Н. Чанахчян, Е.И. Василенко [и др.] // Кардиологический вестник. – 2019. – № 4. – С.58–65.
22. *Литвиненко, И.В.* Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике стенозов коронарных артерий / И.В. Литвиненко // Медицинская визуализация. – 2015. – № 2. – С.53–66.

23. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice / M.R. Patel, D. Dai, A.F. Hernandez [et al.] // *American Heart Journal*. – 2014. – Vol. 167. – P.846–852.
24. Сумин, А.Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы / А.Н. Сумин // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – Т. 11, вып. 6. – С.68–76.
25. Заводовский, К.В. Состояние миокардиальной перфузии у пациентов с пограничными и гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий / К.В. Заводовский, М.О. Гуля, Ю.Б. Лишманов // *Конгресс Российской ассоциации радиологов: тезисы*. – СПб., 2014. – С.482.
26. Соломяный, В.В. Количественная оценка гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с коррекцией поглощения излучения в сравнении с фракционным резервом кровотока / В.В. Соломяный, И.В. Сергиенко, А.Н. Самко // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2014. – № 6. – С.39–46.
27. Кузнецов, В.А. Предикторы гемодинамически значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда / В.А. Кузнецов, Е.И. Ярославская, Е.А. Горбатенко // *Клиническая медицина*. – 2012. – № 7. – С.25–30.
28. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention / G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2011. – № 58. – P.44–122.
29. Романов, Г.Г. Сравнительная оценка диагностических возможностей перфузионной ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии в выявлении стенозов коронарных артерий / Г.Г. Романов // *Вестник Российской военной-медицинской академии. Приложение*. – Т. 28, вып. 4. – С.10–16.
30. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging / R. Nakanishi, H. Gransar, P. Slomka [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2016. – Vol. 23, № 3. – P.530–541.
31. Budoff, M.J. Diagnostic Accuracy of Noninvasive 64-row Computed Tomographic Coronary Angiography (CCTA) Compared with Myocardial Perfusion Imaging (MPI): The PICTURE Study, A Prospective Multicenter Trial / M.J. Budoff, D. Li // *Academic Radiology*. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P.22–29.
32. Yuan, J.W. Coronary arteriography in the diagnosis results and prognosis analysis of suspected coronary artery disease in patients with normal SPET myocardial perfusion imaging / J.W. Yuan, Y.T. Wang, C.Z. Lu // *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P.215–221.
33. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий / А.Н. Сумин, Е.В. Корок, А.А. Короткевич [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – № 12. – С.14–20.
- cardiac death in patients with coronary heart disease: from mechanisms to clinical practice]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2017; 12: 73–81.
3. Mit'kovskaya NP, Pateyuk IV, Statkevich TV, et al. Bezbolevaya ishemiya miokarda u pacientov s metabolicheskim sindromom: stratifikaciya kardiovaskulyarnogo riska [Painless myocardial ischemia in patients with metabolic syndrome: stratification of cardiovascular risk]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk [Life Sciences News]*. 2015; 3: 39–42.
4. Abdrahmanova AI, Amirov NB, Abdulyanov IV, Gaifullina RF, Oslopova JV. The question of coronary artery damage in silent myocardial ischemia. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018; 11 (6): 57-62. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(6).57-62
5. Majanskaja SD. Osobennosti porazhenija koronarnogo rusla u pacientov s bezbolevoj ishemiiej miokarda [Features of coronary lesion in patients with painless ischemia of the myocardium]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2013; 4: 74–79.
6. Abdrahmanova AI, Oslopova JV, Abduljanov IV. Coronary Artery Disease in Patients with Silent Myocardial Ischemia According To the Coronary Angiographic Data. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*. 2016; 4: 1564-1568 .
7. Abdrahmanova AI, Amirov NB, Sajfullina GB. Bezbolevaya ishemiya miokarda (obzor literatury) [Painless myocardial ischemia (literature review)]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2015; 6: 103-115.
8. Shlyah'to EV. Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo [Cardiology: national leadership]. Moskva: GEOTAR – Media [Moscow: GEOTAR -Media]. 2015; 800 p.
9. Abdrahmanova AI, Saifullina GB, Amirov NB, Khusainova AK, Khasanova AG. Pokazateli perfuzionnoy tomografiyi miokarda pri bezbolevoj ishemiie miokarda [Myocardial perfusion tomography indicators in silent myocardial ischemia]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2020; 13 (1): 54-61. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).54-61.
10. Patyuk IV, Mit'kovskaya NP, Terekhov VI, et al. Odnofotonnaya emissionnaya komp'yuternaya tomografiya i skringing koronarnogo kal'ciya v diagnostike ishemiie miokarda i stratifikacii riska u pacientov s bessimptomnoj depressiej segmenta ST [Single-photon emission computed tomography and coronary calcium screening for the diagnosis of myocardial ischemia and risk stratification in patients with asymptomatic ST segment depression]. *Lechebnoe delo [Medical business]*. 2015; 5: 33-37.
11. Sergienko VB, Ansheles AA, Shul'gin DN. Perfuzionnaya scintigrafiya i OEKT miokarda (metodicheskie rekomendacii) [Myocardial perfusion scintigraphy and SPECT (guidelines)]. *Kardiologicheskij vestnik: Byulleten' Rossijskogo kardiologicheskogo nauchno-proizvodstvennogo kompleksa [Cardiological Bulletin: Bulletin of the Russian Cardiology Research and Production Complex]*. 2015; 2: 6–21.
12. Ryzhkova DV. Perfuzionnaya scintigrafiya [Perfusion scintigraphy]. *Kardiologiya; Novosti; Mnenie; Obuchenie [Cardiology; News; Opinion; Training]*. 2016; 4: 76-86.
13. Ansheles AA, Mironov SP, Shul'gin DN, et al. Perfuzionnaya OEKT miokarda s KT – korrekciej pogloshcheniya: principy polucheniya i interpretacii dannyh (metodicheskie rekomendacii) [Perfusion myocardial SPECT with CT – correction of absorption: principles of obtaining and interpreting data (guidelines)]. *Lučevaya diagnostika i terapiya [Radiation diagnostics and therapy]*. 2016; 3 (7): 87-101.

REFERENCES

1. Amirov NB, Abdrahmanova AI, Sajfullina GB, et al. Bezbolevaya ishemiya [Painless ischemia]. *Kazan': Medicina [Kazan Medicine]*. 2018; 83 p.
2. Goluhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al. Vnezapnaya serdechnaya smert' u bol'nyh ishemičeskoj bolezn'yu serdca: ot mekhanizmov k kliničeskoj praktike [Sudden

14. Trufanov GE, Dekan VS, Romanov GG, et al. Perfuzionnaya scintigrafiya miokarda [Myocardial perfusion scintigraphy]. SPb: Elbi. 2012; 80 p.
15. Abdrahmanova AI, Oslopova JV, Esin OR, et al. Main metod of diagnosis of silent myocardial ischemia. International Journal of Pharmacy and Technology IJPT. 2016; 4 (8): 24400-24406.
16. Ansheles AA, Shul'gin DN, Solomyanyj VV, et al. Sopotavlenie rezul'tatov nagruzochnyh prob, dannyh odnofotonnoj emissionnoj komp'yuternoj tomografii i koronarografii u bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca [Comparison of the results of stress tests, data of single-photon emission computed tomography and coronarography in patients with coronary heart disease]. Kardiologicheskij vestnik [Cardiological Bulletin]. 2012; 2: 10-16.
17. Ansheles AA, Sergienko IV, Sergienko VB. Sovremennoe sostoyanie i perspektivnye tekhnologii radionuklidnoj diagnostiki v kardiologii [Current state and promising technologies of radionuclide diagnostics in cardiology]. Kardiologiya [Cardiology]. 2018; 6: 61-69.
18. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34: 2949-3003.
19. Mihajlov EV, Shamurova YuYu, Tancyreva IV, et al. Perfuzionnaya scintigrafiya miokarda i chreskoznoe koronarnoe vmeshatel'stvo u pacientov so stenoziruyushchim porazheniem koronarnyh arterij [Perfusion scintigraphy of the myocardium and percutaneous coronary intervention in patients with stenotic lesions of the coronary arteries]. Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural medical journal]. 2018; 10: 60-65.
20. Mihajlov EV, Men'shikova ES, Grebenyuk EA, et al. Rezul'taty perfuzionnoj scintigrafii miokarda i koronarnoj angiografii u rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta s aritmiyami serdca [Results of myocardial perfusion scintigraphy and coronary angiography in railway transport workers with cardiac arrhythmias]. Chelyabinsk: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 90-letiyu zasluzhennogo deyatelya nauki RF, professora DA Glubokova "Aktual'nye problemy polipatii v klinicheskoy i profilakticheskoy medicine" [Chelyabinsk: Actual problems of polyopathies in clinical and preventive medicine]. 2013; 167-170.
21. Denisenko-Kankiya EI, Chanahchyan FN, Vasilenko EI. Sravnitel'nyj analiz dannyh perfuzionnoj scintigrafii miokarda u pacientov s porazheniem koronarnyh arterij [Comparative analysis of myocardial perfusion scintigraphy data in patients with coronary artery disease]. Kardiologicheskij vestnik [Cardiology journal]. 2019; 4: 58-65.
22. Litvinenko IV. Vozmozhnosti OFEKT-KT v diagnostike stenozov koronarnyh arterij [Possibilities of SPECT-CT in the diagnosis of coronary artery stenosis]. Medicinskaya vizualizaciya [Medical imaging]. 2015; 2: 53-66.
23. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. American Heart Journal. 2014; 167: 846-852.
24. Sumin AN. Ocenka pretestovoj veroyatnosti v diagnostike obstruktivnyh porazhenij koronarnyh arterij: nereshennyye voprosy [Assessment of pre-test probability in the diagnosis of obstructive coronary artery lesions: unresolved issues]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian journal of cardiology]. 2017; 6 (11): 68-76.
25. Zavodovskij KV, Gulya MO, Lishmanov YUB. Sostoyanie miokardial'noj perfuzii u pacientov s pograničnymi i gemodinamicheski znachimymi stenozami koronarnyh arterij; Nauchnoe izdanie [State of myocardial perfusion in patients with borderline and hemodynamically significant coronary artery stenosis; Scientific publication]. Kongress Rossijskoj Assotsiacii radiologov [Congress of the Russian Association of radiologists]. 2014; 482.
26. Solomyanyj VV, Sergienko IV, Samko AN. Quantitative assessment of the hemodynamic relevance of borderline coronary stenosis by myocardial single-photon emission computed tomography with radiation absorption correction versus fractional flow reserve. Journal of radiology and nuclear medicine. 2014; 6: 39-46.
27. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Gorbatenko EA. Predictors of hemodynamically significant coronary stenosis in patients with disturbed myocardial perfusion based on the results of single-photon emission computed tomography. Clinical Medicine. 2012; 7: 25-30.
28. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 44-122.
29. Romanov GG. Sravnitel'naya ocenka diagnosticheskikh vozmozhnostej perfuzionnoj EKG-sinhronizirovannoj odnofotonnoj emissionnoj komp'yuternoj tomografii miokarda i koronarografii v vyavlenii stenozov koronarnyh arterij [Comparative evaluation of diagnostic capabilities of perfusion ECG-synchronized single-photon emission computed tomography of the myocardium and coronary angiography in the detection of coronary artery stenosis]. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military medical Academy]. 2009; 4 (28): 10-16.
30. Nakanishi R, Gransar H, Slomka P, et al. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. Journal of Nuclear Cardiology. 2016; 23 (3): 530-541.
31. Budoff MJ, Li D, Kazerooni EA, Thomas GS, Mieres JH, Shaw LJ. Diagnostic Accuracy of Noninvasive 64-row Computed Tomographic Coronary Angiography (CCTA) Compared with Myocardial Perfusion Imaging (MPI): The PICTURE Study, A Prospective Multicenter Trial. Academic Radiology. 2017; 24 (1): 22-29.
32. Yuan JW, Wang YT, Lu CZ. Coronary arteriography in the diagnosis results and prognosis analysis of suspected coronary artery disease in patients with normal SPET myocardial perfusion imaging. Hellenic Journal of Nuclear Medicine. 2015; 18 (3): 215-221.
33. Sumin AN, Korok EV, Korotkevich AA, et al. Vozmozhnosti odnofotonnoj emissionnoj komp'yuternoj tomografii v diagnostike obstruktivnyh porazhenij koronarnyh arterij [Possibilities of single-photon emission computed tomography in the diagnosis of obstructive lesions of the coronary arteries]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian journal of cardiology]. 2017; 12: 14-20.

ЗНАЧИМОСТЬ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ПСИХОКОРРЕКЦИЕЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

ЖИТКОВА РЕНАТА ШАМИЛЬЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-937-628-62-17, e-mail: stelsy@mail.ru

ХАЛИУЛЛИНА ДИНАРА РУСТЕМОВНА, студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-917-885-47-53, e-mail: dinarakhaliullina796@gmail.com

АХМЕТШИНА ЛЕЙСАН АТЛАСОВНА, студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-216-03-15, e-mail: atlasovna19@gmail.com

ШАРИПОВА РЕГИНА РУСТЕМОВНА, студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-939-395-19-88, e-mail: reymond.right@mail.ru

Реферат. Первоочередной задачей здравоохранения является подбор наиболее эффективных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из важнейших направлений данного сегмента является кардиореабилитация, представляющая собой комплекс мер по улучшению физического и психического здоровья пациента. **Целью** публикации является раскрытие темы о необходимости проведения психокоррекции среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда. **Материал и методы.** Обзор научной медицинской литературы по кардиореабилитации в сочетании с психологической реабилитацией пациентов. **Результаты и их обсуждение.** Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что прогноз для большинства пациентов, перенесших инфаркт миокарда, является неблагоприятным. Особое место в процессе предотвращения ранней смертности после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф занимает кардиореабилитация. Однако, наряду с проведением физической реабилитации, подчеркивается важность проведения психокоррекции. Тревожные и депрессивные расстройства, которые чрезвычайно часто встречаются у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, значимо ухудшают медицинский и психосоциальный прогноз, приводят к снижению качества жизни. **Выводы.** Кардиореабилитация должна иметь мультидисциплинарный подход, направленный на улучшение физического и психического здоровья пациента. Психокоррекция способна помочь преодолеть социальную дезадаптацию пациента, усилить чувство контроля над заболеванием, снизить депрессию и тревожность, улучшить долгосрочные результаты физического и психического здоровья, снизить показатели смертности.

Ключевые слова: кардиореабилитация, мультидисциплинарный подход, психокоррекция.

Для ссылки: Оценка эффективности кардиореабилитации в сочетании с психокоррекцией / Р.Ш. Житкова, Д.Р. Халиуллина, Л.А. Ахметшина, Р.Р. Шарипова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С. 47–51. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).47-51.

THE IMPORTANCE OF CARDIO REHABILITATION COMBINED WITH PSYCHOLOGICAL CORRECTION FOR POST MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

ZHITKOVA RENATA S., C. Med. Sci., associate professor of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-937-628-62-17, e-mail: stelsy@mail.ru

KHALIULLINA DINARA R., VI year medical student of the faculty of general medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-917-885-47-53, e-mail: dinarakhaliullina796@gmail.com

AKHMETSHINA LEISAN A., VI year medical student of the faculty of general medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-987-216-03-15, e-mail: atlasovna19@gmail.com

SHARIPOVA REGINA R., VI year medical student of the faculty of general medicine of Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-939-395-19-88, e-mail: reymond.right@mail.ru

Abstract. The priority task of the health care is to select the most effective methods of prevention and treatment of cardiovascular diseases. One of the most important areas of this segment is cardio rehabilitation, which is a system of measures to improve the physical and mental health of the patient. **Aim.** The aim of the publication is to highlight the need for psychological correction in patients who have suffered from myocardial infarction. **Material and methods.** A review of scientific medical literature on cardio rehabilitation combined with psychological rehabilitation of the patients was performed. **Results and discussion.** The findings of various studies suggest that the prognosis is unfavorable for most patients who have had myocardial infarction. Cardiovascular rehabilitation occupies a special place in the process of preventing early mortality after cardiovascular events. However, the importance of psycho correction along with physical rehabilitation is being stressed. Anxiety and depressive disorders, which are extremely common in patients with myocardial infarction, significantly worsen medical and psychosocial prognosis, and lead to a lower quality of life. **Conclusion.** Cardiorehabilitation should have a multidisciplinary approach aimed at improving the physical and mental health of the patient. Psycho-correction can help to overcome the social maladaptation of the patient, to increase the feeling of control over the disease, to reduce depression and anxiety, to improve the long-term outcomes of physical and mental health, and to reduce mortality rates.

Key words: cardiac rehabilitation, multidisciplinary approach, psychological correction.

For reference: Zhitkova RS, Khaliullina DR, Akhmetshina LA, Sharipova RR. The importance of cardio rehabilitation combined with psychological correction in post myocardial infarction patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 47-51. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(3).47-51.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире. По данным ВОЗ, в Российской Федерации на их долю приходится 56% всех смертельных исходов, при этом почти половина из них (26%) обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Так, по данным Люберецкого регистра ($n = 1133$), за 3 года после острого инфаркта миокарда погибло 50% больных, при этом в 82% случаев причиной смерти послужили различные осложнения ИБС [2].

Особое место в процессе предотвращения ранней смертности после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф занимает кардиореабилитация. В России остро стоит проблема применения комплексных программ реабилитации в практическом здравоохранении [3]. На каждом этапе кардиореабилитации следует уделять большое внимание не только физической реабилитации, но и психоэмоциональной составляющей, поскольку после перенесенных ССЗ, в том числе острого инфаркта миокарда, может происходить социальная дезадаптация пациента, ухудшение качества жизни.

Целью публикации является раскрытие темы о необходимости проведения психокоррекции среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы. Обзор научной медицинской литературы по теме кардиореабилитации в сочетании с психологической реабилитацией пациентов.

Результаты и их обсуждение. Понятие «кардиореабилитация» прочно утвердилось в практике врачей-кардиологов всего мира [1]. Согласно определению, сформулированному Американской ассоциацией сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации (American Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, AACVPR), кардиореабилитация представляет собой комплексное вмешательство, основная цель которого заключается в улучшении физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ. Также в определении подчеркивается влияние реабилитационных мероприятий на регресс атеросклероза, что ведет к увеличению продолжительности жизни [4]. В Российской Федерации система кардиореабилитации функционирует, основываясь на определенных принципах. Непрерывное и этапное проведение реабилитационных мероприятий, их доступность для населения, ориентированность на достижение поставленной цели, информирование пациентов и формирование у них «правильного» ожидания от реабилитационной помощи – вот основные принципы, на которых базируется деятельность системы кардиореабилитации. Мультидисциплинарный подход предполагает взаимодействие разных специалистов: кардиолога, врача-реабилитолога, специалиста по лечебной физкультуре, психолога.

Ряд исследований показывает, что в процессе кардиореабилитации выявляются пациенты с разным уровнем адаптации к повседневной жизни после перенесенного инфаркта миокарда: некоторые лица способны хорошо приспосабливаться, другие длительное время испытывают неуверенность и сомнения в отношении лечения и будущего состояния своего здоровья [5, 6]. У некоторых пациентов в результате заболевания также может измениться самоощущение [7]. Известно, что по сравнению с общей популяцией депрессия превалирует у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [8] и является независимым фактором риска развития повторного инфаркта миокарда. Были изучены данные публикаций, в которых оценивалась выраженность депрессивных проявлений у пациентов, госпитализированных в стационар в связи с инфарктом миокарда. В результате анализа пришли к следующим выводам: в среднем у 19,8% пациентов ($n = 10785$, 8 исследований) диагностируется большая депрессия, у 31,1% ($n = 2273$, 6 исследований) повышены показатели по шкале депрессии Бека, у 15,5% ($n = 843$, 4 исследования) повышены показатели по Госпитальной шкале тревоги и депрессии [9]. Шкала депрессии Бека представляет собой тест-опросник, который состоит из 21 ответа-утверждения. Данные утверждения отражают наиболее распространенные симптомы депрессии, которые были определены клиническим способом. По сумме набранных баллов делается вывод об отсутствии или наличии депрессии и степени ее выраженности. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) специально была разработана для широкого использования на практике и быстрого выявления признаков тревоги и депрессии. Данная шкала имеет ряд преимуществ: небольшое количество вопросов, что обеспечивает быстрое прохождение теста, удобство оценки результатов, отдельное определение степени выраженности тревоги и депрессии.

В журнале The British Journal of Cardiology опубликованы данные о том, что частота встречаемости тревоги после перенесенного инфаркта миокарда составляет 30–40% [10, 11]. Причины тревожного состояния могут быть разными. В большинстве случаев пациенты испытывают тревогу из-за страха повторного инфаркта миокарда, часть из них считает себя обузой для близких и окружающих, для многих причина переживаний – ограничение привычной повседневной активности. Н.Р. Feng и его коллеги в своем исследовании пришли к выводу, что у лиц, перенесших инфаркт миокарда, в течение последующих двух лет риск развития тревожного расстройства, по сравнению с обычной популяцией, повышается в 5 раз [12]. Российские специалисты приводят следующие данные: среди пациентов, которые находятся на диспансерном наблюдении после перенесенного инфаркта миокарда, в 27,5% случаев выявлены расстройства адаптации, в

70–80% – симптомы тревоги и депрессии [13]. В 2017 г. был опубликован крупный систематический обзор. Его авторы, изучив результаты 35 рандомизированных контролируемых исследований, пришли к мнению, что существует связь между уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, выраженностью депрессии и проведением психокоррекции [14].

Ряд статей, опубликованных в разное время в период с 2010 по 2017 г., отражает единое мнение, что тревога и депрессия в госпитальный период значимо ухудшают медицинский и психосоциальный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, приводят к снижению качества жизни [11, 15, 16, 17].

Психологическая терапия улучшает долгосрочные результаты физического и психического здоровья, снижает показатели смертности. Она особенно эффективна среди пациентов, которые занимаются психотерапией в течение двух или более месяцев после перенесенного инфаркта миокарда [18, 19]. На сегодняшний день данных о предпочтительном использовании какого-либо конкретного метода в психотерапии пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, не установлено. Однако в качестве примера можно предложить когнитивно-поведенческую терапию, которая нашла широкое применение в работе психотерапевтов при лечении таких психических и поведенческих нарушений, как невроз, фобия, депрессия [20, 21]. Также когнитивно-поведенческая терапия успешно используется у пациентов с соматическими заболеваниями в сочетании с психологической составляющей: мигрени, боль при ревматических заболеваниях, онкологические боли. Известно, что причинами нарушенного поведения являются изменения в когнитивных процессах: восприятие, анализ, умозаключение. Суть метода когнитивно-поведенческой терапии заключается в том, что во время сеанса происходит изменение неадаптивных эмоциональных реакций и дисфункциональных стереотипов мышления. Для того чтобы сформировать у пациента навык самоконтроля в процессе когнитивно-поведенческой терапии, используется метод ведения дневника. В нем составляются диаграммы, заполняются учетные листы. Предполагается, что использование дневника способствует повышению уровня осознанности и самоконтроля пациента. В настоящее время существуют две стратегии развития самоконтроля при когнитивно-поведенческой терапии. Во-первых, пациент может попытаться адаптировать окружающую среду в соответствии со своими нуждами. Во-вторых, пациент может вознаграждать себя за проделанную работу, используя положительное самоподкрепление [22].

Результаты исследования, включавшего 158 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, свидетельствуют о том, что усиление чувства контроля над заболеванием влияет на снижение депрессии и тревожности, а это играет значительную роль в физическом выздоровлении [23]. Это подтверждает тот факт, что профилактика с элементами психологической коррекции усиливает чувство контроля паци-

ента над собственным заболеванием, в результате чего повышается приверженность лечению.

Представление пациента о тяжести перенесенной им болезни также имеет немаловажное значение для выздоровления. У тех, кто был убежден, что перенесенный инфаркт миокарда оказал существенное воздействие на его состояние здоровья и привел к тяжелым последствиям, ушло значительно больше времени на восстановление [24]. Программа, которая изменила негативные представления пациентов о последствиях перенесенного инфаркта миокарда, привела к значительному улучшению функциональных результатов. Пациенты, участвовавшие в программе раньше, смогли вернуться к работе и впоследствии реже испытывали симптомы стенокардии [25]. Эти данные подчеркивают важность психологических факторов в программах кардиореабилитации.

Растет доказательная база эффективности использования методов «третьей волны» – когнитивно-поведенческой терапии у людей с длительно протекающими заболеваниями, включая ИБС [26].

Выводы. Таким образом, пациенты с перенесенным инфарктом миокарда требуют внимательного отношения с целью восстановления качества их жизни, предотвращения прогрессирования заболевания. Кардиореабилитация должна иметь мультидисциплинарный подход, направленный на улучшение физического и психического здоровья пациента. Психокоррекция способна помочь преодолеть социальную дезадаптацию пациента, усилить чувство контроля над заболеванием, снизить депрессию и тревожность, улучшить долгосрочные результаты физического и психического здоровья, снизить показатели смертности.

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. Кардиореабилитация / Г.П. Артюнов, А.К. Рылова, Е.А. Колесникова [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 335 с.
2. Люберецкое исследование смертности: факторы, влияющие на отдельный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16, № 2. – С.32–38.
3. Аронов, Д.М. Кардиореабилитация больных ИБС: рецепт для России / Д.М. Аронов // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С.6-22.
4. Бокерия, Л.А. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика / Л.А. Бокерия, Д.М. Аронов // Кардиосоматика. – 2016. – Т. 7, № 3. – С.5–71.
5. Jensen, B.O. The illness experiences of patients after a first time myocardial infarction / B.O. Jensen, K. Petersson

- // Patient Education and Counseling. – 2003. – Vol. 51, № 2. – P.31–123.
6. Hutton, J.M. A qualitative study of men's experience of myocardial infarction / J.M. Hutton, S.J. Perkins // Psychology, Health & Medicine. – 2008. – Vol. 13, № 3. – P.87–97.
 7. Astin, F. Managing lifestyle change to reduce coronary risk: a synthesis of qualitative research on peoples' experiences / F. Astin, J. Horrocks, S.J. Closs // BMC Cardiovascular Disorders. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P.96.
 8. The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction / D. Lane, D. Carroll, C. Ring [et al.] // British Journal of Health Psychology. – 2002. – Vol. 7, № 1. – P.11–21.
 9. Prevalence of Depression in Survivors of Acute Myocardial Infarction: Review of the Evidence / B.D. Thombs, E.B. Bass, D.E. Ford [et al.] // Journal of General Internal Medicine. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P.30–38.
 10. Meeting the psychological needs of cardiac patients: an integrated stepped-care approach within a cardiac rehabilitation setting / A. Child [et al.] // The British Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 17, № 2. – P.79–175.
 11. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis / A.M. Roest, E.J. Martens, J. Denollet [et al.] // Psychosom Med. – 2010. – Vol. 72, № 6. – P. 563–569.
 12. Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction: A nationwide population-based cohort study / H.P. Feng, W.C. Chien, W.T. Cheng [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95, № 34. – P.464.
 13. Корнетов, Н.А. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Н.А. Корнетов, Е.В. Лебедева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 5, № 5. – С.195–198.
 14. Psychological interventions for coronary heart disease / S.H. Richards, L. Anderson, C.E. Jenkinson [et al.] // Cochrane Database Systematic Review and meta-analysis – 2017. – № 4. – P.CD002902.
 15. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the american heart association / J.H. Lichtman, E.S. Froelicher, J.A. Blumenthal [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129, № 12. – P.1350–1369.
 16. Direction of Association Between Depressive Symptoms and Lifestyle Behaviors in Patients with Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study / N.L. Sin, A.D. Kumar, A.K. Gehi [et al.] // Annals of behavioral medicine. – 2016. – Vol. 50, № 4. – P.523–532.
 17. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research / A. Meijer, H.J. Conradi, E.H. Bos [et al.] // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2011. – Vol. 33, № 3. – P.203–216.
 18. Linden, W. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis / W. Linden, M.J. Phillips, J. Leclerc // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 24. – P.2972–2984.
 19. Secondary Prevention: Secondary Prevention in Primary and Secondary Care for Patients Following a Myocardial Infarction / P. Adams, I. Benett, K. Carver [et al.]. – London: Royal College of Physicians (UK), 2013. – 604 p.
 20. Representation of chronic illnesses. in: LD Cameron, H Leventhal (Eds.) The self-regulation of health and illness behavior / A.A. Kaptein, M. Scharloo, D.I. Helder [et al.] // Routledge. – 2003. – Vol. 8, № 2. – P.97–118.
 21. Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain / B.M. Hoffman, R.K. Papas [et al.] // Health Psychol. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P.1–9.
 22. Возможности методов когнитивно-поведенческой психотерапии в изменении внутренней картины болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.В. Солодухин, А.В. Серый [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С.87–88.
 23. Cardiac rehabilitation: The psychological changes that predict health outcome and healthy behavior / S. Michie, D. Connor, J. Bath [et al.] // Psychology, Health & Medicine. – 2005. – Vol. 10, № 1. – P.88–95.
 24. Role of patients' view of their illness in predicting return to work and functioning after myocardial infarction: longitudinal study / K.J. Petrie, J. Weinman, N. Sharpe [et al.] // BMJ. – 1996. – Т. 312, № 7040. – С.1191–1194.
 25. Changing illness perceptions after myocardial infarction: an early intervention randomized controlled trial / K.J. Petrie, L.D. Cameron, C.J. Ellis [et al.] // Psychosom. Med. – 2002. – Т. 64, № 4. – С.580–586.
 26. Acceptance and commitment therapy (ACT): the foundation of the therapeutic model and an overview of its contribution to the treatment of patients with chronic physical diseases / A.B. Prevedini, G. Presti, E. Rabitti [et al.] // G. Ital. Med. Lav. Ergon. 2011. – Т. 33, № 1. – С.53–63.

REFERENCES

1. Artyunov GP, Rylova AK, Kolesnikova EA, et al. Kardioreabilitaciya [Cardiac rehabilitation]. MEDpress-inform. 2013; 335 p.
2. Marceovich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubereckoe issledovanie smertnosti: faktory, vliyayushchie na ot del'nyj prognoz zhizni posle perenesennogo infarkta miokarda [Lyubertsy mortality rates research: factors affecting prognosis of life after myocardial infarction]. Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]. 2013; 16 (2): 32-38.
3. Aronov DM. Kardioreabilitaciya bol'nyh IBS: recept dlya Rossii [Cardiac rehabilitation of patients with ischemic heart disease: recipe for Russia]. Lechashchij vrach [Treating doctor]. 2007; 3: 6-22.
4. Bokeriya LA, Aronov DM. Koronarnoe shuntirovanie bol'nyh ishemicheskoy bolezn'yu serdca: reabilitaciya i vtorichnaya profilaktika [Coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prevention]. KardioSomatika [CardioSomatica]. 2016; 7 (3): 5–71.
5. Jensen BO, Petersson K. The illness experiences of patients after a first time myocardial infarction. Patient Education and Counseling. 2003; 51 (2): 31-123.
6. Hutton JM, Perkins SJ. A qualitative study of men's experience of myocardial infarction. Psychology, Health & Medicine. 2008; 13 (3): 87–97.
7. Astin F, Horrocks J, Closs SJ. Managing lifestyle change to reduce coronary risk: a synthesis of qualitative research on peoples' experiences. BMC Cardiovascular Disorders. 2014; 14 (6): 96.
8. Lane D, Carroll D, Ring C. The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction. British Journal of Health Psychology. 2002; 7 (1): 11–21.
9. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, et al. Prevalence of Depression in Survivors of Acute Myocardial Infarction: Review of the Evidence. Journal of General Internal Medicine. 2006; 21 (1): 30–38.
10. Child A, et al. Meeting the psychological needs of cardiac patients: an integrated stepped-care approach within a cardiac rehabilitation setting. The British Journal of Cardiology. 2010; 17 (2): 79-175.
11. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. Psychosom Med. 2010; 72 (6): 563–569.

12. Feng HP, Chien WC, Cheng WT, et al. Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction: A nationwide population-based cohort study. *Medicine*. 2016; 95 (34): 463-464.
13. Kornetov NA, Lebedeva EV. Depressivnye rasstrojstva u pacientov, perenyosshih infarkt miokarda [Depressive disorders in post myocardial infarction patients]. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya* [Psychiatry and psychopharmacotherapy]. 2003; 5 (5): 195-198.
14. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Systematic Review and meta-analysis*. 2017; 4 (4): CD002902.
15. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014; 129 (12): 1350-1369.
16. Sin NL, Kumar AD, Gehi AK, et al. Direction of Association Between Depressive Symptoms and Lifestyle Behaviors in Patients with Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Stud. *Annals of behavioral medicine*. 2016; 50 (4): 523-532.
17. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011; 33 (3): 203-216.
18. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007; 28 (24): 2972-2984.
19. Adams P, Benett I, Carver K, Cunningham W, et al. MI – Secondary Prevention: Secondary Prevention in Primary and Secondary Care for Patients Following a Myocardial Infarction. London: Royal College of Physicians (UK). 2013; 604 p.
20. Kaptein AA, Scharloo M, Helder DI, Kleijn WC, Van Koorlaar IM, Woertman M. Representation of chronic illnesses; in: LD Cameron, H Leventhal (Eds); *The self-regulation of health and illness behaviour*. Routledge: London. 2003; 8 (2): 97-118.
21. Hoffman BM, Papas RK, Chatkoff DK, Kerns RD. Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. *Health Psychol*. 2007; 26 (1): 1-9.
22. Solodukhin AV, Seryi AV, Yanitskiy MS, Trubnikova OA. Vozmozhnosti metodov kognitivno-povedencheskoj psihoterapii v izmenenii vnutrennej kartiny bolezni u pacientov s ishemichejskoj boleznyu serdca [Cognitive behavioral therapy: an option for changing internal picture of disease in patients with coronary artery disease]. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina* [Fundamental and clinical medicine]. 2017; 2 (2): 87-88.
23. Michie S, Connor D, Bath J, et al. Cardiac rehabilitation: The psychological changes that predict health outcome and healthy behavior. *Psychology, Health & Medicine*. 2005; 10 (1): 88 – 95.
24. Petrie KJ, Weinman J, Sharpe N, Buckley J. Role of patients' view of their illness in predicting return to work and functioning after myocardial infarction: longitudinal study. *BMJ*. 1996; 312 (7040): 1191-1194.
25. Petrie KJ, Cameron LD, Ellis CJ, Buick D, Weinman J. Changing illness perceptions after myocardial infarction: an early intervention randomized controlled trial. *Psychosom Med*. 2002; 64 (4): 580-586.
26. Prevedini AB, Presti G, Rabitti E, Miselli G, Moderato P. Acceptance and commitment therapy (ACT): the foundation of the therapeutic model and an overview of its contribution to the treatment of patients with chronic physical diseases. *G Ital Med Lav Ergon*. 2011; 33 (1): 53-63.

© А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, В.А. Кадыков, Э.М. Аскеров, С.В. Жуков, О.В. Пельтихина, А.Н. Пичугова, 2020

УДК 615.28:616-089.165.4(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).51-58

СОВРЕМЕННЫЕ АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В ОБРАБОТКЕ ОПЕРАЦИОННОГО ПОЛЯ

МОРОЗОВ АРТЕМ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4213-5379; SCOPUS Author ID: 773117; канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, 4, Россия, 170100, Тверь, e-mail: ammorozov@gmail.com

СЕРГЕЕВ АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9657-8063; SCOPUS Author ID: 817840; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, 4, Россия, 170100, Тверь, e-mail: dr.nikolaevich@mail.ru

КАДЫКОВ ВИКТОР АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7516-3467; SCOPUS Author ID: 734399; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozov@gmail.com

АСКЕРОВ ЭЛЬШАД МАГОМЕДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2567-6088; SCOPUS Author ID: 1039303; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozov@gmail.com

ЖУКОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3145-9776; SCOPUS Author ID: 210092; докт. мед. наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozov@gmail.com

ПЕЛЬТИХИНА ОЛЬГА ВЛАДИСЛАВОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4555-0439; SCOPUS Author ID: 3816-6700; студентка V курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: cola1072008@yandex.ru

ПИЧУГОВА АНАСТАСИЯ НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8892-7086; SCOPUS Author ID: 6917-7060; студентка III курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, 170100, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: nastya@indek.ru

Реферат. Цель исследования – выявить степень эффективности применяемых в настоящее время методов обработки операционного поля. Задачами исследования является оценка их положительных и отрицательных качеств; исследование последних разработок в данной сфере. **Материал и методы.** Компиляция современных российских и иностранных литературных источников, а также последних научных работ в области современной

асептики и антисептики. **Результаты и их обсуждение.** В настоящее время подготовка операционного поля к оперативному вмешательству представлена 4 этапами. Данная методика является универсальной и в разных случаях отличается только применяемым дезинфицирующим препаратом, который может относиться к одной из следующих групп антисептических средств: галогены и галогенсодержащие соединения, соли металлов, детергенты, красители, окислители, кислоты и щелочи, спирты и альдегиды и др. В современной хирургической практике широко распространено применение таких антисептических средств, как повидон-йод, бриллиантовый зеленый, этиловый, пропиловый и изопропиловый спирты, хлоргексидин, дегмицид. Каждый из вышеперечисленных препаратов характеризуется широким спектром бактерицидной активности. Некоторые вещества проявляют противовирусное и фунгицидное действие. Однако наличие ряда отрицательных побочных эффектов ограничивает применение данных антисептических средств. Развитие фармакологии, химии и нанотехнологий способствовало значительному продвижению в области разработки и применения новых антисептических препаратов в хирургической практике. В настоящий момент активно используются комбинированные антисептики, что позволяет скрыть отрицательные эффекты входящих в их состав компонентов. Ведется изучение возможности применения в качестве антисептиков наночастиц серебра, монооксида азота, разрабатываются полимерные медицинские пленки. **Выводы.** На сегодняшний день проблема профилактики развития послеоперационной инфекции, вызванной хирургическим вмешательством, остается актуальной. Используемые в настоящий момент антисептические средства представлены широким спектром химических соединений и обладают рядом положительных и отрицательных характеристик. Вопрос создания антисептического препарата, характеризующегося отсутствием неблагоприятных побочных эффектов, толкает на поиск новых средств и методов обработки операционного поля. Перспективными направлениями являются изучение возможности применения наночастиц, изучение свойств и качеств полимерных пленок и др., но сохраняется проблема введения новейших разработок в медицинскую практику.

Ключевые слова: антисептика, асептика, операционное поле, антисептические средства.

Для ссылки: Современные антисептические средства в обработке операционного поля / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, В.А. Кадыков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.51–58.
DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).51-58.

MODERN ANTISEPTICS IN SURGICAL AREA MANIPULATION

MOROZOV ARTEM M., ORCID ID: 0000-0003-4213-5379; SCOPUS Author ID: 773117; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail ammorozov@gmail.com

SERGEEV ALEKSEY N., ORCID ID: 0000-0002-9657-8063; SCOPUS Author ID: 817840; D. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: dr.nikolaevich@mail.ru

KADYKOV VIKTOR A., ORCID ID: 0000-0002-7516-3467; SCOPUS Author ID: 734399; C. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozov@gmail.com

ASKEROV ELSHAD M., ORCID ID: 0000-0002-2567-6088; SCOPUS Author ID: 1039303; C. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozov@gmail.com

ZHUKOV SERGEY V., ORCID ID: 0000-0002-3145-9776; SCOPUS Author ID: 210092; D. Med. Sci., associate professor of the Department of public health and health management with a history of medicine course of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozov@gmail.com

PELTIKHINA OLGA V., ORCID ID: 0000-0003-4555-0439; SCOPUS Author ID: 3816-6700; 5th year student of pediatric faculty of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: cola1072008@yandex.ru

PICHUGOVA ANASTASIA N., ORCID ID: 0000-0001-8892-7086; SCOPUS Author ID: 6917-7060; 3rd year student of faculty of general medicine of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: nastya@indek.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to determine the effectiveness of the existing methods of the surgical area manipulation. The objectives of the study are to assess their positive and negative characteristics; and to study the latest developments in the field. **Material and methods.** Compilation of modern Russian and foreign literary sources, as well as the latest scientific papers on modern aseptics and antiseptics were reviewed. **Results and discussion.** Currently, the preparation of the surgical area for surgical intervention is presented by 4 stages. This technique is universal and in various cases it differs only in the disinfectant used, which may belong to one of the following groups of antiseptics: halogens and halogen-containing compounds, metal salts, detergents, dyes, oxidizing agents, acids and alkalis, alcohols and aldehydes and others. In modern surgical practice, such antiseptic agents as povidone iodine, diamond green, ethyl, propyl and isopropyl alcohols, chlorhexidine, and degmicide are widely used. Each of the above drugs is characterized by a wide range of bactericidal activity. Some substances demonstrate antiviral and fungicidal effect. However, the presence of a number of negative side effects limits the use of these antiseptics. The progress in pharmacology, chemistry and nanotechnology has contributed to significant advances in the development and use of new antiseptic drugs in surgical practice. At present, combined antiseptics are being actively used, which makes it possible to cover up the negative effects of their components. The possibility of using silver nanoparticles and nitrogen monoxide as antiseptics is being studied. Polymeric medical films are being developed. **Conclusion.** To date, the issue of prevention of postsurgical infection caused by the surgery remains a relevant one. The antiseptic agents used nowadays are represented by a wide range of chemical compounds possessing a number of positive and negative characteristics. The problem of creation of antiseptic agent characterized by the absence of adverse side effects encourages searching for the new means and methods of surgical area manipulation. Promising trends are studying

the possibility of nanoparticles application, studying the properties and characteristics of polymer films and others, but the challenge of introducing the latest developments into medical practice persists.

Key words: antiseptics, aseptics, surgical area, antiseptic agents.

For reference: Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, Askerov EM, Zhukov SV, Peltikhina OV, Pichugova AN. Modern antiseptics in surgical area manipulation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 51-58.

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).51-58.

Введение. В настоящее время остро стоит вопрос предотвращения развития послеоперационной инфекции у пациентов хирургического профиля. Одной из причин необходимости решения данной проблемы является значительное замедление скорости заживления послеоперационной раны, ухудшение состояния пациентов и прогноза по причине бактериальной осложненности, связанных с появлением антибиотикорезистентных грамотрицательных и грамположительных штаммов бактериальной микрофлоры [1].

По данным официальной статистики, в России ежегодно регистрируется примерно 30 тыс. случаев заражения инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, среди которых примерно 17% приходится на инфекцию, контаминация которой произошла в результате хирургического вмешательства. Данные показатели свидетельствуют о необходимости проведения профилактических мероприятий на базе лечебных учреждений, в частности в хирургических отделениях [2].

Решить проблему послеоперационных осложнений современные ученые пытаются различными способами: от новых средств ранней диагностики осложнений, таких как термография, до совершенствования самой техники оперативного вмешательства [3, 4]. Однако основной принцип медицины – превентивность – способны обеспечить только асептика и антисептика.

Среди различных средств обеспечения эпидемиологической безопасности на территории лечебных учреждений большое значение в хирургической практике в связи с неэффективностью ряда антибиотиков в отношении резистентной микрофлоры отводится использованию кожных антисептиков, применение которых является одним из факторов асептичности выполнения оперативного вмешательства и предупреждения развития послеоперационной инфекции [5].

Цель исследования – выявить степень эффективности применяемых в настоящее время методов обработки операционного поля.

Материал и методы. Компиляция современных российских и иностранных литературных источников, а также последних научных работ в области современной асептики и антисептики.

Результаты и их обсуждение. История развития асептики и антисептики началась задолго до появления и накопления достаточного количества знаний об инфекции и путях ее распространения. Развитие методов обработки операционного поля, раневых поверхностей, рук хирурга до определенного момента носило эмпирический характер. Открытия в области микробиологии и появление новых веществ в фармацевтической промышленности дали значительный толчок в развитии асептики и антисептики.

Первым свой вклад в этом направлении внес Игнац Филлип Земмельвайс (1818–1865 гг.). Работая в роддоме, И.Ф. Земмельвайс пытался выяснить причину высокой летальности среди рожениц в после родовом периоде. В 1847 г. он высказал предположение о том, что причиной высокого уровня смертности являются немытые руки студентов медицинского университета, приходивших в родильное отделение и проводивших осмотр пациенток. И.Ф. Земмельвайс призвал студентов и всех работников медицинских учреждений мыть руки перед осмотром больных и таким образом способствовал значительному снижению уровня смертности [6].

Основоположником антисептики считается английский врач-хирург Джозеф Листер (1827–1912). Ему принадлежат достижения в области разработки методики обработки рук, операционного поля, хирургических инструментов, раневой поверхности, здоровой кожи вокруг раны и воздуха операционной 3% раствором карболовой кислоты, использование которой он предложил в 1867 г. Благодаря идее Дж. Листера уровень гнойно-воспалительных осложнений и смертность значительно снизились [7]. Выстраивая систему борьбы с раневой инфекцией, Дж. Листер считал, что с помощью антисептики нужно добиться полной стерильности раны после операционного вмешательства [8]. Антисептический метод Дж. Листера быстро получил распространение и способствовал дальнейшему развитию методов профилактики послеоперационной инфекции.

Однако метод Дж. Листера имел ряд недостатков, в том числе неизменный раствор для проведения антисептической обработки. В современном мире от этой позиции отошли, сейчас в распоряжении врача-хирурга находится множество антисептических средств. Необходимость тщательного подхода к выбору дезинфицирующих препаратов для обработки операционного поля обусловлена большой значимостью собственной бактериальной микрофлоры кожи пациента в развитии послеоперационной инфекции [9].

В настоящее время подготовка операционного поля к оперативному вмешательству включает в себя 4 этапа. Первый этап заключается в обработке широкого поля от центра к периферии, уделяя особое внимание кожным складкам, околопупочной области и пупочной воронке. На втором этапе кожа обрабатывается непосредственно перед началом операции, после обложения необходимого для проведения оперативного доступа участка стерильным бельем. Третий и четвертый этапы обработки проводят до и после наложения швов [7]. Данная методика обработки операционного поля является универсальной и в разных случаях отличается только применяемым дезинфицирующим препаратом.

Развитие фармакологии и медицины способствовало появлению большого количества антисептических средств [10]. На данный момент выделяют несколько групп антисептиков, к которым относятся: галогены и галогенсодержащие соединения, соли металлов, детергенты, красители, окислители, кислоты и щелочи, спирты и альдегиды и др. [9]. Помимо высокой антимикробной эффективности, дезинфицирующие средства, применяемые в хирургической практике, должны отвечать требованиям безопасности здоровья пациентов и медицинского персонала [10].

Одним из первых в хирургической практике стал применяться 5% спиртовой раствор йода. Метод использования данного препарата как антисептического средства для обработки операционного поля известен как метод, или правило, Филончикова–Гроссиха, используемый в современной медицине [13].

В хирургической практике на данный момент наиболее распространенным является препарат *повидон-йод*. Данное антисептическое средство местного действия представляет комплекс йода с инертным носителем – поливинилпирролидоном (ПВП). Наличие инертного носителя обеспечивает равномерное высвобождение активного вещества при соприкосновении препарата с кожными покровами [14].

Применение повидон-йода в качестве антисептического средства для проведения обработки операционного поля обусловлено рядом отличительных характеристик данного препарата. Йод обладает широким бактерицидным действием. Вызывая при воздействии на бактериальную микрофлору окисление нуклеотидов, жирных кислот, аминокислот в мембранах бактериальных клеток и цитозольных ферментов дыхательной цепи, повидон-йод ведет к уничтожению патогенной микрофлоры. Другими важными критериями являются наличие противовоспалительного эффекта у данного препарата и возможность контроля качества проводимой обработки вследствие характерного цвета повидон-йода [10].

Проблема использования данного препарата заключается в ограничении применения йода у групп лиц с повышенной чувствительностью к данному антисептическому средству, функциональными нарушениями щитовидной железы, дерматитом, почечной недостаточностью, а также у беременных женщин и новорожденных детей [10, 15].

Наличие индивидуальной физиологической реакции на препараты йода у ряда пациентов диктует необходимость применения нескольких групп антисептических препаратов в рамках хирургической практики.

Другим препаратом выбора для проведения предоперационной подготовки кожных покровов в области хирургического вмешательства является *бриллиантовый зеленый*, применяемый в хирургической практике в форме 0,1–2,0% спиртового или водного раствора. Аналогично рассмотренному выше антисептическому средству данный препарат обладает высокой бактерицидной активностью в от-

ношении грамположительной и грамотрицательной бактериальной микрофлоры.

Применение данного препарата связано с рядом негативных побочных эффектов, основными среди которых является возможность развития аллергической реакции, характеризующейся зудом и гиперемией, и химических ожогов у детей в возрасте до года. Красящие свойства бриллиантового зеленого, в противопоставление свойствам повидон-йода, относятся к отрицательной характеристике данного препарата вследствие высокой устойчивости красителя [16].

Широкое распространение в современной медицине получили *этиловый спирт* и спиртосодержащие антисептики. Данная группа антисептических средств ввиду их раздражающего действия и способности к абсорбции применяется преимущественно среди взрослого населения [17]. В хирургической практике для проведения антисептических мероприятий, в том числе при обработке операционного поля, этиловый спирт используется в виде 40–70% раствора. Бактерицидное действие этанола основано на адсорбции воды молекулой спирта из бактериальной клетки, что вызывает коагуляцию белков и гибель микроорганизма. Установлено также противовирусное влияние препарата [12].

К группе спиртосодержащих антисептических средств относят также *препараты пропилового и изопропилового спиртов*. Антисептические средства на основе этих веществ обладают менее выраженной противовирусной активностью. В отличие от этилового спирта пропанол и изопропанол неактивны или малоактивны в отношении РНК-содержащих вирусов. Бактерицидное действие данные вещества проявляют при более низких концентрациях (30%).

Одним из главных преимуществ использования спиртосодержащих антисептических препаратов является усиление их бактерицидной и противовирусной активности при комбинировании с препаратами других групп антисептиков [18].

Большое значение в соблюдении асептических условий при проведении хирургического вмешательства отводится применению *хлоргексидина*. Данное вещество относится к производному бигуанида и относится к группе антисептиков-детергентов. Положительными характеристиками описываемого антисептического препарата являются широкий спектр бактерицидного и фунгицидного действия, а также сохранение химической активности хлоргексидина при контакте с биологическими субстратами. Антибактериальное и противогрибковое действие основано на изменении свойств биологической мембраны за счет дезагрегации липопротеинов с последующим нарушением уровня осмотического давления и гибели бактериальной микрофлоры. На данный момент хлоргексидин является одним из самых распространенных антисептических средств, используемых в хирургической практике, что объясняется его высокой эффективностью и низкой частотой возникновения негативных эффектов [5].

В редких случаях применение данного препарата сопровождается развитием аллергической реакции,

проявляющейся зудом и покраснением участка кожи [11].

К группе детергентов также относится водный раствор *дегмицида*. Данный препарат помимо бактерицидного и противовирусного действия, по механизму аналогичного действию хлоргексидина, оказывает местное антитоксическое действие при связывании стафилококкового токсина [19].

Рассмотренные выше антисептические средства, помимо положительных характеристик, обладают рядом неблагоприятных побочных эффектов. Развитие фармакологии, химии и нанотехнологий способствовало значительному продвижению в области разработки и применения новых антисептических препаратов в хирургической практике.

В настоящее время, несмотря на активное развитие научной сферы, существует проблема создания антисептического препарата, соответствующего всем выдвигаемым требованиям: широкому спектру бактерицидного и спороцидного действия, противовирусной активности, возможности длительного хранения и др. Данная проблема послужила толчком для фармацевтической промышленности к созданию комбинированных антисептических средств. Комбинирование некоторых групп антисептиков способствует развитию эффекта синергии [20]. Выше упоминалось о наличии данного эффекта при сочетании этилового спирта с веществами других групп антисептических веществ. Важным аспектом является маскировка неблагоприятного воздействия этилового спирта на кожные покровы (раздражение, сухость кожи), что достигается путем добавления в состав спиртовых антисептиков ПАВ, гликолей или масел [12].

Современным методом подготовки операционного поля к хирургическому вмешательству являются *полимерные медицинские пленки*. Данный способ предупреждения контаминации во время операции отличается рядом преимуществ при сравнении со стандартной обработкой кожи пациента антисептическими препаратами.

Применение медицинских пленок обеспечивает надежное изолирование контакта кожных покровов пациента с внутренней средой организма, что исключает возможность экзогенного инфицирования. Важным аспектом эксплуатации полимерного материала в хирургической практике является отсутствие необходимости в изменении тактики ведения операции. Осуществление хирургического доступа возможно напрямую через пленку, так как материал является прозрачным и не препятствует осуществлению необходимых в ходе хирургического вмешательства манипуляций. Полимерные пленки обладают эластичностью и способны принимать форму покрываемой поверхности, не образуя складок или изгибов, что предотвращает отклеивание материала в ходе проведения операции. Использование данного антисептического средства подразумевает отказ от операционного белья, которым при стандартной подготовке операционного поля обкладывают область предполагаемого разреза [21, 22].

Достижение асептических условий при проведении хирургического вмешательства с использованием

полимерных пленок обеспечивается путем механической иммобилизации бактериальной микрофлоры кожных покровов пациента за счет адгезии пленки к поверхности операционного поля. Клейкие свойства пленки обусловлены использованием в ходе производства полимеров: силикона, полиакрила, изобутилена [23].

В настоящий момент возможно использование полимерной операционной пленки с йодофором. Преимущество данного асептического средства заключается в постепенном выделении йодофора в течение операции, что способствует эффективной дезинфекции операционного поля [22]. Сочетанное действие полимерной пленки с йодофором за счет иммобилизации и уничтожения бактериальной микрофлоры делает данный препарат одним из наиболее действенных в настоящее время антисептических средств [23].

Перспективным направлением в области медицины на данный момент являются *нанотехнологии*. Свойства наночастиц имеют значительное отличие от таковых у макромолекул, что явилось причиной их изучения и попытки внедрения в сферу медицины. На сегодняшний день установлено, что ряд веществ, находящихся в наносостоянии, при действии на организм оказывает помимо антибактериального иммуномодулирующее и антиоксидантное действие. Вместе с тем большинство антисептиков на основе наноматериалов изучены еще недостаточно [24].

Одной из разработок в области нанотехнологий является изобретение *наночастиц серебра*. Бактерицидное действие данного вещества обладает по сравнению с препаратами других групп антисептиков большей эффективностью в связи с широким спектром молекул-мишеней в бактериальной клетке. Наночастицы способствуют повреждению цитоплазматической мембраны бактериальной клетки с последующим проникновением в цитоплазму [25].

Перспективным направлением на данный момент является *NO-терапия*. В многочисленных исследованиях, помимо стимулирующего влияния монооксида азота на регенеративный процесс, было выявлено его антисептическое действие, что послужило поводом для изучения возможности применения данного вещества в профилактике послеоперационной инфекции [26, 27]. Антибактериальная и противовирусная активность монооксида азота обусловлена прямым и опосредованным влиянием препарата. Прямой механизм бактерицидного действия основан на реакции монооксида азота с железо- и тиолсодержащими участками ферментов бактериальной микрофлоры. Было установлено и противовирусное действие данного препарата, основанное на ингибировании факторов транскрипции и протеиназ, что ведет к подавлению вирусной репликации. В основе опосредованного влияния монооксида азота на бактериальные клетки и вирусы лежит ингибирование фермента каталазы и накопление перекиси водорода, гидроксильного радикала и пероксинитрита. Токсические свойства последнего оказывают повреждающее действие на большинство инфекционных агентов бактериальной, вирусной и грибковой природы [28].

Выводы. Развитие антисептики имеет долгую историю, но проблема профилактики развития послеоперационной инфекции, вызванной хирургическим вмешательством, остается актуальной и на сегодняшний день.

Применяемые в рамках современной хирургической практики антисептические средства представлены широким спектром химических соединений. Каждый из представленных в данной статье антисептиков обладает рядом положительных и отрицательных характеристик. Вопрос создания антисептического препарата, в полной мере соответствующего выдвигаемым к таковому требованиям, толкает на поиск новых средств и методов обработки операционного поля, а также комбинированных антисептиков, основанных на уже применяемых препаратах.

На сегодняшний день сделаны значительные успехи в разработке новейших антисептических препаратов. Перспективными направлениями являются изучение возможности применения наночастиц, изучение свойств и качеств полимерных пленок и др., но сохраняется проблема введения новейших разработок данной сферы в медицинскую практику.

Таким образом, на основе исследования, проведенного среди современных российских и иностранных литературных источников, а также последних научных работ в области современной асептики и антисептики, можно сделать вывод, что несмотря на достаточное количество антисептических препаратов, используемых в хирургической практике, проблема профилактики послеоперационной инфекции, вызванной хирургическим вмешательством, остается открытой и требует дальнейшего исследования возможности применения новых химических соединений в обработке операционного поля и внедрения в хирургическую практику новейших разработок.

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. Антибиотикотерапия у больных с инфекцией кожи и мягких тканей в послеоперационном периоде / К.А. Корейба [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 2. – С. 187–190.
2. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2014. – 58 с. – URL: <http://nasci.ru/?id=3372>
3. Медицинская термография: возможности и перспективы / А.М. Морозов, Е.М. Мохов, В.А. Кадыков, А.В. Панова // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 2. – С. 264–270.
4. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии (обзор литературы) / А.М. Морозов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 193–198.
5. *Квашнина, Д.В.* Оценка применения хлоргексидина как антисептического средства / Д.В. Квашнина, О.В. Ковалишенина // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 43, № 3 (43). – С. 62–66.
6. *Опимах, И.В.* История антисептики – борьба идей, честолюбия, амбиций... / И.В. Опимах // Медицинские технологии. – 2010. – № 2. – С. 74–80.
7. *Русецкий, Ю.Ю.* Обработка операционного поля в области лимфоидно-глоточного кольца / Ю.Ю. Русецкий, Т.К. Седых // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 1. – С. 63–68.
8. *Torretta, S., Drago L., Marchisio P.* [et al.] // Otolaryngol. Head Neck. Surg. – 2011. – Vol. 144. – P. 784–788.
9. Surgical field and skin preparation / S. Jolivet [et al.] // Orthop. Traumatol. Surg. Res. – 2019. – Feb. 105(1S). – P. S1–S6.
10. *Барсуков, А.Н.* Применение повидон-йода в профилактике инфекций области хирургического вмешательства / А.Н. Барсуков, О.И. Агафонов, Д.В. Афанасьев // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 12. – С. 7–11.
11. Регистр лекарственных средств России. РЛС. – 2000–2020. – URL: <https://pda.rlsnet.ru/>
12. *Волкова, С.В.* Достоинства и недостатки современных кожных антисептиков / С.В. Волкова, Е.В. Клементенко // Клиника. – 2011. – № 3. – С. 148–149.
13. *Гостищев, В.К.* Общая хирургия: учебник / В.К. Гостищев. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 54.
14. *Тихомиров, А.Л.* Актуальность применения повидон-йода в практике акушера-гинеколога / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, К.С. Тускаев // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2014. – № 1. – С. 50.
15. *Черняков, А.В.* Современные антисептики и хирургические аспекты их применения / А.В. Черняков // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 28. – С. 2059–2062.
16. *Адаменко, Г.В.* Гигиеническая оценка комбинированных спиртосодержащих антисептиков / Г.В. Адаменко, И.И. Бурак, Н.И. Миклис // Здоровье и окружающая среда. – 2014. – Т. 1, № 24. – С. 151–154.
17. Сравнительная токсичность некоторых спиртов и кожных антисептиков на их основе / М.В. Бидевкина [и др.] // Токсикологический вестник. – 2016. – № 2 (137). – С. 19–24.
18. *Мелкумян, А.С.* Значение средств антисептики и тактика их выбора в профилактике внутрибольничных инфекций / А.С. Мелкумян // Медицинская сестра. – 2010. – № 6. – С. 44–45.
19. Основы ухода за хирургическими больными: учебное пособие / А.С. Глухов, А.А. Андреев, В.И. Болотских. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 288 с.
20. *Адаменко, Г.В.* Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКЗ» / Г.В. Адаменко, И.И. Бурак // Вестник фармации. – 2014. – № 1 (63). – С. 10–16.
21. *Юрченко С.А.* Применение операционных разрезаемых пленок как мера предотвращения внутрибольничных инфекций / С.А. Юрченко // Медицинская сестра. – 2010. – № 2. – С. 13–14.
22. Операционные разрезаемые пленки: сайт 3М™. – URL: https://www.3mruussia.ru/3M/ru_RU/company-ru
23. *Низамова, И.М.* Анализ видов операционных разрезаемых пленок / И.М. Низамова, Э.А. Хазеева, Р.Ю. Галимзянова // Аллея науки. Научно-практической электронный журнал. – 2018. – № 11 (27). – С. 107–111.
24. Антибактериальная активность традиционных и нано-антисептиков, перспектива их абсорбции на раневых

покрытиях / В.А. Андреев [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 3 (39). – С.173–177.

25. Букина, Ю.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра / Ю.А. Букина, Е.А. Сергеева // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – № 14. – С.170–172.
26. Особенности репаративной регенерации при заживлении асептической раны при различных способах подготовки операционного поля в условиях эксперимента / А.Б. Ларичев [и др.] // Морфология. – 2014. – Т. 146, № 6. – С.97–101.
27. Лисовский, А.В. Превентивные возможности экзогенного монооксида азота и лимфотропной антибиотико-профилактики в плановой абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Лисовский Александр Валерьевич; Ярославская гос. мед. академия. – Ярославль, 2010. – 22 с.
28. Кузнецова, В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.

REFERENCES

1. Korejba KA, et al. Antibiotikoterapija u bol'nyh s infekciej kozhi i mjadkih tkanej v posleoperacionnom periode [Antibiotic therapy in patients with infection of the skin and soft tissues in the postoperative period]. Kazanskiy medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2011; 92 (2): 187-190.
2. Federal'nye klinicheskie rekomendacii [Federal clinical guidelines]. Jepidemiologicheskoe nabljudenie za infekcijami, svjazannymi s okazaniem medicinskoj pomoshhi [Epidemiological surveillance of infections associated with the provision of medical care]. Moskva [Moskva]. 2014; 58 p. <http://nasci.ru/?id=3372>
3. Morozov AM, Mohov EM, Kadykov VA, Panova AV. Medicinskaya termografiya: vozmozhnosti i perspektivy [Medical thermography: opportunities and prospects]. Kazanskiy medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2018; 99 (2): 264-270.
4. Morozov AM, et al. Vozmozhnosti razrabotki novogo biologicheskogo aktivnogo shovnogo materiala v hirurgii (obzor literatury) [Possibilities of developing a new biologically active suture material in surgery (literature review)]. Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii [Bulletin of experimental and clinical surgery]. 2019; 12 (3): 193-198.
5. Kvashnina DV, Kovalishena OV. Ocenka primeneniya hlorgeksidina kak antisepticheskogo sredstva [Evaluation of the use of chlorhexidine as an antiseptic] // Medicinskij Al'manah [Medical Almanac]. 2016; 43, 3(43): 62-66.
6. Opimah IV. Istorija antiseptiki – bor'ba idej, chestoljubija, ambicij... [The history of antiseptics is a struggle of ideas, ambition, ambition ...]. Medicinskie tehnologii [Medical technology]. 2010; 2: 74-80.
7. Ruseckij JuJu, Sedyh TK. Obrabotka operacionnogo polja v oblasti limfoidno-glotochnogo kol'ca [Processing the surgical field in the area of the lymphoid-pharyngeal ring]. Kremlevskaja medicina; Klinicheskij vestnik [Kremlin medicine; Clinical Herald]. 2013; 1: 63-68.
8. Torretta S, Drago L, Marchisio P, et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 144: 784-788.
9. Jolivet S, et al. Surgical field and skin preparation. Orthop Traumatol Surg Res. 2019; 105 (1S): S1-S6.
10. Barsukov AN, Agafonov OI, Afanas'ev DV. Primenenie povidon-joda v profilaktike infekcij oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva [The use of povidone iodine in the prevention of infections of the surgical area]. Russkij medicinskij zhurnal; Medicinskoje obozrenie [Russian Medical Journal; Medical Review]. 2018; 2 (12): 7-11.
11. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii; RLS; 2000-2020 [Register of medicines of Russia. Radar; 2000-2020]. <https://pda.rlsnet.ru/>
12. Volkova SV, Klementenok EV. Dostoinstva i nedostatki sovremennyh kozhnyh antiseptikov [Advantages and disadvantages of modern skin antiseptics]. Klinika [Clinic]. 2011; 3: 148-149.
13. Gostishhev VK. Obshhaja hirurgija: uchebnik [General Surgery: textbook]. Moskva: GJeOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2015; 5: 54 p.
14. Tihomirov AL, Sarsaniya SI, Tuskaev KS. Aktual'nost' primeneniya povidon-joda v praktike akushera-ginekologa [The relevance of using povidone iodine in the practice of an obstetrician-gynecologist]. Rossijskij medicinskij zhurnal; Mat' i ditya [Russian Medical Journal; Mother and Child]. 2014; 1: 50.
15. Chernjakov AV. Sovremennye antiseptiki i hirurgicheskie aspekty ih primeneniya [Modern antiseptics and surgical aspects of their use]. Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. 2017; 28: 2059-2062.
16. Adamenko GV, Burak II, Miklis NI. Gigienicheskaja ocenka kombinirovannyh spirtosoderzhashhih antiseptikov [Hygienic assessment of combined alcohol-containing antiseptics]. Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda [Health and the environment]. 2014; 1 (24): 151-154.
17. Bidevkina MV, et al. Sravnitel'naja toksichnost' nekotoryh spirtov i kozhnyh antiseptikov na ih osnove [Comparative toxicity of some alcohols and skin antiseptics based on them]. Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]. 2016; 2 (137): 19-24.
18. Melkumjan AS. Znachenie sredstv antiseptiki i taktika ih vybora v profilaktike vnutribol'nichnyh infekcij [The importance of antiseptic agents and the tactics of their choice in the prevention of nosocomial infections]. Medicinskaja sestra [Nurse]. 2010; 6: 44-45.
19. Gluhov AA, Andreev AA, Bolotskih VI. Osnovy uhoda za hirurgicheskimi bol'nymi: uchebnoe posobie [Fundamentals of the care of surgical patient: a training manual]. Moskva: GJeOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2017; 288 p.
20. Adamenko GV, Burak II. Tehnologija poluchenija kombinirovannogo antisepticheskogo lekarstvennogo sredstva «Vitasept-SKZ» [The technology for producing a combined antiseptic drug "Vitasept-SKZ"]. Vestnik farmacii [Bulletin of pharmacy]. 2014; 1: 10-16.
21. Jurchenko SA. Primenenie operacionnyh razrezaemyh plenok kak mera predotvrashhenija vnutribol'nichnyh infekcij [The use of surgical cut films as a measure to prevent nosocomial infections]. Medicinskaja sestra [Nurse]. 2010; 2: 13-14.
22. Operacionnye razrezaemye plenki: sajt 3M™ [Operating cut films: 3M™ site]. Jelektronnyj resurs [Electronic resource]. URL: https://www.3mrussia.ru/3M/ru_RU/company-ru
23. Nizamova IM, Hazeeva JeA, Galimzjanlva RJu. Analiz vidov operacionnyh razrezaemyh plenok [Analysis of types of operational cut films]. Nauchno-prakticheskij jelektronnyj zhurnal Alleya Nauki [Scientific-practical electronic journal Alley of Science]. 2018; 11: 107-111.
24. Andreev VA. Antibakterial'naja aktivnost' tradicijnyh i nanoantiseptikov, perspektiva ih absorbcii na ranevyh pokrytijah [Antibacterial activity of traditional and nanoantiseptics, the prospect of their absorption on wound dressings]. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academ]. 2012; 3 (39): 173-177.
25. Bukina JuA, Sergeeva EA. Antibakterial'nye svojstva i mehanizm baktericidnogo dejstvija nanochasticej i

- ionov srebra [Antibacterial properties and bactericidal mechanism of silver nanoparticles and ions]. Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta [Bulletin of Kazan Technological University]. 2012; 14: 170-172.
26. Larichev AB, et al. Osobennosti reparativnoj regeneracii pri zazhivlenii asepticheckoj rany pri razlichnyh sposobah podgotovki operacionnogo polja v uslovijah jeksperimenta [Features of reparative regeneration during the healing of an aseptic wound with various methods of preparation of the surgical field under experimental conditions]. Morfologija [Morphology]. 2014; 146 (6): 97-101.
27. Lisovskij AV. Preventivnye vozmozhnosti jekzogenogo monooksida azota i limfotropnoj antibiotikoprofilaktiki v planovoj abdominal'noj hirurgii [Preventive possibilities of exogenous nitric monoxide and lymphotropic antibiotic prophylaxis in planned abdominal surgery]. Yaroslavl': Yaroslavskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya [Yaroslavl: Yaroslavl State Medical Academy]. 2010; 22 p.
28. Kuznecova VL, Solov'eva AG. Oksid azota: svoystva, biologicheskaja rol', mehanizmy dejstvija [Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija [Modern problems of science and education]. 2015; 4: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>.

© Р.Ф. Хамитов, А.А. Визель, А.В. Жестков, Ю.В. Богданова, И.А. Галушина, Е.В. Зверева, Р.Х. Зулкарнеев, А.М. Кулбаисов, В.Ю. Мишланов, П.И. Павлов, В.Г. Сушенцов, О.И. Стародубцева, Р.Н. Стешенко, В.Д. Федотов, 2020

УДК 616.24-036.12-085.357.453.032.23(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ПЕРЕСМОТР КОНЦЕПЦИИ

ХАМИТОВ РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8821-0421; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Управления здравоохранения по г. Казани МЗ РТ, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 39, тел. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог МЗ РТ, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 39, тел. +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог ПФО, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. +7-987-445-14-90, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

БОГДАНОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, зав. отделением пульмонологии СОКБ им. В.Д. Середавина, гл. внештатный специалист-пульмонолог Самарской области, Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159, тел. +7-927-298-03-03, e-mail: svd70@list.ru

ГАЛУШИНА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА, канд. мед. наук, зав. отделением пульмонологии ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; гл. внештатный специалист-пульмонолог Ульяновской области, Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7, тел. +7-929-792-02-34, e-mail: galushinairina@yandex.ru

ЗВЕРЕВА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА, врач-пульмонолог пульмонологического отделения КОГБУЗ «Кировская городская больница № 2»; гл. внештатный специалист-пульмонолог Кировской области, Россия, 610008, Киров, ул. Гагарина, 2, тел. +7-912-827-27-76, e-mail: lena.zvereva72@mail.ru

ЗУЛКАРНЕЕВ РУСТЭМ ХАЛИТОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Республики Башкортостан, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. +7-917-420-69-25, e-mail: zurustem@mail.ru

КУЛБАИСОВ АМЫРЖАН МАГАЖАНОВИЧ, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2»; гл. внештатный специалист-пульмонолог Оренбургской области, Россия, 460000, Оренбург, ул. Невельская, 24, тел. +7-903-360-89-74, e-mail: kul60@yandex.ru

МИШЛАНОВ ВИТАЛИЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Пермской области, Россия, Пермь, ул. Куйбышева, 39, тел. +7-950-467-76-96, e-mail: permmed@hotmail.com

ПАВЛОВ ПЕТР ИВАНОВИЧ, зав. пульмонологическим отделением бюджетного учреждения Чувашской Республики «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики; гл. внештатный специалист-пульмонолог Республики Чувашия, Россия, 428018, Чебоксары, Московский просп., 9, тел. +7-927-854-72-24, e-mail: pi_pavlov@mail.ru

СУШЕНЦОВ ВАДИМ ГЕННАДЬЕВИЧ, врач-пульмонолог ГБУ РМЭ Медсанчасть № 1 Республики Марий Эл, Россия, 424037, Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, 83б, тел. +7-937-939-38-32, e-mail: vadiksushentsov@mail.ru

СТАРДУБЦЕВА ОКСАНА ИВАНОВНА, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР»; главный внештатный специалист-пульмонолог Республики Удмуртия, Россия, 426039, Ижевск, Воткинское шоссе, 57, тел. +7-912-458-70-56, e-mail: staroduboksan@mail.ru

СТЕШЕНКО РУСЛАН НИКОЛАЕВИЧ, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением ГУЗ «Саратовская областная клиническая больница»; гл. внештатный специалист-пульмонолог Саратовской области, Россия, 410053, Саратов, микрорайон Смирновское ущелье, здание 1, строение 1, тел. +7-927-629-31-93, e-mail: steshensaratov@mail.ru

ФЕДОТОВ ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4307-9321; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Нижегородской области, Россия, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1, тел. +7-920-014-61-06, e-mail: basil11@yandex.ru

Реферат. Цель – пересмотр концепции применения ингаляционных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких. **Материал и методы.** Заключение совета экспертов. **Результаты и их обсуждение.** Хроническая обструктивная болезнь легких является весьма распространенным заболеванием и оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов, а также определяет значимые экономические потери здравоохранения. В первую очередь, эти потери определяются обострениями хронической обструктивной болезни легких, особенно тяжелыми, требующими госпитализации. Развитие понимания механизмов обострений хронической обструктивной болезни легких позволит оптимизировать применение имеющихся и новых вмешательств для профилактики и лечения данных состояний. Обсуждаются возможности практического использования биомаркеров, позволяющих персонализировать назначение ингаляционных глюкокортикостероидов пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и алгоритмы отмены данной группы препаратов с их замещением современными двойными бронхолитиками. **Выводы.** Совет экспертов заключил, что при назначении ингаляционных глюкокортикостероидов пациентам с хронической обструктивной болезнью легких без астмы рекомендовано учитывать уровень эозинофилов периферической крови выше 300 кл/мкл, сохраняющийся таковым в двух исследованиях, выполненных с интервалом 4–6 нед, не менее чем через 3 нед после обострения. Помимо уровня эозинофилов крови на решение вопроса о продолжении или отмене терапии ингаляционных глюкокортикостероидов должна влиять и оценка изначально повышенного риска развития инфекций (в том числе грибковых и вирусных), пневмоний, наличие сахарного диабета, остеопороза и переломов в анамнезе, туберкулеза, бронхоэктазии (особенно с выделением *Pseudomonas aeruginosa*).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные кортикостероиды, двойные бронходилататоры.

Для ссылки: Ингаляционные глюкокортикостероиды и хроническая обструктивная болезнь легких: пересмотр концепции / Р.Ф. Хамитов, А.А. Визель, А.В. Жестков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.58–63. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63.

INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A REVIEW OF THE CONCEPT

KHAMITOV RUSTEM F., ORCID ID: 0000-0001-8821-0421; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University; Chief freelance specialist-pulmonologist at the Kazan Institute of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 39, tel. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University; Chief freelance pulmonologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 39, tel. +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

ZHESTKOV ALEXANDER V., ORCID ID: 0000-0002-3960-830; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of microbiology, immunology and allergy of Samara State Medical University; Chief freelance pulmonologist of the Volga Federal District, Russia, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel. +7-987-445-14-90, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

BOGDANOVA JULIA V., C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology of Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; Chief freelance pulmonologist of the Samara region, Russia, 443095, Samara, Tashkentskaya str., 159, tel. +7-927-298-03-03, e-mail: svd70@list.ru

GALUSHINA IRINA A., C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology of Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; Chief freelance pulmonologist of Ulyanovsk region, Russia, 432017, Ul'yanovsk, Tretiy Internatsional str., 7, tel. +7-929-792-02-34, e-mail: galushinairina@yandex.ru

ZVEREVA ELENA V., pulmonologist of the Department of pulmonology of Kirov City Hospital № 2; Chief freelance pulmonologist of the Kirov region, Russia, 610008, Kirov, Gagarin str., 2, tel. +7-912-827-27-76, e-mail: ena.zvereva72@mail.ru

ZULKARNEEV RUSTEM KH., D. Med. Sci., professor, professor of the Department of introduction to internal medicine of Bashkir State Medical University; Chief freelance specialist of the Republic of Bashkortostan, Russia, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-917-420-69-25, e-mail: zurustem@mail.ru

KULBAISOV AMYRZHAN M., C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology of Orenburg Regional Clinical Hospital № 2; Chief freelance pulmonologist of Orenburg region, Russia, 460000, Orenburg, Nevelskaya str., 24, tel. +7-903-360-89-74, e-mail: kul60@yandex.ru

MISHLANOV VITALY YU., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; D. Med. Sci., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of introduction to internal medicine № 1 of Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner; Chief freelance pulmonologist of the Perm region, Russia, Perm, Kuibyshev str., 39, tel. +7-950-467-76-96, e-mail: permmed@hotmail.com

PAVLOV PETER I., the Head of the Department of pulmonology Republican Clinical Hospital of the Ministry of health of the Chuvash Republic; Chief freelance pulmonologist of Chuvash Republic, Russia, 428018, Cheboksary, Moskovsky av., 9, tel. +7-927-854-72-24, e-mail: pi_pavlov@mail.ru

SUSHENTSOV VADIM G., pulmonologist of Medical Unit № 1 of the Republic of Mari El, Russia, 424037, Yoshkar-Ola, Vodoprovodnaya str., 83b, +7-937-939-38-32, e-mail: vadiksushentsov@mail.ru

STARODUBTSEVA OKSANA I., C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Udmurtia Republic; Chief freelance pulmonologist of the Republic of Udmurtia, Russia, 426039, Izhevsk, Votkinsk highway, 57, tel. +7-912-458-70-56, e-mail: staroduboksan@mail.ru

STESHENKO RUSLAN N., C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology Saratov Regional Clinical Hospital; Chief freelance pulmonologist of the Saratov region, Russia, 410053, Saratov, Smirnov Gorge microdistrict, building 1, block 1, tel. +7-927-629-31-93, e-mail: steshensaratov@mail.ru

FEDOTOV VASILY D., ORCID ID: 0000-0003-4307-9321; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of advanced internal medicine named after V.G. Vogralik of Volga Research Medical University; Chief freelance pulmonologist of Nizhny Novgorod region, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1, tel. +7-920-014-61-06, e-mail: basil11@yandex.ru

Abstract. Aim. Revision of the concept of inhaled glucocorticosteroids administration in chronic obstructive pulmonary disease. **Material and methods.** Conclusion of the Council of Experts. **Results and discussion.** Chronic obstructive pulmonary disease is a very common disease and has a significant impact on patient survival, as well as a significant economic loss to health care. First of all, such losses are determined by exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, especially severe ones requiring hospitalization. The development of understanding of the mechanisms of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease will make it possible to optimize the application of existing and new interventions for prevention and treatment of these conditions. Possibilities of practical use of biomarkers allowing personalizing prescription of inhaled glucocorticosteroids to patients with chronic obstructive pulmonary disease and algorithms of withdrawal of this group of drugs with their substitution by modern double bronchodilators are being discussed. **Conclusion.** The Council of Experts concluded that, when prescribing inhaled glucocorticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease without asthma, it is recommended to consider peripheral blood eosinophilic counts higher than 300 kl/μl, which persist in two studies performed at intervals of 4–6 weeks, at least 3 weeks after exacerbation. In addition to eosinophilic counts, the decision on whether to continue or discontinue glucocorticosteroid inhalation therapy should be influenced by the assessment of the initially elevated risk of infections (including fungal and viral), pneumonia, diabetes mellitus, osteoporosis and fractures in the history, tuberculosis, and bronchoectasia (especially with the release of *Pseudomonas aeruginosa*).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, double bronchodilators.

For reference: Khamitov RF, Vigel AA, Zhestkov AV, Bogdanova JuV, Galushina IA, Zvereva EV, Zulkarneev RKh, Kulbaisov AM, Mishlanov VYu, Pavlov PI, Sushentsov VG, Starodubtseva OI, Steshenko RN, Fedotov VD. Inhaled corticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the concept. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 58-63. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является весьма распространенным заболеванием, характеризующимся стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, вызванными нарушениями со стороны дыхательных путей и/или альвеол, обычно обусловленными значительным воздействием вредных частиц или газов [1]. ХОБЛ в последние годы уверенно входит в группу пяти ведущих причин смерти во всем мире [2].

Профилактика и лечение ХОБЛ являются важными задачами общественного здравоохранения, обусловленными существенным влиянием заболевания на выживаемость пациентов, а также значимыми экономическими потерями. В первую очередь, эти потери определяются обострениями ХОБЛ, особенно тяжелыми, требующими госпитализации. Помимо значимого и длительного влияния на состояние здоровья и исходы обострения также негативно влияют на темпы долговременного снижения функции легких. Значительная доля обострений не регистрируется и поэтому не лечится, что приводит к дополнительному ухудшению прогноза. Обострения ХОБЛ неоднородны и различаются по биологической основе, прогнозу и реакции на терапию. Идентификация биомаркеров может позволить использовать фенотипориентированные подходы для лечения и предотвращения обострений, наиболее вероятно отвечающих на пероральные кортикостероиды и антибиотики. Снижение частоты обострений может оказать существенное влияние на исходы и прогноз пациента. Профилактические стратегии традиционно включали воздействие на факторы риска, лечение сопутствующих заболеваний, использование бронхолитической терапии с использованием бета-2-агонистов длительного действия и/или антихолинергических препаратов длительного действия (ДДАХ) и ингаляционных кортикостероидов (ИКС) [3].

Дальнейшее развитие понимания механизмов, лежащих в основе обострений ХОБЛ, позволит оптимизировать применение имеющихся в современном

арсенале новых вмешательств для профилактики и лечения обострений. Иными словами, все новые лечебные подходы, помимо оценки влияния на показатели выживаемости пациентов с ХОБЛ, в настоящее время в обязательном порядке тестируются в отношении потенциала снижения частоты обострений.

Достаточно давно предпринимались попытки выделения факторов риска и маркеров частых обострений ХОБЛ. К таковым различными авторами были отнесены бактериальные и вирусные инфекции, быстрые темпы ухудшения легочной функции, уровень интерлейкина 8 и фибриногена [4, 5, 6].

В этом же русле следует рассматривать исследования влияния различных лечебных стратегий (противоинфекционных или противовоспалительных) на уменьшение частоты обострений.

Известно, что пациенты с ХОБЛ и признаками эозинофильного воспаления дыхательных путей хорошо реагируют на терапию ИКС [7]. В большом количестве исследований ранее доказано, что назначение комбинированной терапии ИКС с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) пациентам с ХОБЛ достоверно уменьшало число обострений ХОБЛ, а также позитивно влияло на темпы прогрессирования заболевания. При этом у ряда групп пациентов также улучшался витальный прогноз [8].

Тем не менее, особенно учитывая различные фенотипы ХОБЛ, было установлено, что не все пациенты с ХОБЛ одинаково хорошо отвечают на терапию, включающую ИКС. Также вызвала все больше вопросов долгосрочная безопасность таких подходов. Результаты исследований отмены терапии ИКС давали неоднозначные результаты при оценке функции легких, симптоматики и обострений. Некоторые исследования показали увеличение риска обострений и/или симптомов после отмены ИКС, в то время как в других исследованиях были получены противоположные результаты. Определение последствий отмены ИКС путем систематического обзора рандомизированных контролируемых ис-

следований (РКИ) и результатов неинтервенционных исследований в «реальной» клинической практике предпринимались многими авторами [9]. Так W. Ye et al. (2018) в своем обзоре показали, что различные эффекты отмены ИКС у пациентов с ХОБЛ в разных исследованиях могут зависеть от различий в тяжести заболевания, использования бронхолитических препаратов длительного действия, возможного сочетания с клинически значимой гиперреактивностью дыхательных путей [10].

В частности, в крупном исследовании WISDOM, в котором одним из первых была продемонстрирована возможность постепенной отмены ИКС с продолжением двойной бронхолитической терапии без увеличения риска обострений. В данном исследовании пациенты использовали терапию комбинацией ДДБА+ДДАХ, в то время как в ряде других исследований применялась только монотерапия ДДБА [11]. Кроме того, в WISDOM включались только пациенты с обострениями среднетяжелой и тяжелой степени, соответственно, вероятность увеличения риска легких обострений при отмене ИКС оценить было невозможно.

Согласно данным исследования DACCORD в условиях «реальной клинической практики», в течение однолетнего периода наблюдения терапия ДДБА+ДДАХ превзошла тройную терапию ДДБА+ДДАХ+ИКС с точки зрения влияния как на обострения, так и на состояние здоровья (общий балл CAT) со статистически значимыми различиями между двумя группами [12].

Анализ данных различных исследований позволил экспертам GOLD (2017) для пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести и низким риском обострений рекомендовать отмену ИКС как безопасную альтернативу в отношении риска обострений, функции легких и симптомов, а также позволяющую избежать побочных реакций ИКС, таких как пневмонии, осиплость голоса, оральный кандидоз и туберкулез [13–15].

Авторы метаанализа одиннадцати исследований, включающих 9839 участников, ставили целью сравнение результатов терапии пациентов со среднетяжелой/тяжелой ХОБЛ двойными бронхолитиками (ДДБА+ДДАХ) и комбинациями ИКС+ДДБА. Комбинация ДДБА+ДДАХ показала меньший риск обострений, улучшение ОФВ₁, более низкий риск пневмонии и превалирующее улучшение качества жизни по опроснику SGRQ в гетерогенных исследованиях с периодом наблюдения менее одного года [16].

В метаанализе 2018 г. комбинация ДДБА+ДДАХ, которая может назначаться в продолжение базовой терапии пациентам с ХОБЛ после отмены ИКС, продемонстрировала наилучшие результаты по уменьшению риска обострений заболевания, оказавшись более эффективной, чем монотерапия, для улучшения симптомов и оценки качества жизни [17].

С целью обсуждения возможностей практического применения результатов международных рандомизированных клинических исследований, определивших предпосылки для модификации существовавшей многие годы концепции влияния на

частоту обострений ХОБЛ в условиях практического здравоохранения российских регионов, состоялось совещание экспертов-пульмонологов Приволжского федерального округа. В повестку обсуждения были включены вопросы эффективности и безопасности терапии ИКС у пациентов с ХОБЛ. Обсуждались биологические маркеры и связанные с ними возможности и ограничения фенотипоориентированной терапии, а также расширяющаяся информационная база потенциала комбинированной бронхолитической терапии по снижению риска будущих обострений.

Большое внимание было уделено причинам неоправданно широкого применения ИКС в клинических реалиях российских регионов у пациентов с ХОБЛ и связанными с этими перспективами ограничения подобной практики. Широко обсуждались возможности практического использования биомаркеров, позволяющих персонализировать назначение ИКС пациентам с ХОБЛ, а также алгоритмы отмены данной группы препаратов с акцентом на возможности их замещения современными двойными бронхолитиками.

В частности, эксперты поднимали ряд не до конца решенных вопросов, актуальных для диагностики эозинофилии периферической крови: как часто следует определять уровень эозинофилов; насколько оправдано продолжение терапии ИКС, назначенной пациентам с уровнем эозинофилов более 300 клеток в одном микролитре, если на фоне терапии произошло существенное снижение уровня эозинофилов; насколько оправдано продолжение базовой терапии пациента с ХОБЛ препаратами ИКС, если на фоне обострения, протекавшего с высоким уровнем эозинофилии, назначение курса оральных стероидов привело к нормализации их уровня. Также обсуждались проблемы, связанные с дефектами оценки уровня эозинофилии в анализах, выполненных на автоматических анализаторах; возможности других (не связанных с эозинофильным фенотипом ХОБЛ) причин повышения уровня эозинофилов, которые могут послужить причиной неоправданных рекомендаций по назначению ИКС.

В конечном итоге по результатам обсуждения вопроса о показаниях к ИКС-терапии у пациентов с ХОБЛ без бронхиальной астмы было рекомендовано учитывать уровень эозинофилов периферической крови выше 300 клеток в одном мкл, сохраняющийся таковым в двух исследованиях, выполненных с интервалом 4–6 нед, не менее чем через 3 нед после обострения.

Помимо уровня эозинофилов периферической крови на решение вопроса о продолжении или отмене терапии ИКС должна влиять и оценка изначально повышенного риска развития инфекций (в том числе грибковых и вирусных), пневмоний, наличие коморбидного состояния в виде сахарного диабета (СД), остеопороза с костными переломами, туберкулеза, бронхоэктазии (особенно с подтвержденным высевам *Pseudomonas aeruginosa*).

Учитывая повсеместное чрезмерное применение ИГКС при ХОБЛ и нередкие случаи необоснованного назначения этих препаратов, лечащий врач должен пересмотреть показания к использованию ИГКС у

тех больных ХОБЛ, которые уже получают такую терапию, и при отсутствии четких показаний [сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), обратимость бронхиальной обструкции >12% и >200 мл объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в бронходилатационном тесте, эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл, 2 и более эпизодов обострений ХОБЛ в течение предшествующего года] возможно отменить ИГКС при сохранении базисной терапии двумя длительно действующими бронхолитиками и при тщательном контроле за динамикой состояния пациента.

Несмотря на имеющиеся данные, отмена ИГКС у больных ХОБЛ оставляет много вопросов: в каком режиме надо отменять ИГКС (одномоментно или с постепенным снижением дозы), какой должна быть длительность стабильного периода, позволяющая безопасно отменить ИГКС. Поиск ответов на эти и многие другие вопросы является задачей будущих клинических исследований.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2019 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Accessed: December 11, 2018).
2. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P.2095–2128.
3. Exacerbations of COPD / I.D. Pavord, P.W. Jones, P.-R. Burgel, K.F. Rabe // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. –Vol. 11 (Spec. Iss). – P.21–30.
4. Sethi, S. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, T.F. Murphy // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359 (22). – P.2355–2365.
5. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Wedzicha, S.E. Brill, J.P. Allinson, G.C. Donaldson // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11. – P.181.
6. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K.H. Groenewegen, D.S. Postma, W.C. Hop [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133 (2). –P.350–357.
7. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / C.E. Brightling, W. Monteiro, R. Ward [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356 (9240). – P.1480–1485.
8. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев, З.П. Айсанов, В.В. Архипов [и др.] // *Пульмонология*. – 2019. – № 29 (3). – С.334–345.

9. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms / S. Avdeev, Z. Aisanov, V. Arkhipov [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2019. – Vol. 14. – P.1267–1280.
10. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two «real-life» studies / W. Ye, X. Guo, T. Yang, F. Han // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – № 10 (7). – P.4565–4573.
11. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD / H. Magnussen, B. Disse, R. Rodriguez-Roisin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P.1285–1294.
12. Dual bronchodilation vs triple therapy in the «real-life» COPD DACCORD study / R. Buhl, C.P. Criée, P. Kardos, C.F. Vogelmeier [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P.2557–2568.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary / C.F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez [et al.] // *Respirology*. – 2017. – Vol. 22. – P.575–601.
14. Derom, E. Efficacy of tiotropium–olodaterol fixed-dose combination in COPD / E. Derom, G.G. Brusselle, G.F. Joos // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P.3163–3177.
15. Место фиксированной комбинации бронходилататоров длительного действия тиотропий/олодатерол в стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких. Заключение совета экспертов Российского респираторного общества / С.Н. Авдеев, З.П. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // *Пульмонология*. – 2016. – № 26 (4). – С.505–513.
16. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / N. Horita, A. Goto, Y. Shibata [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 10 (2). – CD012066.
17. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis / Y. Oba, E. Keeney, N. Ghatehorde, S. Dias // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 12. – CD012620.

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. GOLD Reports. 2019; <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
3. Pavord ID, Jones PW, Pierre-Régis Burgel, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 21–30. DOI: 10.2147/COPD.S85978.
4. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359 (22): 2355–2365.
5. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013; 11: 181.
6. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlösser NJ, Wouters EF, COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008; 133 (2): 350–357.

7. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 356 (9240): 1480-1485.
8. Avdeev S, Aisanov Z, Arkhipov V, Belevskiy A, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Miravittles M. Otmena ingalyacionnich glykokortikosteroidov u pacientov s chronocheskoy obstruktivnoi bolezni lyegkih [Withdrawal of inhaled glucocorticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 2019; 29 (3): 334–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345.
9. Avdeev S, Aisanov Z, Arkhipov V, Belevskiy A, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Miravittles M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019; 14: 1267–1280.
10. Ye W, Guo X, Yang T, Han F. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two «real-life» studies. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (7): 4565-4573. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.151.
11. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1285-1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154/
12. Buhl R, Criée CP, Kardos P, Vogelmeier CF, Kostikas K, Lossi NS, Worth H. Dual bronchodilation vs triple therapy in the «real-life» COPD DACCORD study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2557-2568.
13. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology*. 2017; 22: 575-601. DOI: 10.1111/resp.13012.
14. Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium–olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 3163–3177. DOI: 10.2147/COPD.S92840.
15. Avdeev S, Aisanov Z, Belevskiy A, Zyikov K, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Arkhipov V, Gorblyanskii U, Emelyanov A, Ignatova G, Kazantsev V, Karoli N, Kolbasnikov S, Kudelya L, Kuzubova N, Sinopalnikov A, Stepanyan I, Trofimenko I, Fassahov R, Hamitov R, Shaporova N. Mesto fixirovannoi kombinacii bronhodilatatorov dlitelnogo deistviya tiotropii/olodaterol v startovoi terapii chronocheskoy obstruktivnoi bolezni lyegkih; zakluchenie Soveta ekspertov Rossiiskogo respiratornogo obschestva [The place of a fixed combination of long-acting bronchodilators tiotropium/olodaterol in the initial therapy of chronic obstructive pulmonary disease; conclusion of the expert Council of the Russian respiratory society]. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 2016; 26 (4): 505-513.
16. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2
17. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 12: CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.

© Р.И. Шаймуратов, 2020

УДК 616.24-001.28-02:615.849(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ШАЙМУРАТОВ РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5940-1656; Web of Science Researcher ID: Q-3122-2019; канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: russtem@gmail.com

Реферат. Радиационно-индуцированное поражение легких является одним из частых осложнений лучевой терапии. В последнее время повышается частота проведения диагностических и интервенционных исследований в связи с увеличением онкологических заболеваний, растет число пациентов, перенесших лучевую терапию.

Цель исследования – обзор последних данных по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких. **Материал и методы.** Выполнен поиск публикаций в базах Elibrary, PubMed и общими поисковыми запросами. **Результаты и их обсуждение.** Радиационно-индуцированное поражение легких – это распространенное, тяжелое и в ряде случаев фатальное осложнение лучевой терапии, ведущее к снижению качества жизни онкологических больных. В связи с ростом онкологической заболеваемости происходит увеличение количества пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких; эпидемиологические исследования показывают, что радиационно-индуцированные поражения легких недостаточно диагностируются. Представлены данные по распространенности радиационно-индуцированных поражений легких, по факторам риска, диагностике, основам радиопротекции и лекарственным препаратам, оказывающим влияние на течение болезни. **Выводы.** В настоящее время радиационно-индуцированное поражение легких хорошо изучено в экспериментальных моделях и в клинических наблюдениях, но вместе с тем остаются вопросы диагностики, профилактики и лечения пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких, которые требуют проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: радиационно-индуцированное поражение легких, диагностика, прогноз, факторы риска, лечение.

Для ссылки: Радиационно-индуцированные поражения легких. Современное состояние проблемы / Р.И. Шаймуратов // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.63–73. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73.

RADIATION-INDUCED LUNG INJURY. A REVIEW

SHAYMURATOV RUSTEM I., ORCID ID: 0000-0002-5940-1656; Web of Science Researcher ID: Q-3122-2019; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: russtem@gmail.com

Abstract. Radiation-induced lung injury (RILI) is one of the common complications of radiation therapy. **Aim.** The present review summarizes knowledge about the latest data on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of patients with radiation-induced lung damage. **Materials and methods.** Data were collected from PubMed, Elibrary databases and by general search queries. **Results and its discussion.** Radiation-induced lung injury is a common, severe and in some cases fatal complication of radiation therapy, leading to a decrease in the quality of life of cancer patients. The increasing cancer burden correlate with increased incidence of RILI. Epidemiological data shows that RILI is frequently misdiagnosed. There are no approved guidelines for the treatment and management of RILI. A well-known radioprotection and novel molecules have not been tested in prospective randomized controlled clinical trials. **Conclusion.** Despite, radiation-induced lung damage has been well studied in experimental models and in clinical observations, there are some diagnostic and management uncertainties require further research.

Key words: radiation-induced lung injury, diagnosis, prognosis, risk factors, treatment.

For reference: Shaymuratov RI. Radiation-Induced Lung Injury. A Review. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13(3): 63-73. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73.

Введение. Реакция научного мира на открытие Вильгельмом Конрадом Рентгеном X-лучей (1895) была молниеносной: спустя месяц после публикации работы «О природе новых лучей» были сделаны первые рентгенограммы человеческого тела, а в течение года были опубликованы первые опыты лечения X-лучами разнообразных болезней: чахотки, заболеваний кожи, инфекционных болезней, в том числе опухолей различной природы. Однако, спустя полгода, были получены наблюдения о трудно поддававшемся лечению дерматите после применения X-лучей [1].

В течение последующих лет накапливались данные по изучению успешных случаев излечения неоперабельного рака с помощью X-лучей. Но вместе с тем были обнаружены факторы, приводящие к лучевым ожогам: сила тока рентгеновской трубки, качество трубки, продолжительность экспозиции, близость трубки к пациенту, индивидуальная восприимчивость к рентгеновским лучам [2].

Легкие являются наиболее чувствительным органом к лучевому воздействию, даже низкие дозы ионизирующего облучения впоследствии способны привести к кумулятивному повреждению ДНК и вызвать радиационно-индуцированное поражение легких (РИПЛ) или злокачественное новообразование [3].

Наиболее раннее описание РИПЛ был сделано в США в 1922 г. Groover et al. наблюдали клинику плевропневмонита и альвеолярного фиброза, возникшего преимущественно у пациенток, получавших радиотерапию по поводу рака груди [4]. Позднее РИПЛ были разделены на «преходящие острые пневмонические реакции», возникающие в течение 2–8 нед после облучения и улучшающиеся через 3–4 мес, а спустя год превращающиеся в необратимый фиброз легких [5]. В 1940 г. Warren и Spencer дали РИПЛ следующее определение: «Воспалительный ответ, включающий в себя поражение паренхимы легкого и не ограниченный альвеолой» [6].

В нашей стране фундаментальные исследования лучевых повреждений стали проводиться с момента основания медицинского радиологического научного центра (Института медицинской радиоло-

гии Академии медицинских наук СССР, 1958). Этому способствовала ориентация института в первую очередь на экспериментальную работу с последующим внедрением результатов в практику. В 1974 г. под руководством М.С. Бардычева было создано первое в стране отделение лечения лучевых повреждений; результаты исследований были опубликованы в монографии «Местные лучевые повреждения» [7].

Сегодня одним из принципов лучевой терапии является ограничение дозы облучения до уровня с минимальным поражением клеток здоровой ткани, чтобы предотвратить воспалительные реакции и сохранить популяцию стволовых клеток. Тем не менее, даже с учетом осторожного подбора доз облучения, невозможно предсказать, насколько развита у пациента радиочувствительность и предрасположенность к РИПЛ и радиационно-индуцированному раку [8].

Проблемы изучения РИПЛ. В настоящее время данные по эпидемиологии РИПЛ разрознены и представлены в основном проспективными наблюдениями, редкими рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и клиническими случаями.

Оценить истинную распространенность РИПЛ сложно по ряду причин:

- в настоящее время не существует отдельных руководств и клинических рекомендаций по диагностике и лечению РИПЛ, существуют расхождения в терминологии. Наиболее часто встречающиеся формулировки: «лучевой пневмонит», «лучевой фиброз», «постлучевой пневмонит», «постлучевой фиброз» [9];

- существуют рутинные методы исследования радиационно-индуцированного поражения легких на моделях – лабораторных животных и культурах клеток, однако при изучении РИПЛ у человека исследования проводятся только в контексте конкретного метода лучевой терапии при конкретной опухоли [10];

- не всегда можно установить причинно-следственную связь поражения легкого и радиотерапии (при осложнениях, характерных для пациентов, страдающих раком легкого, таких как инфекции,

лимфогенный канцероматоз, локальный рецидив новообразования) [11];

- не всегда можно установить причинно-следственную связь поражения легкого и радиотерапии при «отсроченном» лучевом пневмоните, возникающим только после начала химиотерапии [12, 13], или при выявлении повреждений, возникающих в необлученном легком [14];

- клиника РИПЛ включает в себя неспецифические симптомы (одышку, кашель, субфебрильную лихорадку), возникающие у большинства пациентов после лучевой терапии [15], а изменения на РКТ могут имитировать рецидив рака, что может привести к гипердиагностике и ее последствиям – биопсии, хирургическому лечению псевдопрогрессирования опухоли или назначении «терапии отчаяния» с повышенным риском осложнений [16];

- существует вероятность частично обратимого фиброза легких [17];

- применяемый химиотерапевтический агент при комбинировании химиотерапии с лучевой терапией повышает токсический эффект облучения [18];

- повышается частота проведения рентгеновской компьютерной томографии и интервенционных исследований [19].

Распространенность. Наибольший риск развития РИПЛ наблюдается среди пациентов, получающих лучевую терапию с высокой дозой облучения, высокой дозой фракционирования и большим объемом облученной ткани легкого [20], при комбинированных режимах химиотерапии распространенность РИПЛ может достигать 40–60% [21, 22].

Для пациентов с ранней стадией рака стереотаксическая лучевая терапия или стереотаксическая абляция являются стандартным выбором при консервативном ведении пациентов. Для пациентов на поздних стадиях с распространенным раком легкого лучевая терапия должна сопровождаться химиотерапией. С развитием системной терапии рака число пациентов, получающих лучевую терапию, будет только увеличиваться. По данным последних 10 лет, частота РИПЛ наиболее высока среди пациентов с раком легких (5–25%), лимфомами средостения (5–10%), раком молочной железы (1–5%) [23].

Согласно метаанализу случаев пациентов с раком легким, получившим комбинированную лучевую и химиотерапию, частота РИПЛ составила 30%, но риск смертности, связанной с РИПЛ, оказался низким, частота фатального РИПЛ составила менее 2% [24].

В США согласно исследованию, проведенному Национальным институтом рака в 2016 г., в структуре 5-летней выживаемости после радиотерапии преобладали пациенты с раком молочной железы (40%), раком предстательной железы (23%), раком головы и шеи (5,8%), лимфомами (5,6%), раком матки (3,9%) и прямой кишки (3,8%). В следующие 15 лет прогнозируется увеличение 5-летней выживаемости в 1,5 раза [25].

Лучевой пневмонит после радиотерапии по поводу рака молочной железы согласно большинству исследований наблюдался в 2–13% случаев [26, 27]. Однако в исследовании ранних изменений в

легких после лучевой терапии по поводу рака молочной железы, проведенном в Швеции, лучевой пневмонит легкой и средней тяжести наблюдался в 23% случаев. Авторы отмечают, что столь высокую частоту РИПЛ им удалось выявить из-за продолжительного проспективного исследования (4 года), а не ретроспективного анализа, и что РИПЛ легкой и средней тяжести могут быть не диагностированы, если специально не проводить опросы и осмотры пациентов [28].

Среди пациентов с лимфомами средостения, получивших лучевую терапию с модуляцией интенсивности IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*), частота РИПЛ составляет 14%; высокая степень поражения легочной ткани была связана с более высокими дозами облучения [29], в то же время в зависимости от объема, разовой и суммарной доз облучения степень поражения может достигать 37% [30].

Патогенез. Традиционно выделяют 3 основные фазы патологического процесса: ранняя фаза, промежуточная фаза (лучевой пневмонит) и поздняя фаза (легочной фиброз). Раннее радиационно-индуцированное поражение мелких сосудов и капилляров в легких связано с повреждением пневмоцитов I и II типа, ведущее к снижению синтеза сурфактанта и выпотеванию сывороточных белков в альвеолы. Повреждение эндотелия капилляров приводит к тромбообразованию, застою и повышению проницаемости капилляров. Эти изменения не сопровождаются какой-либо клинической симптоматикой, не визуализируются с помощью световой микроскопии, а также не проявляются изменениями на рентгенограмме. С помощью электронной микроскопии можно визуализировать дегенеративные изменения в пневмоцитах, утолщенные бокаловидные клетки, набухание базальной мембраны и изменения эндотелиальных клеток, которые происходят во время этой фазы. Повреждение клеток ведет к высвобождению цитокинов и факторов миграции воспалительных клеток в легочной интерстиций, что соответствует лучевому пневмониту. Чем выше доза облучения, тем более выражена клиника пневмонита. Поздняя фаза соответствует фиброзу легких – факторы роста и активные формы кислорода, высвобождаемые макрофагами, стимулируют продукцию коллагена фибробластами [31].

Более детально в хронологической последовательности можно периодизировать патологический процесс следующим образом: немедленная фаза (длится от нескольких часов до дней) возникает непосредственно после облучения, клинически себя никак не проявляет. Латентная фаза (от нескольких дней до нескольких недель) связана с утолщением бокаловидных клеток и дисфункцией реснитчатого эпителия. Острая экссудативная фаза (от недель до месяцев) характеризуется образованием гиалиновой мембраны, пролиферации пневмоцитов, отслойкой эпителия и клиникой лучевого пневмонита. Промежуточная фаза длится несколько месяцев и сопровождается репаративными процессами, растворением гиалиновых мембран, миграцией фибробластов и регенерацией капилляров. Фаза

лучевого фиброза (месяцы – годы) характеризуется прогрессирующим легочным фиброзом с повреждением архитектуры легких и снижением легочных объемов [32].

Классификация. В соответствии с фазами патологического процесса лучевого поражения РИПЛ традиционно разделяют на ранние и поздние. Ранние поражения соответствуют острой фазе и манифестируют в виде пневмонитов спустя 4–12 нед после облучения. Поздние поражения, обусловленные фиброзными изменениями, возникают спустя несколько месяцев после завершения радиотерапии и могут медленно прогрессировать в течение последующих месяцев и лет [33].

В отечественной научной литературе наиболее часто встречается классификация лучевых повреждений легких М.С. Бардычева и А.Ф. Цыба (1985), в которой при ранних лучевых поражениях острый лучевой пневмонит может проявляться с преобладанием повреждения альвеолярной системы (очаговая инфильтрация), интерстициальной инфильтрацией, сливной инфильтрацией, первично-хронической и вторично-хронической лучевой пневмонией. Поздние лучевые повреждения могут проявляться поздним лучевым пневмонитом или поздним лучевым фиброзом I–III степени [34].

Современные классификации и шкалы для оценки состояния легких при лучевом поражении используют различные подходы. Национальный институт рака США с 1981 г. использует шкалу токсичности; последний пересмотр (CTCAE v.5.00 – Common Terminology Criteria for Adverse Events) был опубликован в 2017 г. Шкала CTCAE оценивает выраженность лучевого пневмонита по выраженности симптомов и изменений в легких от I степени (асимптомное поражение, наличие изменений в легких, измеренных инструментальными методами) до V степени (смерть) [35].

Сходные принципы оценки применяются и в других шкалах. Американская группа онкологов по лучевой терапии (RTOG – Radiation Therapy Oncology Group), Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer), Юго-западная группа онкологов (SWOG Southwest Oncology Group), Восточная кооперация онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также подразделяют лучевое поражение на 4–5 частей (от умеренных изменений, не требующих лечения, до IV–V степени, означающих жизненно-угрожающие лучевые поражения, включая смертельный исход) [36].

Американская группа онкологов по лучевой терапии в 1995 г. совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака представила систему оценки ранних и поздних лучевых повреждений (таблицы LENT/SOMA). В этой шкале акроним LENT (Late Effects Normal Tissues) оценивает отдаленные эффекты лучевой терапии на нормальные ткани по выраженности изменений от I степени (минимальные изменения) до IV степени (выраженные изменения). Тем не менее, несмотря на то что степени 0 и V отсутствуют в таблицах, они

отражают «нет изменений» и «утрата органа/системы органов/летальный исход» соответственно. Акроним SOMA (Subjective, Objective, Management and Analytic) отражает субъективную оценку состояния пациента (симптомы), объективную оценку, проводимые лечебные мероприятия и «аналитическую» часть, отражающую степень тяжести оцененных лабораторными, инструментальными и функциональными методами диагностики [37]. При оценке РИПЛ по таблице LENT/SOMA в субъективные критерии входят кашель, одышка, дискомфорт/боли в груди. Объективно оценивается выраженность легочного фиброза, функция внешнего дыхания (ФВД). Среди терапевтических методов оценивается прием ненаркотических или наркотических анальгетиков, кортикостероидов, объем хирургического вмешательства. В аналитической части классификация предлагает оценить объем легких, диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DLCO), насыщение кислорода в артериальной крови (SpO₂), выраженность изменений на рентгеновской компьютерной томограмме (РКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), результаты перфузионного сканирования легких, результаты анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) [38].

Клиника. В большинстве случаев симптомы лучевого пневмонита проявляются в течение 2–3 мес, реже в течение первого месяца или спустя полгода после облучения. Как правило, чем раньше начинаются клинические проявления, тем больше вероятность тяжелого течения заболевания. Ведущим симптомом лучевого пневмонита является одышка. Она может варьироваться от ограниченной одышки до тяжелого респираторного дистресс-синдрома. Кашлевой синдром может быть представлен сухим или продуктивным кашлем с отхождением розовой мокроты. Объективная картина при этом довольно скудная. При аускультации могут выслушиваться влажные хрипы, шумы трения плевры или признаки плеврального выпота. Пациенты с легочным фиброзом могут быть бессимптомными или иметь различные степени одышки [39]. У пациентов при ранних РИПЛ может усиливаться чувствительность кашлевого рефлекса, что отражает функциональное поражение эпителия дыхательных путей и кашлевых рецепторов [40].

Диагностика. Наиболее информативным методом является рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки, позволяющая оценить выявленных изменений. Почти 40-летний опыт применения РКТ в диагностике РИПЛ позволил выделить характерные лучевые изменения в легочной ткани. Характерно, что в контралатеральном (необлученном) легком возникают обратимые изменения, проявляющиеся снижением воздушности легочной ткани по данным РКТ [41].

Наиболее ранним признаком РИПЛ является развитие симптома «матового стекла», или консолидации в раннюю фазу поражения. Инфильтративные изменения могут проявляться в виде обратного «гало» или «булыжной мостовой». Характерной особенностью является возникновение симптомов

в зоне облучения, не соответствующих анатомическим границам структурных элементов легкого. Далее, при развитии лучевого пневмонита инфильтративные изменения приобретают более плотный, дискретный и консолидированный характер. В позднюю фазу «матовые стекла» уплотняются, приобретают более четкие контуры, визуализируются феномены воздушной бронхограммы и тракционные бронхоэктазы в консолидированных областях. С течением времени границы между облученной тканью и здоровой становятся более четкими. При развитии фиброзных изменений отмечается снижение объема пораженного легкого, что приводит к смещению средостения. Может наблюдаться небольшой плевральный выпот или утолщение средостения. Ввиду множества порталов при проведении лучевой терапии края облученного участка могут сформировать разнообразие атипичных паттернов: обычный модифицированный, опухолеподобный, звездчатый [42].

Кроме паттерн-диагностики ведутся исследования, посвященные количественной оценке радиационно-индуцированных повреждений легких с помощью методов лучевой диагностики. Так, В.В. Леденев и соавт. разработали методику количественной оценки изменений плотности облученной легочной ткани по данным динамического РКТ, что позволило объективно оценить степень тяжести, динамику течения РИПЛ и выявить поражение легких до появления визуальных признаков пневмонита [43].

Показатели вентиляционной функции существенно коррелируют с течением РИПЛ. Высокий уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), низкий уровень диффузионной способности легких, снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФV₁) и общей емкости легких (ОЕЛ) у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) предрасполагают к повышенной частоте развития радиационного пульмонита [44]. Анализ отдаленных результатов радиотерапии показывает, что снижение легочных объемов наблюдается практически у всех пациентов. Интересно, что у пациентов с изначально низкой функцией дыхания (ОФV₁ <50% д.в.) может наблюдаться и улучшение показателей, связанное с уменьшением размера опухоли и купированием обструкции дыхательных путей [45]. Датские исследователи провели серию сканирований (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) легких после лучевой терапии НМРЛ и продемонстрировали, что с повышением дозы облучения в течение 12 мес ухудшается перфузия легких, наиболее выраженное снижение отмечалось у пациентов с лучевым пневмонитом [46].

При анализе лаважной жидкости обнаруживается лимфоцитарный характер воспаления. Примечательно, что повышенное содержание CD4-клеток у пациентов с РИПЛ наблюдается и в облученном, и в контралатеральном легком. Тем не менее проведение бронхоскопии с исследованием лаважной жидкости на ранних стадиях РИПЛ не обладает большей диагностической ценностью по сравнению с лучевыми методами диагностики [47].

Среди рутинных лабораторных исследований не существует специфических признаков, способных диагностировать или подтвердить диагноз РИПЛ. У ряда пациентов встречается повышение уровня лейкоцитов периферической крови, эритроцитов, СОЭ или С-реактивного белка [48]. По данным ретроспективного исследования, пациенты, получавшие комбинированную терапию по поводу рака легкого, и пациенты с соотношением нейтрофилов к лимфоцитам $\geq 2,2$ до начала радиотерапии были предрасположены к развитию РИПЛ III степени тяжести и выше. Интересно, что данный показатель хорошо коррелировал с высокой кумулятивной и разовой дозами облучения [49].

В последние годы активно ведутся исследования биомаркеров для прогнозирования течения РИПЛ. Среди цитокинов, выявляющихся при активном радиационном повреждении, выделяют трансформирующий ростовой фактор бета 1 (Transforming growth factor beta, TGF-beta 1), тромбомодулин, интерлейкины IL-1 и IL-6, гликопротеин KL-6 (glycoprotein Krebs von den Lungen-6) и белки сурфактанта; изучается также диагностическая ценность комбинации биомаркеров [50]. Среди медиаторов воспаления, доступных для исследования, выделяют оксид азота (NO), индуцибельную NO-синтазу [51], толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) [52].

Профилактика. Снизить частоту возникновения РИПЛ можно, оптимизируя подход к лучевой терапии и применяя лекарственные препараты, влияющие на радиационное воспаление.

Принципы обоснования и оптимизации лучевой терапии входят в международную систему радиационной защиты в медицине. Назначенная лучевая терапия должна быть обоснована: потенциальная терапевтическая польза должна преобладать над риском радиационного вреда, что на практике реализовано в протоколах лечения и клинических руководствах. Принцип оптимизации заключается в получении терапевтического эффекта при минимальных уровнях облучения, что достигается применением высокоточного оборудования, обеспечивающего наименьшее облучение радиочувствительных органов, находящихся рядом с зоной облучения [53]. Радиочувствительность легких такова, что доза менее 15 Гр не оказывает влияния, а после 55 Гр с увеличением дозы не возникает существенных новых изменений [54]. Средняя доза облучения сильнее коррелирует с риском развития РИПЛ [55], чем суммарная. Меняя дозу и кратность облучения, радиологи стараются повысить терапевтический эффект с минимальным риском для расположенных рядом тканей. Конформная лучевая терапия с модуляцией интенсивности и эскалацией суммарной очаговой дозы у пациентов с раком пищевода имела дозу на 28% выше, чем без эскалации, но не привела к увеличению частоты РИПЛ [56]. Однако с повышением дозы облучения существует риск развития радиационно-индуцированного рака (до 8% случаев); в данной ситуации нет данных о пороговых значениях дозы, ниже которых рак не развивается, поскольку в настоящее время принято считать, что порога дозы, ниже которого рак не может быть

индуцированным, не существует. Как вероятность развития индуцированной опухоли, так и степень ее тяжести не определяется дозой или радиочувствительностью пациента [57].

Факторы риска. Среди исследований факторов риска развития РИПЛ внимания заслуживает мета-анализ 766 исследований, проведенный норвежскими исследователями. Статистически значимыми факторами риска развития РИПЛ оказались: пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, локализация опухоли в средних или нижних отделах легких. Интересно, что и курение на момент лечения, и курение в анамнезе оказались факторами, снижающими риск развития РИПЛ. Химиотерапия после облучения приводила к развитию лучевого поражения легких чаще, чем одномоментная радиохимиотерапия [58].

Несмотря на то что сопутствующие заболевания изучаются достаточно часто, лишь в немногих исследованиях можно найти как связаны степень тяжести сопутствующего заболевания и лучевой пневмонит. Японскими учеными по результатам ретроспективного анализа 136 пациентов с первой стадией рака легких, перенесших стереотаксическую лучевую терапию, доказано, что наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приводит к увеличению частоты РИПЛ на 30% (ОШ 5,6027; 95% ДИ 2,2283–14,0871). К ограничениям исследования можно отнести пожилой возраст наблюдаемых пациентов (Me 77 лет). У большинства пациентов были средние и тяжелые ограничения вентиляционной функции (с эмфиземой легкого) согласно классификации GOLD, тем не менее связи между тяжестью ХОБЛ и развитием РИПЛ продемонстрировано не было. Несмотря на более частое развитие РИПЛ у пациентов с ХОБЛ, показатели выживаемости пациентов с ХОБЛ были сходными с показателями пациентов без ХОБЛ, что предполагает, что ХОБЛ не является противопоказанием к лучевой терапии [59].

В течение года у 116 пациентов (27 больных сахарным диабетом), перенесших стереотаксическую лучевую терапию по поводу метастатических поражений легких, оценивалась динамика РИПЛ. Было продемонстрировано, что наличие сахарного диабета (СД) являлось значительным риском развития РИПЛ; с ухудшением контроля СД риск РИПЛ возрастал [60].

Группой американских исследователей изучалась связь инфицирования *Pneumocystis carinii* [jiroveci] у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга по поводу миеломы с последующим полным облучением. В экспериментальной модели было продемонстрировано, что у мышей после инокуляции *P. carinii* и последующем удалении CD4 и CD8-T-клеток и облучении всего тела вызывало увеличение продукции провоспалительных цитокинов (в том числе и ФНО-альфа) и более выраженное РИПЛ [61]. В другом эксперименте мышей после развития РИПЛ инфицировали вирусом гриппа, что приводило к увеличению летальных исходов, более тяжелому поражению и длительному восстановлению после лучевого пневмонита [62].

Радиопротекция и влияние на лучевое повреждение. Классическое определение радиопротекторов – это «вещества преимущественно синтетического происхождения, введение которых перед облучением в среду с биологическими объектами или в организм животных и человека снижает поражающее действие ионизирующего излучения» [63].

В настоящее время к радиопротекторам относят препараты, предотвращающие повреждение нормальных тканей (до или во время облучения). Также выделяют радиомитигаторы (смягчители) – препараты, минимизирующие степень повреждения нормальных тканей (во время или после облучения, но до появления симптомов радиационного повреждения), а также препараты, снижающие повреждение нормальных тканей (после облучения при появлении симптомов радиотоксичности) [64].

Всего два препарата в настоящее время одобрены FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в качестве профилактики РИПЛ при лучевой терапии – амифостин и палифермин. Амифостин – сульфгидрильное соединение, действует на несколько механизмов повреждения легких, работает в качестве антиоксиданта, усиливает защиту и восстановление ДНК, что важно – преимущественно в здоровых тканях. Палифермин – рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов, потенциальный митигатор, стимулирует пролиферацию эпителия и восстанавливает барьерную функцию дыхательного эпителия [65]. Кроме того, в качестве специфических радиопротекторов одобрены к применению связывающие агенты Берлинская лазурь и KI, а также антагонист 5-гидрокситриптамина гранистерон. Статус исследуемых препаратов в FDA имеется у генистеина (изофлавоноид), СBLB502 (иммуномодулятор), 5-AED (метаболит кортикостероидов), бекламетазона дипропионата, AEOL 10150 (антиоксидант), филграстина (рекомбинантный фактор роста) и Rhu IL-12 (рекомбинантный цитокин). Помимо лекарственных средств в настоящее время во многих странах изучаются и радиопротективные свойства веществ растительного происхождения: апигенин (ромашка), бергенин (цезальпиния), кофеин, хлорогеновая и хинная кислоты (хинное дерево), кониферилловый альдегид (эвкоммия), куркумин, дельфинидин (морковь, томат), галлат эпигаллокатехина (чай), феруловая кислота (зеленый чай), гесперидин (цитрусовые), ликопин (томат, арбуз), псоралидин (псоралея), сесамол (кунжут), троксерутин (софора японская), ванилин (ваниль), зингерон (имбирь), а также продуцентов бактерий – зимозан А (*Saccharomyces cerevisiae*, пекарские дрожжи) и n-ацетил триптофан глюकोпиранозид (*Bacillus subtilis*, сенная палочка) [66].

Другой подход к классификации фармакологического вмешательства также основывается на фазах повреждения легких: классическая радиопротекция (когда препарат должен присутствовать в организме во время облучения), препараты для профилактики РИПЛ (применяются до облучения);

препараты, предотвращающие развитие РИПЛ (применяются после облучения, но до развития симптомов), препараты для лечения последствий облучения легких. Концепция воспалительного ответа на лучевое поражение привела к применению противовоспалительных лекарственных средств как стероидных (кортикостероиды), так и нестероидных (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, меклофенамат) [67]. В лабораторных исследованиях было обнаружено, что целекоксиб, снижая экспрессию циклооксигеназы-2, повышал радиочувствительность опухолевых клеток, оставаясь радиопротектором здоровых тканей [68].

Данные о применении стероидных противовоспалительных препаратов противоречивы. Имеются доказательства, что кортикостероиды не только не предотвращают развитие РИПЛ [69], но также приводят к рецидиву пневмонитов [70]. Имеются также данные об успешном применении системных стероидов в экспериментах [71] и в клинической практике [72]. Группа исследователей из Германии в небольшом (24 пациента) исследовании продемонстрировала улучшение самочувствия у пациентов с симптоматическим лучевым пневмонитом на фоне приема высоких доз ингаляционных кортикостероидов (800 мкг будесонида 2 раза в день через дозированный порошковый ингалятор) [73]. Кроме стероидных гормонов известны противовоспалительные и антиоксидантные свойства мелатонина. Мелатонин (гормон эпифиза) изучается в эксперименте как радиопротектор и как митигатор, способный уменьшать миграцию макрофагов и подавлять инфламмосомы макрофагов, что приводит к снижению перекисного окисления липидов, оксидативного стресса и воспаления [74].

Помимо лекарственных препаратов, традиционно относящихся к противовоспалительным, изучаются препараты, опосредовано влияющие на воспаление. В экспериментальных исследованиях применение статинов повышало выживаемость и снижало интенсивность развития фиброза легких. Статины также снижали уровень провоспалительных цитокинов, включая ФНО и IL-6, подавляли продукцию супероксидов [75]. Правастатин в экспериментальных исследованиях модулировал профибриногенную активность мезенхимальных клеток путем ингибирования Rho-ассоциированной киназы (Rho/ROCK) [76]. Применение симвастатина в модели РИПЛ приводило к снижению повреждения капилляров, уменьшению лейкоцитарной инфильтрации тканей и снижению оксидативного стресса, также проявлялся геномный эффект [77].

Оксидативный стресс совместно с повреждением сосудов при РИПЛ является одним из факторов риска развития легочного фиброза. Исследователи из Турции в эксперименте сравнили антиоксидантные свойства различных комбинаций и продемонстрировали, что комбинация витамина Е и пентоксифиллина эффективно снижает риск развития РИПЛ, добавление витамина С к этой комбинации не усиливало антиоксидантный эффект [78]. С другой стороны, применение только токоферола после облучения не приводило к уменьшению легочного

фиброза у крыс [79], а в рандомизированном клиническом исследовании пентоксифиллин 1200 мг/сут был эффективен как при раннем, так и при позднем РИПЛ, что проявлялось в «сохранении» показателей диффузионной способности легких и позитивными изменениями лучевой картины [80].

С начала 80-х гг. активно исследуются радиопротективные свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Лабораторные данные, а затем и клинические наблюдения и исследования демонстрировали, что применение каптоприла, эналаприла, фозинаприла, лизиноприла может снизить или предотвратить РИПЛ [81]. Эффект применения иАПФ связан с улучшением гемодинамики сосудов легких, которая нарушается при лучевом повреждении, даже если препараты применяются спустя 2 нед после облучения. Известно также, что ангиотензин II повышает активацию НАДФ-оксидаз, а иАПФ действуют опосредованно и как антиоксиданты. При легочном фиброзе было обнаружено, что депозиция коллагена регулируется с помощью рецепторов ангиотензина (AT1 и AT2), находящихся на фибробластах, а иАПФ способны блокировать продукцию коллагена [82].

Изучаются также и радиопротективные свойства антибиотиков. Тетрациклины вне антимикробных свойств ингибируют воспаление, ангиогенез и апоптоз; фторхинолоны способны стимулировать гематопоз; оба класса антибиотиков способны ремоделировать хроматин при восстановлении ДНК [83]. Макролиды (кларитромицин [84] и азитромицин [85]) снижают общий уровень воспаления, снижают экспрессию TNF- α и TGF- β , уменьшая интенсивность фибротических процессов, что потенциально обуславливает возможность применения макролидов на всех фазах РИПЛ. Противогрибковый антибиотик трихостатин А ингибирует изменения в дыхательном эпителии за счет снижения оксидативного стресса [86].

В отдельную группу можно выделить препараты, влияющие на факторы роста – сигнальные молекулы, стимулирующие рост, пролиферацию или дифференцировку клеток. В эксперименте гегитиниб – ингибитор рецептора эпидермального фактора роста – приводил к более выраженным интерстициальным изменениям за счет повышенного рекрутирования клеток воспаления и цитокинов, но снижал выраженность последующего лучевого фиброза, ингибируя пролиферацию фибробластов [87]. При терапии облученных крыс фактором роста кератиноцитов было обнаружено снижение радиационно-индуцированных активных форм кислорода и трансформирующего фактора роста, белков сурфактанта А и С [88]. Японским ученым с помощью генной терапии в эксперименте удалось заблокировать трансдукцию TGF- β и снизить интенсивность лучевого пневмонита [89]. Улинастатин – ингибитор трипсина – в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у пациентов после облучения по поводу НМРЛ в качестве радиопротектора, снижающего уровень TGF- β , привел к снижению частоты и степени тяжести РИПЛ и сохранению функции легких [90].

Известно, что радиационное повреждение легких сопровождается, в том числе, и повышенной экспрессией фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), что коррелирует с ранним клеточным апоптозом и отдаленным поражением легких; в эксперименте на мышах было доказано, что ингибирование TNF- α приводит к радиопротекции здоровых тканей [91]. Из препаратов, влияющих на фактор некроза опухоли у пациентов с РИПЛ, применялись инфликсимаб [92] и иматиниб в эксперименте [93]. Интересным является факт, что распространенный муколитик амброксол также проявляет свойства радиопротектора. Китайскими исследователями в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с раком легких было продемонстрировано что прием амброксола понижал экспрессию TGF- β и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) как на ранней, так и на поздней стадии РИПЛ; у пациентов, получающих амброксол, DLCO значительно не снижалась, в отличие от контрольной группы [94].

Памревлумаб – гуманизованное моноклональное антитело – ингибирует фактор роста соединительной ткани (*connective tissue growth factor* – CTGF, ключевой фактор ремоделирования и фиброза легочной ткани) и уже проходит клинические испытания для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), в эксперименте на мышах продемонстрировал способность смягчать РИПЛ за счет ослабления экспрессии цитокинов, факторов роста и генов ремоделирования матрикса, которые, вероятно, способствуют развитию пневмонита и фиброза [95].

Уникальные регенеративные и иммуномодуляторные свойства стволовых клеток исследуются также и при РИПЛ. Мезенхимальные стволовые клетки потенциально могут работать как радиопротекторы, так и использоваться для лечения лучевых поражений легких путем модуляции экспрессии провоспалительных и профибротических цитокинов, ингибирования фибробластов, защищая клетки от активных форм кислорода, восстанавливая поврежденные клетки и потенцируя регенерацию. Однако стволовые клетки также могут обладать проопухолевыми активностью, тропностью к пораженным тканям и потенцировать неопластические процессы, что может быть существенным препятствием к их применению [96].

Выводы. Радиационно-индуцированное поражение легких – это распространенное, тяжелое и в ряде случаев фатальное осложнение лучевой терапии, ведущее к снижению качества жизни онкологических больных. Повреждение нормальной ткани легкого остается главной проблемой выживаемости пациентов, а также ограничивает возможности современной лучевой терапии. Несмотря на технологические достижения и индивидуализированные варианты лечения, у трети пациентов возникают радиационно-индуцированные повреждения легких различной степени тяжести, а также существует риск развития радиационно-индуцированного рака. В связи с ростом онкологической заболеваемости происходит увеличение количества пациентов с РИПЛ.

Эпидемиологические исследования показывают, что РИПЛ недостаточно диагностируются. Диагностика РИПЛ затруднена, заболевание не имеет специфической клиники, которая нередко бывает замаскирована симптоматикой нежелательных явлений радиохимиотерапии. Рутинные лабораторные исследования не обладают диагностической и прогностической ценностью, а новые лабораторные маркеры пока недоступны в клинической практике. Визуализация изменений в легких также затруднена ввиду разнообразной лучевой картины, которую не всегда можно дифференцировать от прогрессирования опухоли или осложнений.

В настоящее время не существует клинических руководств по ведению пациентов с РИПЛ и лекарственных средств с высоким уровнем доказательств эффективности. Множество экзотических препаратов растительного происхождения демонстрируют эффективность в исследованиях из Азии. Большинство препаратов в настоящее время назначаются «офф-лейбл» или исследуются в небольших клинических исследованиях. Зачастую лекарственные средства не имеют четких границ показаний. К примеру, каптоприл может быть эффективен и как радиопротектор, и как митигатор, а также в качестве терапии отдаленных последствий облучения. Накоплен клинический опыт применения традиционных радиопротекторов, противовоспалительных препаратов и антиоксидантов. Определенный оптимизм внушают новейшие экспериментальные исследования препаратов, влияющих на тонкие механизмы радиационного поражения – моноклональные антитела, мезенхимальные стволовые клетки и другие сигнальные молекулы.

Сегодня радиационно-индуцированное поражение легких хорошо изучено в экспериментальных моделях и в клинических наблюдениях, но вместе с тем остаются вопросы диагностики, профилактики и лечения пациентов с РИПЛ, которые требуют проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Underwood, E.A. Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) and the Early Development of Radiology / E.A. Underwood // Proc. R. Soc. Med. – 1945. – Vol. 38, № 12. – P.697–706.
2. Progress in Radiotherapy // Hospital (Lond 1886). – 1903. – Vol. 33, № 855. – P.338–339.
3. Flockerzi, E. Even low doses of radiation lead to DNA damage accumulation in lung tissue according to the genetically-defined DNA repair capacity / E. Flockerzi, S. Schanz, C.E. Rube // Radiother Oncol. – 2014. – Vol. 111, № 2. – P.212–218.
4. Groover, T.A. Observations on the use of the copperfilter in the roentgen treatment of deep-seated malignancies / T.A. Groover, A.C. Christle, E.A. Merritt // South. Med. J. – 1922. – Vol. 15. – P.440–444.
5. Downs, E.E. Lung changes subsequent to irradiation in cancer of the breast / E.E. Downs // Am. J. Roentgenol. – 1936. – Vol. 36. – P.61–64.
6. Warren, S. Radiation reaction in the lung / S. Warren, J. Spencer // Am. J. Roentgenol. – 1940. – Vol. 43. – P.682–701.

7. МРНЦ – 50 лет: клинический радиологический сектор (прошлое и настоящее) / Б.А. Бердов [и др.] // Радиация и риск. – 2012. – Т. 21, № 3. – С.23–40.
[Berдов BA et al. MRNTS – 50 let: klinicheskiy radiologicheskiy sektor (proshloye i nastoyashcheye) [MRSC 50th anniversary. Clinical and radiological section (past and present)] / Radiatsiya i risk. 2012; 21(3):23–40.]
8. Clinical and Functional Assays of Radiosensitivity and Radiation-Induced Second Cancer / M. Habash [et al.] // Cancers (Basel). – 2017. – Vol. 9, № 11. – P.147.
9. The protective effect of amifostine on radiation-induced acute pulmonary toxicity: Detection by 99mTc-DTPA transalveolar clearances / C. Uzal [et al.] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2004. – Vol. 60, № 2. – P.564–569.
10. On the use of published radiobiological parameters and the evaluation of NTCP models regarding lung pneumonitis in clinical breast radiotherapy / P. Svolos [et al.] // Australas. Phys. Eng. Sci. Med. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P.69–81.
11. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer / A.R. Larici [et al.] // Radiographics. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P.771–789.
12. A case of radiation recall pneumonitis induced by erlotinib, which can be related to high plasma concentration / Y. Togashi [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P.924–925.
13. Radiation recall pneumonitis caused by erlotinib after palliative definitive radiotherapy / C. Onal [et al.] // Onkolog. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P.191–194.
14. Positron emission tomography demonstrates radiation-induced changes to nonirradiated lungs in lung cancer patients treated with radiation and chemotherapy / H.A. Hassaballa // Chest. – 2005. – Vol. 128, № 3. – P.1448–1452.
15. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer / Z. Kocak [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 62, № 3. – P.635–638.
16. Huang, K. IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Follow-up of patients after stereotactic radiation for lung cancer: a primer for the nonradiation oncologist / K. Huang, D.A. Palma // J. Thorac. Oncol. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P.412–419.
17. Anscher, M.S. The irreversibility of radiation-induced fibrosis: fact or folklore? / M.S. Anscher // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 34. – P.8551–8552.
18. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) / M.V. Graham [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 45, № 2. – P.323–329.
19. Наркевич, Б.Я. Радиационная безопасность в рентгенодиагностике и интервенционной радиологии / Б.Я. Наркевич, Б.И. Долгушин // Диагностическая интервенционная радиология. – 2009. – Т. 3, № 2. – С.67–76.
[Narkevich BY, Dolgushin BI Radiatsionnaya bezopasnost' v rentgenodiagnostike i interventsionnoy radiologii [Radiation safety in X-ray diagnostics and interventional radiology] Diagnosticheskaya interventsionnaya radiologiya [Diagnostic interventional radiology]. 2009;3(2):67-76.]
20. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features / K.J. Park [et al.] // Radiographics. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P.83–98.
21. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer [published correction appears in Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Apr 1;52(5):1458] [published correction appears in Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Sep 1;54(1):308] / D. Antonadou [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 51, № 4. – P.915–922.
22. Reckzeh, B. Severe lymphocytopenia and interstitial pneumonia in patients treated with paclitaxel and simultaneous radiotherapy for non-small-cell lung cancer / B. Reckzeh [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14, № 4. – P.1071–1076.
23. Radiation-Induced Lung Injury: assessment and management / A.N. Hanania [et al.] // Chest. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P.150–162.
24. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis / D.A. Palma [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 85, № 2. – P.444–450.
25. Trends in Radiation Therapy among Cancer Survivors in the United States, 2000–2030 / A.K. Bryant [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P.963–970.
26. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis / H. Sato [et al.] // J. Radiat. Res. – 2018. – Vol. 59, № 3. – P.298–302.
27. Vasiljevic, D. Occurrence of pneumonitis following radiotherapy of breast cancer – A prospective study / D. Vasiljevic [et al.] // Häufigkeit einer Pneumonitis nach Bestrahlung bei Brustkrebs – Eine prospektive Studie. Strahlenther Onkol. – 2018. – Vol. 194, № 6. – P.520–532.
28. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis / B. Wennberg [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. – Vol. 52, № 5. – P.1196–1206.
29. Using benchmarked lung radiation dose constraints to predict pneumonitis risk: Developing a nomogram for patients with mediastinal lymphoma / C.C. Pinnix [et al.] // Adv. Radiat. Oncol. – 2018. – Vol. 3, № 3. – P.372–381.
30. Даниленко, А.А. Ранние и поздние легочные осложнения лучевой терапии лимфомы Ходжкина / А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина // Пульмонология. – 2013. – Т. 6. – С.92–98.
[Danilenko AA, Shakhtarina SV. Ranniye i pozdnye legochnyye oslozhneniya luchevoy terapii limfomy Khodzhhkina [Early and late pulmonary complications of radiation therapy for Hodgkin lymphoma]. Pul'monologiya. [Pulmonology] 2013;(6):92-98.]
31. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management / A.N. Hanania [et al.] // Chest. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P.150–162.
32. Bledsoe, T.J. Radiation Pneumonitis / T.J. Bledsoe, S.K. Nath, R.H. Decker // Clin. Chest. Med. – 2017. – Vol. 38, № 2. – P.201–208.
33. New era of radiotherapy: An update in radiation-induced lung disease / M.F.K. Benveniste [et al.] // Clin. Rad. – 2013. – Vol. 68, № 6. – P.e275–e290.
34. Бардычев, М.С. Местные лучевые повреждения / М.С. Бардычев, А.Ф. Цыб. – М., 1985. – С.78.
[Bardychev MS, Tsyb AF. Mestnyye luchevye povrezhdeniya [Local radiation injuries]. 1985. P.78.]
35. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (дата обращения: 10.05.2020).
36. Jain, V. Radiation Pneumonitis: Old Problem, New Tricks / V. Jain, A.T. Berman // Cancers (Basel). – 2018. – Vol. 10, № 7. – P.222.
37. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system / P. Rubin [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Vol. 31. – P.1041–1042.
38. LENT SOMA Tables // Radiother. Oncol. – 1995. – Vol. 35. – P.17–60.
39. Abid, S.H. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury / S.H. Abid, V. Malhotra, M.C. Perry // Curr. Opin. Oncol. – 2001. – Vol. 13, № 4. – P.242–248.
40. Changes of cough reflex sensitivity induced by cancer radiotherapy of chest and neck regions / N. Javorkova

- [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57, suppl. 4. – P.157–163.
41. Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии / Н.В. Нуднов [и др.] // *Медицинская визуализация.* – 2016. – № 1. – С.39–46.
[Nudnov NV, et al. *Vozmozhnosti kachestvennoy otsenki luchevykh povrezhdeniy legkikh metodom komp'yuternoy tomografii* [Qualitative assessment of radiation injuries of the lungs by computed tomography] *Meditsinskaya vizualizatsiya* [Medical imaging] 2016;1:39-46.]
 42. Ghaye, B. Imaging after radiation therapy of thoracic tumors / B. Ghaye, M. Wanet, M. El Hajjam // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2016. – Vol. 97, № 10. – P.1037–1052.
 43. Результаты количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических пациентов, полученные с помощью новой методики анализа динамически выполненных РКТ-исследований органов грудной клетки / В.В. Леденев [и др.] // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2020. – Т. 101, № 1. – С.30–38.
[Ledenev VV, Nudnov NV, Sotnikov VM, Baryshnikova DV. *Rezultaty kolichestvennoy otsenki postluchevykh izmeneniy v legkikh u onkologicheskikh patsiyentov, poluchennyye s pomoshch'yu novoy metodiki analiza dinamicheskii vypolnennykh RKT – issledovaniy organov grudnoy kletki* [The results of quantitative evaluation of postradiation changes in lung cancer patients, which were obtained using a new procedure for analysis of dynamic X-ray computed tomography imaging of thoracic organs] *Vestnik rentgenologii i radiologii* [Journal of radiology and nuclear medicine]. 2020;101(1):30-38.]
 44. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer / L. Torre-Bouscoulet [et al.] // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P.72–82.
 45. Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer / K.L. Miller [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 56, № 3. – P.611–615.
 46. Time and dose-related changes in lung perfusion after definitive radiotherapy for NSCLC / K.P. Farr [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2018. – Vol. 126, № 2. – P.307–311.
 47. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation / C. Martín [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 13, № 4. – P.727–732.
 48. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management / A.N. Hanania [et al.] // *Chest.* – 2019. – Vol. 156, № 1. – P.150–162.
 49. Combing NLR, V20 and mean lung dose to predict radiation induced lung injury in patients with lung cancer treated with intensity modulated radiation therapy and chemotherapy / W.Y. Pan [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 46. – P.81387–81393.
 50. Kong, F.M. The use of blood biomarkers to predict radiation lung toxicity: a potential strategy to individualize thoracic radiation therapy / F.M. Kong, X Ao, L. Wang, T.S. Lawrence // *Cancer Control.* – 2008. – Vol. 15, № 2. – P.140–150.
 51. West, J.B. The beginnings of cardiac catheterization and the resulting impact on pulmonary medicine / J.B. West // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2017. – Vol. 313, № 4. – P.L651–L658.
 52. Serum toll-like receptors are potential biomarkers of radiation pneumonia in locally advanced NSCLC / F. Lan [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7, № 11. – P.8087–8095.
 53. Современные принципы обеспечения радиационной безопасности при использовании источников ионизирующего излучения в медицине. Часть 2. Радиационные риски и совершенствование системы радиационной защиты / Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, И.К. Романович [и др.] // *Радиационная гигиена.* – 2019. – Т. 12. – № 2. – С.6–24.
[Onischenko GG, Popova AY, Romanovich IK, et al. *Modern principles of the radiation protection from sources of ionizing radiation in medicine Part 2: radiation risks and development of the system of radiation protection* [Sovremennyye printsipy obespecheniya radiatsionnoy bezopasnosti pri ispol'zovanii istochnikov ioniziruyushchego izlucheniya v meditsine. Chast' 2. Radiatsionnyye riski i sovershenstvovaniye sistemy radiatsionnoy zashchity] *Radiatsionnaya Gygiena* [Radiation Hygiene]. 2019;12(2):6-24.]
 54. Fried, D.V. Imaging Radiation-Induced Normal Tissue Injury to Quantify Regional Dose Response / D.V. Fried, S.K. Das, L.B. Marks // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2017. – Vol. 27, № 4. – P.325–331.
 55. Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Influencing Radiation-Induced Lung Injury in Patients with Lung Cancer / S. Han, F. Gu, G. Lin [et al.] // *J. Cancer.* – 2015. – Vol. 6, № 11. – P.1172–1178.
 56. Radiobiological evaluation of simultaneously dose-escalated versus non-escalated intensity-modulated radiation therapy for patients with upper thoracic esophageal cancer / B.T. Huang, L.L. Wu, L.J. Guo [et al.] // *Onco. Targets Ther.* – 2017. – Vol. 10. – P.2209–2217.
 57. Clinical and Functional Assays of Radiosensitivity and Radiation-Induced Second Cancer / M. Habash, L.C. Bohorquez, E. Kyriakou [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2017. – Vol. 9, № 11. – P.147.
 58. Vogelius, I.R. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis / I.R. Vogelius, S.M. Bentzen // *Acta Oncol.* – 2012. – Vol. 51, № 8. – P.975–983.
 59. Inoue, T. Stereotactic body radiotherapy for Stage I lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease: special reference to survival and radiation-induced pneumonitis / T. Inoue, H. Shiomi, R.J. Oh // *J. Radiat. Res.* – 2015. – Vol. 56, № 4. – P.727–734.
 60. Diabetes mellitus and radiation induced lung injury after thoracic stereotactic body radiotherapy / N.S. Kalman, G.D. Hugo, R.N. Mahon [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2018. – Vol. 129, № 2. – P.270–276.
 61. Pneumocystis carinii infection sensitizes lung to radiation-induced injury after syngeneic marrow transplantation: role of CD4+ T cells / L. Bruckner, F. Gigliotti, T. Wright [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 6. – P.L1087–L1096.
 62. Lung irradiation increases mortality after influenza A virus challenge occurring late after exposure / C.M. Manning, C.J. Johnston, C.K. Reed [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 86, № 1. – P.128–135.
 63. Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Б.В. Петровский. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1974–1989. – Т. 21. – С.479.
[Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya [Big Medical Encyclopedia] / BV Petrovskiy. 3rd edition. Moscow, Sovetskaya entsiklopediya [Soviet Encyclopedia], 1974–1989. Vol. 21; 479.]
 64. Сычева, М.Г. Медикаментозные средства предотвращения и минимизации лучевых повреждений легких / М.Г. Сычева, Т.И. Грушина // *Пульмонология.* – 2013. – № 6. – С.85–91.
[Sycheva MG, Grushina TI. *Medikamentoznyye sredstva predotvrashcheniya i minimizatsii luchevykh povrezhdeniy legkikh* [Drug therapy to prevent and diminish radiation injury of the lungs] *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2013;(6):85-91.]
 65. Johnke, R.M. Radioprotective agents for radiation therapy: future trends. / R.M. Johnke, J.A. Sattler, R.R. Allison // *Future Oncol.* – 2014. – Vol. 10, № 15. – P.2345–2357.

66. Pharmacology of natural radioprotectors [published correction appears in Arch Pharm Res. 2019 Jun 17] [published correction appears in Arch Pharm Res. 2020 Feb;43(2):272-274] / G.I. Mun, S. Kim, E. Choi [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2018. – Vol. 41, № 11. – P.1033–1050.
67. Moulder, J.E. Pharmacological intervention to prevent or ameliorate chronic radiation injuries / J.E. Moulder // Semin. Radiat. Oncol. – 2003. – Vol. 13, № 1. – P.73–84.
68. Celecoxib enhances the radiosensitivity of HCT116 cells in a COX-2 independent manner by up-regulating BCCIP / X.T. Xu, W.T. Hu, J.Y. Zhou [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P.1088–1100.
69. Kwok, E. Corticosteroids and azathioprine do not prevent radiation-induced lung injury / E. Kwok, C.K. Chan // Can. Respir. J. – 1998. – Vol. 5, № 3. – P.211–214.
70. Steroid treatment increases the recurrence of radiation-induced organizing pneumonia after breast-conserving therapy / K. Otani, K. Nishiyama, Y. Ito [et al.] // Cancer Med. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P.947–953.
71. Effects of dexamethasone on late radiation injury following partial-body and local organ exposures / J.P. Geraci, M.S. Mariano, K.L. Jackson [et al.] // Radiat. Res. – 1992. – Vol. 129, № 1. – P.61–70.
72. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога / Н.Л. Семищева, Е.И. Карапетян, Т.А. Мальцева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С.137–142.
- [Semishcheva NL, Karapetyan YI, Mal'tseva TA, et al. Postluchevoy pnevmonit v praktike pul'monologa [Post-radiation pneumonitis in the practice of a pulmonologist] Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of physiology and respiration pathology] 2014;53:137-142.]
73. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy – a single-centre experience / C. Henkenberens, S. Janssen, M. Lavae-Mokhtari [et al.] // Radiat. Oncol. – 2016. – Vol. 11. – P.12.
74. Melatonin Alleviates Radiation-Induced Lung Injury via Regulation of miR-30e/NLRP3 Axis / X. Wu, H. Ji, Y. Wang [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2019. – Art. 4087298.
75. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management / P.R. Graves, F. Siddiqui, M.S. Anscher [et al.] // Semin. Radiat. Oncol. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P.201–207.
76. Zhao, W. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications / W. Zhao, M.E. Robbins // Curr. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P.130–143.
77. Simvastatin attenuates radiation-induced murine lung injury and dysregulated lung gene expression [published correction appears in Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2013 Oct;49(4):688] / B. Mathew, Y. Huang, J.R. Jacobson [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2011. – Vol. 44, № 3. – P.415–422.
78. The relation of radiation-induced pulmonary fibrosis with stress and the efficiency of antioxidant treatment: an experimental study / V. Kaya, R. Yazkan, M. Yildirim [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2014. – Vol. 20. – P.290–296.
79. Post-irradiation dietary vitamin E does not affect the development of radiation-induced lung damage in rats / E.M. Wiegman, M.M. van Gameren, H.H. Kampinga [et al.] // Radiother. Oncol. – 2004. – Vol. 72, № 1. – P.67–70.
80. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial / B. Ozturk, I. Egehan, S. Atavci [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 58, № 1. – P.213–219.
81. Daily Lisinopril vs Placebo for Prevention of Chemoradiation-Induced Pulmonary Distress in Patients With Lung Cancer (Alliance MC1221): A Pilot Double-Blind Randomized Trial / T.T. Sio, P.J. Atherton, L.D. Pederson [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2019. – Vol. 103, № 3. – P.686–696.
82. Targeting the Renin-angiotensin system combined with an antioxidant is highly effective in mitigating radiation-induced lung damage / J. Mahmood, S. Jelveh, A. Zaidi [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P.722–728.
83. High-throughput screening identifies two classes of antibiotics as radioprotectors: tetracyclines and fluoroquinolones / K. Kim, J.M. Pollard, A.J. Norris [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15, № 23. – P.7238–7245.
84. Clarithromycin Attenuates Radiation-Induced Lung Injury in Mice / S.J. Lee, C.O. Yi, R.W. Heo [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P.e0131671.
85. Azithromycin attenuates acute radiation-induced lung injury in mice / F. Tang, R. Li, J. Xue [et al.] // Oncol. Lett. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P.5211–5220.
86. Trichostatin A inhibits radiation-induced epithelial-to-mesenchymal transition in the alveolar epithelial cells / D. Nagarajan, L. Wang, W. Zhao [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 60. – P.101745–101759.
87. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (gefitinib) augments pneumonitis, but attenuates lung fibrosis in response to radiation injury in rats / K. Miyake, K. Tani, S. Kakiuchi [et al.] // J. Med. Invest. – 2012. – Vol. 59, № 1/2. – P.174–185.
88. Keratinocyte growth factor (KGF) gene therapy mediated by an attenuated form of Salmonella typhimurium ameliorates radiation induced pulmonary injury in rats / C.J. Liu, X.Q. Ha, J.J. Jiang [et al.] // J. Radiat. Res. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P.176–184.
89. Prevention of radiation-induced pneumonitis by recombinant adenovirus-mediated transferring of soluble TGF-beta type II receptor gene / Z. Haiping, K. Takayama, J. Uchino [et al.] // Cancer Gene Ther. – 2006. – Vol. 13, № 9. – P.864–872.
90. Protective effect of ulinastatin in patients with non-small cell lung cancer after radiation therapy: a randomized, placebo-controlled study / P. Bao, W. Zhao, Y. Li [et al.] // Med. Oncol. – 2015. – Vol. 32, № 1. – P.405.
91. Inhibition of the tumor necrosis factor-alpha pathway is radioprotective for the lung / M. Zhang, J. Qian, X. Xing [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P.1868–1876.
92. Pneumonitis resulting from radiation and immune checkpoint blockade illustrates characteristic clinical, radiologic and circulating biomarker features / J.D. Schoenfeld, M. Nishino, M. Severgnini [et al.] // J. Immunother. Cancer. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P.112.
93. Imatinib therapy reduces radiation-induced pulmonary mast cell influx and delays lung disease in the mouse / D.M. Thomas, J. Fox, C.K. Haston [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2010. – Vol. 86, № 6. – P.436–444.
94. The protective effects of ambroxol on radiation lung injury and influence on production of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha / D.H. Xia, L. Xi, C. Xv [et al.] // Med. Oncol. – 2010. – Vol. 27, № 3. – P.697–701.
95. Radiation-induced pulmonary gene expression changes are attenuated by the CTGF antibody Pamrevlumab / M.D. Sternlicht, U. Wirkner, S. Bickelhaupt [et al.] // Respir. Res. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P.14.
96. Xu, S. Concise Review: Therapeutic Potential of the Mesenchymal Stem Cell Derived Secretome and Extracellular Vesicles for Radiation-Induced Lung Injury: Progress and Hypotheses / S. Xu, C. Liu, H.L. Ji // Stem Cells Transl. Med. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P.344–354.

ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ЭЛЕКТРОННОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (обзор и анализ научных публикаций)

ШУБИН ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID: 0000-0003-2393-4685; канд. мед. наук, заслуженный врач РФ, зам. директора ГКУ «Центр внедрения изменений Минздрава Московской области», Россия, Московская область, 143408, Красногорск, ул. Карбышева, 4, тел. 8-905-500-35-30, e-mail: shubin-igor@mail.ru

МИШЛАНОВ ВИТАЛИЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0002-8428-6020; докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, секретарь группы «Электронная и мобильная медицина» Европейского респираторного общества, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел. 8-950-467-76-96, e-mail: permmed@hotmail.com

Реферат. Цель исследования – проведение обзора некоторых новых стратегий развития электронных информационных систем в сфере здравоохранения. **Материал и методы.** Проведен обзор научных публикаций, посвященных использованию новых технологий оказания первичной медицинской помощи в зарубежных странах и развитию электронной медицины в Российской Федерации. Подчеркивается прикладное значение электронной медицины в области удаленного наблюдения и реабилитации больных хроническими заболеваниями. **Результаты и их обсуждение.** Основными задачами программы реабилитации хронических пациентов являются профилактика повторных обострений, увеличение физической работоспособности и повышение качества жизни. Особое внимание уделяется пациентам, выписанных из стационара после обострения заболевания. Снижение экономических затрат реабилитационных программ достигается внедрением методик удаленного мониторинга, развитием программ дистанционного обучения пациентов. Наряду с различными техническими решениями контроля частоты сердечных сокращений, артериального давления, парциального давления кислорода и других показателей, наиболее эффективным является применение интерактивных опросников для оценки состояния здоровья, контрольных параметров течения конкретного заболевания и качества жизни больного. В России наиболее эффективным направлением развития электронной медицинской карты больного является разработка приложений в форме структурированных интерактивных опросников. Основные их отличия от зарубежных систем состоят в большом объеме информации, возможности предварительной ранней диагностики и составления клинических регистров больных для динамического наблюдения. Особое значение электронная медицина может иметь в связи с эпидемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. Большое количество пациентов, перенесших COVID-обусловленную внебольничную пневмонию, впоследствии могут страдать нарушениями дыхательной функции различной степени выраженности. Возможен рост интерстициальных легочных поражений. Задержка или отказ от проведения реабилитации этих пациентов грозит ростом количества граждан с развившейся стойкой утратой трудоспособности, снижением качества и продолжительности жизни. Ожидается рост потребности в реабилитации, диспансерном динамическом наблюдении и лечении этих пациентов. **Выводы.** Представленный анализ позволяет сформулировать текущие задачи, решение которых способно существенно повлиять на смертность больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Формирование клинических регистров больных и применение телемедицинских технологий являются назревшей необходимостью.

Ключевые слова: электронные информационные системы здравоохранения, телемедицина, реабилитация, пульмонология.

Для ссылки: Шубин, И.В. Основные элементы электронной информационной системы здравоохранения в Российской Федерации (обзор и анализ научных публикаций) / И.В. Шубин, В.Ю. Мишланов // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.74–80. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).74-80.

KEY ELEMENTS OF ELECTRONIC HEALTH INFORMATION SYSTEM IN THE RUSSIAN FEDERATION (review and analysis of research articles)

SHUBIN IGOR V., ORCID: 0000-0003-2393-4685; C. Med. Sci., Honored Doctor of the Russian Federation, deputy director of the Center for the Introduction of Changes of the Ministry of Health of the Moscow region, Russia, 143408, Moscow region, Krasnogorsk, Karbyshev str., 4, tel. 8-905-500-35-30, e-mail: shubin-igor@mail.ru

MISHLANOV VITALY YU., ORCID: 0000-0002-8428-6020; D. Med. Sci., professor, corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, secretary of the Electronic and Mobile Medicine Group of the European Respiratory Society, the Head of the Department of introduction internal medicine № 1 of Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26, tel. 8-950-467-76-96, e-mail: permmed@hotmail.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to review certain new strategies for the development of electronic health information systems. **Material and methods.** A review of research articles devoted to the application of modern technologies of primary medical care delivery in foreign countries and to the development of electronic medicine in the Russian Federation was conducted. The applied importance of e-medicine in the field of remote observation and rehabilitation of patients with chronic diseases is being emphasized. **Results and discussion.** The main objectives of the rehabilitation programme for chronic patients are to prevent relapses, to improve physical performance and quality of life. Special attention is given to patients discharged from hospital after an exacerbation of the disease. Reduction

of the economic costs of rehabilitation programmes is being achieved through the introduction of remote monitoring methods and through development of distance learning programmes for patients. Along with various technical solutions to control heart rate, blood pressure, partial oxygen pressure and other indicators, the most effective is the use of interactive questionnaires to assess the health status, to control parameters of the course of a particular disease and quality of life. In Russia, the most effective direction of electronic medical records development is the creation of applications designed as structured interactive questionnaires. Their main differences from foreign systems are a large amount of information, the possibility of preliminary early diagnosis and compilation of clinical registers of patients for the purpose of active observation. Electronic medicine may have special importance in connection with the epidemic of new corona virus infection COVID-19. A large number of patients who have suffered from COVID-related community acquired pneumonia may subsequently suffer from respiratory dysfunctions of varying severity. The growth of interstitial pulmonary lesions is possible. Delayed or refused rehabilitation of these patients threatens the growth of the number of citizens with developed persistent disability, reduced quality of life and life expectancy. The need for rehabilitation, dispensary dynamic monitoring and treatment of these patients is expected to grow. **Conclusion.** The presented analysis makes it possible to formulate current tasks, the solution of which may significantly affect the mortality of patients with chronic non-communicable diseases. Creation of clinical registers of patients and application of telemedical technologies are an urgent necessity.

Key words: electronic health information systems, telemedicine, rehabilitation, pulmonology.

For reference: Shubin IV, Mishlanov VYu. Key elements of electronic health information system in the Russian Federation (review and analysis of research articles). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 73-80.

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).73-80.

Актуальность. Перспективы совершенствования системы здравоохранения в Российской Федерации определены основными направлениями научно-технологического развития [1]. Задачами в области здравоохранения напрямую являются переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения; переход к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам и способам конструирования, создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта. Коротко основное направление развития медицины в нашей стране можно обозначить как развитие электронной медицины в единой структуре цифровой экономики.

Аналогичные задачи изменения структуры здравоохранения решаются в европейских и других странах. Вместе с тем пути решения общих вопросов, обусловленных стремительным развитием информационных технологий, часто расходятся, что приводит к появлению различных форм организации здравоохранения, требующих своевременного анализа. Настоящая статья представляет собой обзор некоторых новых стратегий развития медицины.

1. Новые технологии оказания первичной медицинской помощи на основе информационных технологий в зарубежных странах. Современный термин применения электронных технологий в западных странах звучит как «мобильное и электронное здравоохранение». В этом термине подчеркивается прикладное значение электронной медицины в области удаленного наблюдения и реабилитации больных тяжелыми хроническими заболеваниями. Основными задачами программы реабилитации хронических пациентов являются предупреждение повторных обострений, увеличение физической работоспособности и повышение качества жизни [2–7].

Для решения перечисленных задач основное внимание уделяется пациентам, выписанным из стационара после обострения заболевания, которые обычно должны активно наблюдаться и обучаться правилам самопомощи в течение 2–12 мес после

выписки из стационара. За этот период они должны адаптироваться к режиму лекарственной терапии; в совершенстве овладеть методами применения лекарственных препаратов, например, технике ингаляционной терапии или введения инсулина; применению кислородного концентратора или аппарата неинвазивной вентиляции легких; освоить комплекс упражнений физической реабилитации, направленный на увеличение физической работоспособности, и т.д. В реабилитационной программе принимает участие не только врач общей практики или врач-реабилитолог, но и специально обученный средний медицинский персонал по профилю заболевания, который обучает пациента специальным навыкам ежедневной реабилитации. Основной курс реабилитации может предусматривать 8–16 визитов врача и/или среднего медицинского персонала. Обучение проводится в амбулаторных условиях, как правило, на дому, поскольку тяжелые пациенты не могут посещать реабилитационные центры. Научные публикации показали эффективность таких программ, но отметили их высокую себестоимость. Причем соотношение эффективность/стоимость может существенно различаться в зависимости от объема программы, ее содержания и кратности проведения [2, 5, 8, 9, 10].

Снижение экономических затрат реабилитационных программ можно достичь с помощью внедрения методик удаленного наблюдения/мониторинга, развитием программ дистанционного обучения пациентов и контроля их навыков, применением средств введения лекарственных препаратов и приборов с дистанционным контролем [11–14].

В этом направлении в настоящее время отмечаются ограничения и перспективы, обусловленные тем, что так называемое самообучение больных не доказало своей эффективности по влиянию на продолжительность жизни и частоту обострений заболевания [6]. Среди проблем телекоммуникации и самостоятельных занятий в домашних условиях называют снижение контроля состояния больного, выполнения предписанных рекомендаций и оценки эффективности реабилитационной программы [10].

Наряду с различными сложными техническими решениями контроля частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации кислорода и др. наиболее эффективным является применение интерактивных опросников для оценки состояния здоровья, контрольных параметров течения конкретного заболевания и качества жизни больного [6–8]. В зарубежных странах развитие получили валидированные опросники по отдельным нозологическим формам, чаще с автоматическим расчетом суммы баллов по разработанным шкалам. Такие опросники апробируются на десятках тысяч больных и представлены в клинических рекомендациях. Основными задачами интерактивного анкетирования являются только осуществление контрольных функций или дополнительно функции корректировки программы лечения в зависимости от динамики наблюдаемых показателей здоровья.

Представленная высокоэффективная схема реабилитации больных, выписанных из стационаров, существенно отличается от схем с неопределенной схемой наблюдения хронических больных или системы здравоохранения, основанной только на обращаемости больных за медицинской помощью в случаях неотложных состояний.

2. Развитие электронной медицины в Российской Федерации. Основными успехами развития электронной медицины в Российской Федерации следует считать внедрение Единой информационной системы здравоохранения. Сегодня это еще не идеально настроенная система, совершенствование которой идет по пути унификации требований к электронной медицинской карте больного и совместимости протоколов электронных баз для свободного обмена информацией между различными медицинскими организациями и учреждениями здравоохранения [15, 17]. Такой путь развития электронной медицины является одним из самых трудных, экономически затратных и реализован, кроме Российской Федерации, еще в ограниченном списке стран, среди которых Канада и Австралия [18].

Преимущества электронной медицинской карты состоят в возможности в любой момент времени проанализировать медицинскую историю больного, что составляет важный раздел оценки его состояния в неотложных ситуациях. Многочисленные преимущества составляют раздел статистического учета в медицине. Основными недостатками являются дополнительное время врача на работу не только с известными бумажными формами документов, но и дополнительно с электронной медицинской картой больного. Нужно сказать, что включение компьютера и программы, время перехода из одного окна в другой и другие операции в некоторые моменты занимают значительное время. Но самый большой недостаток системы кроется в том, что основные данные состояния здоровья больного отражаются в форме неструктурированных текстов. К сожалению, некоторые научные коллективы информационных технологий делают ложный вывод о необходимости разработки программных решений извлечения информации из неструктурированных текстов [19].

Такие попытки не безрезультатны, но их низкая по меркам требований к точности медицинского диагноза эффективность пока не позволяет рассчитывать на успешное применение даже в видимой перспективе.

Более эффективным направлением развития электронной медицинской карты больного является разработка приложений в форме структурированных интерактивных опросников. По внутренней организации они в ограниченной части похожи на «западные» интерактивные «короткие» опросники для динамического наблюдения больных с установленными диагнозами, но отличаются по объему информации, «глубине» изучения анамнестических данных и возможности автоматического анализа. В совокупности эти отличия позволяют получить высокую эффективность на этапе предварительной формулировки синдромного диагноза при первичном обращении больного, осуществить выбор узкого специалиста, выписать из клинических рекомендаций план дополнительного обследования больного, собрать и проанализировать данные дополнительного инструментального и лабораторного обследования, а также автоматически заполнить регистры больных с острыми или хроническими заболеваниями.

Примером автоматического интерактивного опросника, имеющего сегодня 7 рабочих модулей, направленных на диагностику и динамическую оценку онкологических заболеваний, заболеваний органов дыхания, сердца и сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек, анемических состояний, заболеваний суставов и позвоночника, оценку состояния здоровья беременных, является «Электронная поликлиника» [20]. Программа разработана в 2011 г. В клинических испытаниях ее эффективности приняли участие около 3 000 пациентов. Опубликованы результаты оценки эффективности программы в отношении больных раком желудка, легкого, бронхообструктивными заболеваниями, пневмониями, воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Программа интегрирована в Единую информационную систему здравоохранения и апробирована на территории Пермского края. Создан регистр больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) Пермского края, включающий около 5 000 человек, что позволило существенно улучшить качество диагностики заболевания и лечение больных.

Основные отличия системы интерактивных опросников «Электронная поликлиника» от зарубежных автоматизированных комплексов состоят в значительном объеме воспринимаемой клинической информации, возможности предварительной ранней диагностики и составления клинических регистров больных для динамического наблюдения. В зарубежных аналогах, как правило, считается сумма баллов, идентичная или пропорциональная количеству положительных ответов на вопросы. В системе «Электронная поликлиника» применяется система значимости ответа на различные вопросы. Общее количество коэффициентов в системе «Электронная поликлиника» около 20 000, что в сотни и тысячи раз больше других интерактивных опросников. Система

отличается многомодульностью и многоуровневым принципом анализа данных. В среднем по различным нозологическим формам и синдромам система «Электронная поликлиника» имеет 85%-ную точность предварительной синдромной диагностики.

3. Сравнительный анализ и формирование электронной системы здравоохранения в Российской Федерации. Сопоставление принципов развития методов электронной медицины в Российской Федерации и в других странах показало, что на современном технологическом этапе представлены разные пути, которые могли бы эффективно дополнять друг друга. Неоспоримым преимуществом развития электронной медицины в Российской Федерации является последовательное внедрение единых требований к электронной медицинской карте больного. Недостатки заполнения электронной документации, видимо, легко устранимы путем подключения приложения в виде структурированного интерактивного опросника больного, например, путем внедрения системы интерактивных опросов «Электронная поликлиника». Эта же система позволяет решить проблему составления клинических регистров больных, что было продемонстрировано в ряде недавних публикаций [21–24].

Электронная медицинская карта больного может стать технологическим базисом развития системы реабилитации и динамического наблюдения больного, выписанного из стационара после обострения хронического или острого заболевания. Совместимые с электронной медицинской картой приложения создают условия по автоматическому заполнению электронных документов и позволяют сохранить конфиденциальность медицинских рекомендаций или данных о состоянии здоровья пациента. В том числе в качестве средства технического мониторинга состояния больного может быть использована система «Электронная поликлиника». Регулярное заполнение интерактивного опросника способно заменить посещения больного на дому с целью контроля эффективности проводимой реабилитации. Необходимо, чтобы другие технические решения контроля также были совместимы с Единой информационной системой здравоохранения.

Нужно признать, что зарубежная система динамического наблюдения предназначена не для всех пациентов, а только тех, кто перенес тяжелое обострение и вынужден лечиться в стационаре, эта система более эффективна в отношении предупреждения повторных обострений, увеличения продолжительности и качества жизни людей с хроническими заболеваниями. Введение такой системы без значительных экономических затрат на территории Российской Федерации возможно только путем использования электронных систем контроля

состояния больного, образовательных программ для повышения эффективности назначенного реабилитационного лечения, применения дистанционных тренингов, повышающих физическую работоспособность пациентов.

С целью реализации такой схемы развития электронной информационной системы здравоохранения в Российской Федерации следует рассмотреть несколько моделей организации медицинской помощи.

Первый модуль развивает программу первичной медицинской диагностики (рис. 1).

Второй модуль посвящен развитию программы амбулаторной реабилитации больных, выписанных из стационара (рис. 2).

Третий модуль демонстрирует развитие электронной медицины в реабилитации больных, выписанных из стационара (рис. 3).

Особое значение электронная медицина может иметь в связи с эпидемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 во всем мире и в Российской Федерации. Система здравоохранения может столкнуться с большим количеством пациентов, перенесших COVID-обусловленную внебольничную пневмонию, при условии получения двойных отрицательных результатов тестирования и отсутствии клинических проявлений инфекционного заболевания. Не исключено, что эти пациенты могут страдать нарушениями дыхательной функции различной степени выраженности, связанными с постпневмоническим пневмофиброзом. Кроме того, возможен рост интерстициальных легочных поражений. Задержка или отказ от проведения реабилитации и лечения этих пациентов могут грозить ростом количества граждан с развившейся стойкой утратой трудоспособности (присвоением группы инвалидности) [25], снижением качества и продолжительности жизни. Ожидается существенный рост потребности в реабилитации, диспансерном динамическом наблюдении и лечении этих пациентов. Применение телемедицинских технологий с внедрением удаленного мониторинга видится назревшей необходимостью пульмонологической практики. Основу такого мониторинга могли бы составить интерактивные опросники (анкеты) и электронная медицинская карта больного в Единой информационной системе здравоохранения, опыт применения которых в пульмонологии сегодня составляет основу целого ряда диссертационных исследований.

Выводы. Представленный анализ современного состояния проблемы развития электронной медицины в Российской Федерации и за рубежом позволяет сформулировать текущие задачи, решение которых способно существенно повлиять на смертность больных хроническими неинфекционными забо-

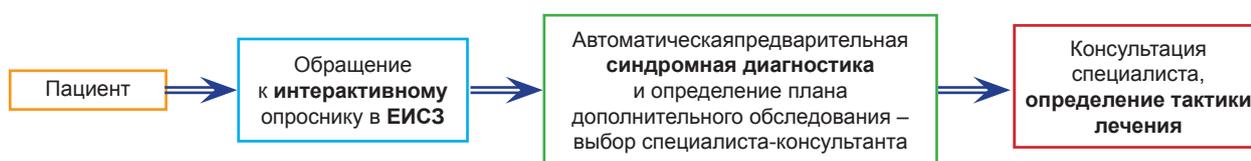


Рис. 1. Реализация ранней диагностики заболеваний

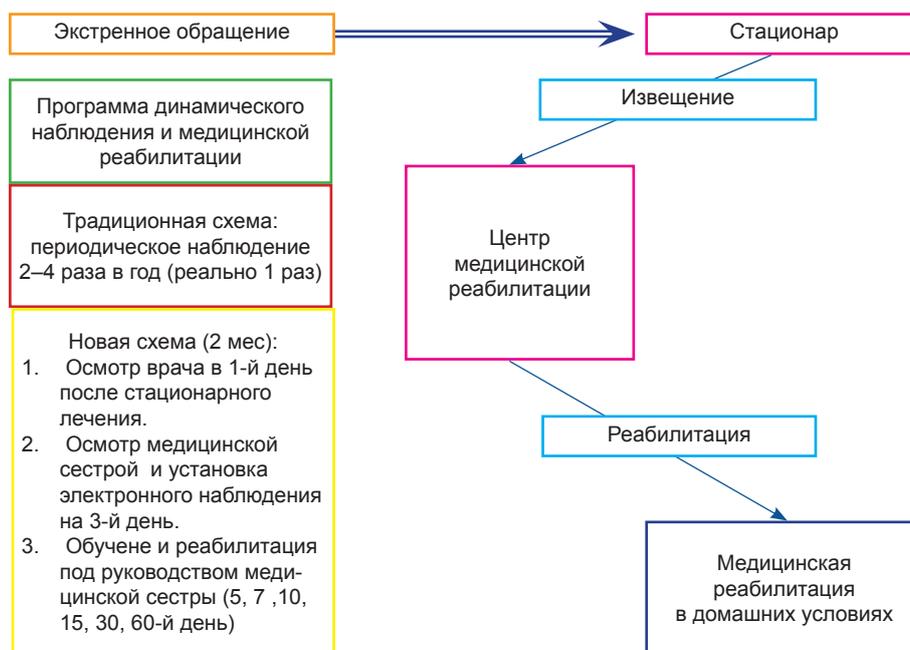


Рис. 2. Схема динамического наблюдения после выписки из стационара



Рис. 3. Реализация электронного динамического наблюдения (мониторинга)

леваниями. Эти выводы включают продолжение совершенствования унифицированных требований к электронной медицинской карте пациента в региональной или федеральной Единой информационной системе здравоохранения путем интеграции приложений в форме интерактивных структурированных опросников, позволяющих автоматизировать процесс заполнения медицинских документов и сформировать клинические регистры больных.

С научной точки зрения остаются нерешенными вопросы оказания помощи больным с коморбидными состояниями, что, как известно, является распространенным явлением среди больных ХОБЛ, особенно в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [26–29]. Тем не менее активная персональная (адресная) работа с каждым из таких пациентов и автоматическое составление клинических электронных регистров больных позволяет надеяться, что скорость обработки больших массивов клинического материала позволят достичь успеха и в этом направлении.

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 получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Доступно 17.03.2019. – URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/41449/page/2>
2. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation / M.A. Spruit, S.J. Singh, Ch. Garvey [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 188, Iss. 8. – P.e13–e64.
3. Telerehabilitation: Review of the State-of-the-Art and Areas of application / A. Peretti, F. Amenta, S.Kh. Tayebati [et al.] // JMIR Rehabil Assist Technol. – 2017. –Vol. 4 (2). – P.e7.
4. Continuous remote monitoring of COPD patients—justification and explanation of the requirements and a survey of the available technologies / I. Tomasic, N. Tomasic, R. Trobec [et al.] // Medical & Biological Engineering & Computing. – 2018. –Vol. 56. – P.547–569.
5. Damhus, Ch.S. Barriers and enablers of COPD tele-rehabilitation – a frontline staff perspective / Ch.S. Damhus, Ch. Emme, H. Hansen // International Journal of COPD. – 2018. – Vol. 13. – P.2473–2482.
6. COPD-2019 Report. Available on 19.03.2019. – URL: <https://goldcopd.org/>: 62–65.
7. Scope and new horizons for implementation of m-Health/e-Health services in pulmonology in 2019 / V. Mishlanov, A. Chuchalin, V. Chereshevnev [et al.] // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2019. – Vol. 89. – P.1112.

8. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease – a prospective, observational study / C. Sharp, M. McCabe, M.J. Hussain [et al.] // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70 (suppl 3). – P.A1–A254, S99.
9. Simulation-Based Estimates of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in France / K. Atsou, P. Crequit, Ch. Chouaid, G. Hejblum // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (6). – P.e0156514.
10. *Bairapareddy, K.Ch.* Telerehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients – an underrecognized management in tertiary care / K.Ch. Bairapareddy, B. Chandrasekaran, U. Agarwal // *J. Palliat. Care*. – 2018. – Vol. 24. – P.529–533.
11. Effectiveness of home maintenance telerehabilitation on COPD exacerbations / G. Kaltsakas, A.L. Papaioannou, M. Vasilopoulou [et al.] // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70 (suppl 3). – P.A1–A254, S98.
12. *Rodriguez, A.* Telerehabilitation Must Involve Staff, Study Finds *AJMC*® in the Press / A. Rodriguez. – 2019. – Available on 19.03.2019. – URL: <https://www.ajmc.com/newsroom/implementing-effective-copd-telerehabilitation-must-involve-staff-study-finds>
13. Is Telerehabilitation a Safe and Viable Option for Patients with COPD? / M. Paneron, F. Colombo, A. Papalia [et al.] // *A Feasibility Study COPD*. – 2015. – Vol. 12 (2). – P.217–225.
14. Telerehabilitation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A randomised controlled trial / L.L. Tsai, R. McNamara, Ch. Moddel, [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2016. – № 48. – P.A2065.
15. *Белышев, Д.В.* Изменение функциональных требований к МИС в процессе перестройки систем здравоохранения / Д.В. Белышев, Я.И. Гулиев, А.Е. Михеев // *Врач и информационные технологии*. – 2017. – № 4. – С.6–25.
16. Биоэтика, искусственный интеллект и медицинская диагностика / А.Г. Чучалин, В.А. Черешнев, В.Ю. Мишланов [и др.]. – Пермь: Пермский гос. мед. университет им. акад. Е.А. Вагнера, 2019. – 205 с.
17. Bioethics, artificial intelligence and medical diagnosis / A.G. Chuchalin, V.A. Chereshevnev, V.Ju. Mishlanov [et al.]; trans. by V. Alekseev. – Perm: E.A. Vagner PSMU, 2019. – 184 p.
18. e-Health in Canada – Electronic Health Record – Canadian Government eHealth. Available on 19.03.2019. – URL: <https://www.itworldcanada.com/article/e-health-in-canada-electronic-health-record-canadian-government-ehealth/1286>
19. Перспективные направления исследований в области клинического моделирования, управления и принятия решений / А.Н. Виноградов, Я.И. Гулиев, Е.П. Куршев, В.Л. Малых // *Врач и информационные технологии*. – 2014. – № 5. – С.47–59.
20. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» № 2012614202, дата регистрации 12.05.12 / Я.В. Мишланов, В.Ю. Мишланов, И.В. Мишланова, С.Л. Мишланова.
21. Анализ электронного клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью легких: эффективность динамического наблюдения и различных программ лечения / В.Ю. Мишланов, И.В. Шубин, К.Н. Беккер [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 1. – С.78–83.
22. Новые технологии в реабилитации больных респираторными заболеваниями. Телемониторинг и телереабилитация / В.Ю. Мишланов, А.Г. Чучалин, В.А. Черешнев [и др.] // *Практическая пульмонология*. – 2019. – № 3. – С.28–31.
23. Интерактивный опрос с помощью автоматизированной системы «Электронная поликлиника» при консультировании в удаленном доступе / А.В. Каткова, И.В. Шубин, В.Ю. Мишланов [и др.] // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки*. – 2019. – № 9. – С.125–131.
24. Новые технологии в медицине. Телемониторинг и телереабилитация / В.Ю. Мишланов, А.Г. Чучалин, В.А. Черешнев [и др.] // *Современный мир, актуальные вопросы биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины «Biomed-inn-2019»: сборник материалов Международного Евро-Азиатского конгресса / под ред. проф. И.П. Корюкиной, проф. Ю.В. Каракуловой, проф. В.Ю. Мишланова, проф. Е.Г. Фурмана*. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. – С.117–125.
25. Медико-социальная и военно-врачебная экспертиза в пульмонологии и фтизиатрии: клинические рекомендации / И.В. Шубин, А.С. Белевский, А.Г. Чучалин [и др.]. – М.: РРО, 2018. – 45 с.
26. *Мишланов, В.Ю.* Медикаментозная терапия хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике / В.Ю. Мишланов, К.Н. Беккер // *Практическая пульмонология*. – 2018. – № 4. – С.10–13.
27. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / К.Н. Беккер, В.Ю. Мишланов, А.В. Каткова [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. – 2019. – Т. 12, № 1. – С.24–30.
28. *Мишланов, В.Ю.* Клинико-гомеостатические и терапевтические аспекты у больных воспалительными заболеваниями системы дыхания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Виталий Юрьевич Мишланов [Перм. гос. мед. акад.]. – Пермь, 2002. – 43 с.
29. *Тувев, А.В.* Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / А.В. Тувев, В.Ю. Мишланов. – Пермь, 2008. – 184 с. – URL: <http://disus.ru/dissertatsii/421259-1-av-tuev-mishlanov-hronicheskie-bronhoobstruktivnie-zabolevaniya-serdechno-sosudistaya-sistema-perm-2008-udk-61624-02-616233.php>

REFERENCES

1. Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 01/12/2016 goda № 642 «O Strategii nauchno-tehnologicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii [Decree of the President of the Russian Federation dated 01/12/2016, No 642 “On the Strategy for Scientific and Technological Development of the Russian Federation]. 2019; <http://kremlin.ru/acts/bank/41449/page/2>.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey Ch, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 88 (8): e13–e64.
3. Peretti A, Amenta F, Tayebati SKh, Nittari G, Mahdi SS. Telerehabilitation: Review of the State-of-the-Art and Areas of application. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2017; 4 (2): e7. doi: 10.2196/rehab.7511.
4. Tomasic I, Tomasic N, Trobec R, Krpan M, Kelava T. Continuous remote monitoring of COPD patients—justification and explanation of the requirements and a survey of the available technologies. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2018; 56: 547–569.
5. Damhus ChS, Emme Ch, Hansen H. Barriers and enablers of COPD telerehabilitation – a frontline staff perspective. *International Journal of COPD*. 2018; 13: 2473–2482.
6. COPD 2019 Report. Available on 19/03/2019. <https://goldcopd.org/>: 62–65.

7. Mishlanov V, Chuchalin A, Chereshnev V, Poberezhets V, Vitacca M, Nevzorova V, Aisanov Z, Vizel A, Shubin I, Nikitin A, Zulkarneev R, Khovaeva Y. Scope and new horizons for implementation of m-Health/e-Health services in pulmonology in 2019. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2019; 89: 1112.
8. Sharp C, McCabe M, Hussain MJ, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease – a prospective, observational study. *Thorax*. 2015; 70 (3): A1–A254, S99.
9. Atsou K, Crequit P, Chouaid Ch, Hejblum G. Simulation-Based Estimates of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in France. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0156514.
10. Bairapareddy KCh, Chandrasekaran B, Agarwal U. Telerehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients – an underrecognized management in tertiary care. *J Palliat Care*. 2018; 24: 529-533.
11. Kaltsakas G, Papaioannou AL, Vasilopoulou M, et al. Effectiveness of home maintenance telerehabilitation on COPD exacerbations. *Thorax*. 2015; 70 (3): A1–A254, S98.
12. Rodriguez A. Telerehabilitation Must Involve Staff, Study Finds AJMC® in the Press, March 15, 2019. Available on 19/03/2019. <https://www.ajmc.com/newsroom/implementing-effective-copd-telerehabilitation-must-involve-staff-study-finds>.
13. Paneroni M, Colombo F, Papalia A, Colitta A, Borghi G, Saleri M, Cabiaglia A, Azzalini E, Vitacca M. Is Telerehabilitation a Safe and Viable Option for Patients with COPD? A Feasibility Study. *COPD*. 2015; 12 (2): 217-225.
14. Tsai LL, McNamara R, Moddel Ch, McKenzie D, Alison J, McKeough Z. Telerehabilitation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2016; 48: PA2065.
15. Belyshev DV, Guliev YaI, Miheev AE. Izmenenie funktsional'nyh trebovanij k MIS v processe perestrojki sistem zdravoohraneniya [Changing the functional requirements for IAs in the process of restructuring health systems]. *Vrach i informacionnye tekhnologii [Doctor and Information Technology]*. 2017; 4: 6-25.
16. Chuchalin AG, Chereshnev VA, Mishlanov VYu, Mishlanov YaV, Nikitin AE, Shubin IV. Bioetika, iskusstvennyj intellekt i medicinskaya diagnostika [Bioethics, Artificial Intelligence and Medical Diagnostics]. Perm' [Perm]. 2019; 205 p.
17. Chuchalin AG, Chereshnev VA, Mishlanov VJu, Mishlanov YaV, Nikitin AE, Shubin IV. Bioethics, artificial intelligence and medical diagnosis. Perm: PSMU. 2019; 184 p.
18. e-Health in Canada – Electronic Health Record – Canadian Government eHealth. Available on 19/03/2019. <https://www.itworldcanada.com/article/e-health-in-canada-electronic-health-record-canadian-government-ehealth/1286>.
19. Vinogradov AN, Guliev YaI, Kurshev EP, Malyh VL. Perspektivnye napravleniya issledovanij v oblasti klinicheskogo modelirovaniya, upravleniya i prinyatiya reshenij [Promising areas of research in the field of clinical modeling, management and decision making]. *Vrach i informacionnye tekhnologii [Doctor and Information Technology]*. 2014; 5: 47-59.
20. Mishlanov YaV, Mishlanov VYu, Mishlanova IV, Mishlanova SL. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM «Elektronnaya poliklinika» №2012614202 [Certificate of state registration of the computer program «Electronic Clinic» № 2012614202]. 12/05/12.
21. Mishlanov VYu, Shubin IV, Bekker KN, Katkova AV, Koshurnikova EP. Analiz elektronnogo klinicheskogo registra bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih: effektivnost' dinamicheskogo nablyudeniya i razlichnyh programm lecheniya [Analysis of the electronic clinical register of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effectiveness of dynamic monitoring and various treatment programs]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]*. 2019; 91 (1): 78-83.
22. Mishlanov VYu, Chuchalin AG, Chereshnev VA, Shubin IV, Nikitin AE. Novye tekhnologii v reabilitacii bol'nyh respiratornymi zabolevaniyami; Telemonitoring i telereabilitaciya [New technologies in the rehabilitation of patients with respiratory diseases; Telemonitoring and telerehabilitation]. *Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]*. 2019; 3: 28-31.
23. Katkova AV, Shubin IV, Mishlanov VYu, Koryagina NA, Syromyatnikova LI, Nikitin AE. Interaktivnyj opros s pomoshch'yu avtomatizirovannoj sistemy «Elektronnaya poliklinika» pri konsul'tirovanii v udalennom dostupe [Interactive survey using the automated system «Electronic Clinic» when consulting in remote access]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki; Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki [Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice; Series: Natural and Technical Sciences]*. 2019; 9: 125-131.
24. Mishlanov VYu, Chuchalin AG, Chereshnev VA, Shubin IV, Nikitin AE. Novye tekhnologii v medicine; Telemonitoring i telereabilitaciya [New technologies in medicine; Telemonitoring and telerehabilitation]. *Sovremennyj mir, aktual'nye voprosy bioetiki, molekulyarnoj i personalizirovannoj mediciny: sbornik materialov mezhdunarodnogo evro-aziatskogo kongressa po voprosam bioetiki, molekulyarnoj i personalizirovannoj mediciny «Biomed-inn-2019» [The modern world, current issues of bioethics, molecular and personalized medicine: a collection of materials of the International Euro-Asian Congress on bioethics, molecular and personalized medicine «Biomed-inn-2019»]*. Perm': Permskiy natsional'nyy issledovatel'skiy politekhnicheskij universitet [Perm: Perm National Research Polytechnic University]. 2019; 117-125.
25. Shubin IV, Belevskij AS, Chuchalin AG, Avdeev SN, Mishlanov VYu, Zajcev AA, Romanov VV, Stepanyan IE, Leckaya OA, Kosheleva OV, Suin PA, Tatevosov VR. Klinicheskie rekomendacii «Mediko-social'naya i voennovrachebnaya ekspertiza v pul'monologii i ftiziatrii» [Clinical recommendations «Medical-social and military-medical examination in pulmonology and phthisiology»]. Moskva: RRO [Moscow: RRO]. 2018; 45 p.
26. Mishlanov VYu, Bekker KN. Medikamentoznaya terapiya hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih v real'noj klinicheskoy praktike [Drug therapy of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice]. *Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]*. 2018; 4: 10-13.
27. Bekker KN, Mishlanov VYu, Katkova AV, Koshurnikova EP, Syromyatnikova LI. Rasprostranennost' serdechno-sosudistoj patologii u bol'nyh s razlichnymi fenotipami hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [The prevalence of cardiovascular disease in patients with various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of modern clinical medicine]*. 2019; 12 (1): 24-30.
28. Mishlanov VYu. Kliniko-gomeosticheskie i terapevticheskie aspekty u bol'nyh vospalitel'nymi zabolevaniyami sistemy dyhaniya [Clinical homeostatic and therapeutic aspects in patients with inflammatory diseases of the respiratory system]. Perm'. 2002; 44 p.
29. Tuev AV, Mishlanov VYu. Hronicheskie bronhoobstruktivnye zabolevaniya i serdechno-sosudistaya sistema [Chronic bronchial obstructive diseases and the cardiovascular system]. Perm' [Perm]. 2008; 184 p. <http://disus.ru/dissertatsii/421259-1-av-tuev-mishlanov-hronicheskie-bronhoobstruktivnie-zabolevaniya-serdechno-sosudistaya-sistema-perm-2008-udk-61624-02-616233.php>

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ В УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ

КРАСИЛЬНИКОВ ДМИТРИЙ МИХАЙЛОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,

Россия, 420012, Казань, ул. Бутлеров, 49, e-mail: dmkras131@gmail.com

МИРГАСИМОВА ДЖАУХАРИЯ МИРХАТИМОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлеров, 49, e-mail: d.mirgasimova@yandex.ru

АБДУЛЪЯНОВ АЙДАР ВАСЫЛОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлеров, 49, e-mail: aabdulianov@mail.ru

ЗЕФИРОВ РУСЛАН АНДРЕЕВИЧ, канд. мед. наук, зав. отделением хирургии № 1 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138, e-mail: abdominalsurgery@mail.ru

ЗАХАРОВА АННА ВИКТОРОВНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлеров, 49, e-mail: zahanna83@yandex.ru

СЕМЕНОВА ИРИНА ИВАНОВНА, аспирант кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлеров, 49, e-mail: irena.1981@mail.ru

Реферат. Цель исследования – на основании ретроспективного изучения непосредственных результатов операций у пациентов при распространенных urgentных заболеваниях органов брюшной полости определить причины, способствующие формированию неудовлетворительных результатов лечения, и меры их профилактики.

Материал и методы. Проанализированы результаты оперативных вмешательств 5 539 пациентов с острым аппендицитом, острым холециститом, ущемленной грыжей, острой кишечной непроходимостью, которым были выполнены в клинике хирургических болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России на базе отделений абдоминальной хирургии, колопроктологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ за период с 2013 по 2019 г. **Результаты и их обсуждение.** Ранние послеоперационные осложнения у пациентов с острым аппендицитом возникли в 17,1% наблюдениях с летальностью 0,08%, у пациентов с острым холециститом – в 18,0% случаев с летальностью 1,7%, у оперированных по поводу ущемленной грыжи – у 23,8% пациентов с летальностью 3,2%, у оперированных по поводу острой кишечной непроходимости – в 29,2% наблюдений с летальностью 12,6%. Были установлены причины, способствующие развитию ранних послеоперационных осложнений, определены меры по их предотвращению. **Выводы.** Своевременное обращение пациентов за медицинской помощью и полноценная диагностика в приемно-диагностическом отделении имеют определяющее значение в исходах оперативного вмешательства у пациентов в urgentной хирургии.

Ключевые слова: ранние послеоперационные абдоминальные осложнения, причины осложнений, профилактика осложнений.

Для ссылки: Причины развития неудовлетворительных результатов в urgentной хирургии / Д.М. Красильников, Д.М. Миргасимова, А.В. Абдульянов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С. 81–85. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).81-85.

CAUSES OF UNFAVORABLE OUTCOMES IN EMERGENCY SURGERY

KRASILNIKOV DMITRIY M., D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of surgical diseases of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: dmkras131@gmail.com

MIRGASIMOVA DZHAUKHARIYA M., C. Med. Sci., associate professor of the Department of surgical diseases of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: d.mirgasimova@yandex.ru

ABDULYANOV AIDAR V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of surgical diseases of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: aabdulianov@mail.ru

ZEFIROV RUSLAN A., C. Med. Sci., the Head of the Department of surgery № 1 of Republican Clinical Hospital, Russia, 420064, Kazan, Orenburgskiy highway, 138, e-mail: abdominalsurgery@mail.ru

ZAKHAROVA ANNA V., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of surgical diseases of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: zahanna83@yandex.ru

SEMENOVA IRINA I., graduate student of the Department of surgical diseases of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: irena.1981@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to determine the causes contributing to unfavorable treatment outcomes and to define preventive measures based on a retrospective study of direct outcomes of surgeries in patients with common abdominal organ diseases. **Material and methods.** The outcomes of surgical interventions performed in the clinic of surgical diseases of Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia at the departments of

abdominal surgery and coloproctology at Republic clinical hospital of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan for the period from 2013 to 2019 on 5 539 patients with acute appendicitis, acute cholecystitis, pinched hernia, and acute intestinal obstruction were analyzed. **Results and discussion.** Early post-surgical complications in patients with acute appendicitis occurred in 17,1% of cases with 0,08% mortality, in 18,0% of cases with acute cholecystitis with 1,7% mortality, in 23,8% of patients with a pinched hernia with 3,2% mortality, and in 29,2% of cases of acute intestinal obstruction with 12,6% mortality. The reasons contributing to the development of early post-surgical complications were identified and the measures to prevent them were defined. **Conclusion.** Timely appeal for medical care by the patients and full-scale diagnostics performed at the admission department are of crucial importance for the outcome of the surgical intervention in emergency surgery.

Key words: early postoperative abdominal complications, causes of complications, prevention of complications.

For reference: Krasilnikov DM, Mirgasimova DM, Abdullianov AV, Zefirov RA, Zakharova AV, Semenova II. Causes of unfavorable outcomes in emergency surgery. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 81-85.

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).81-85.

Введение. Несмотря на значительные достижения в разработке новых методов диагностики, лечения, их технической реализации, национальных клинических рекомендаций, результаты хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости у части пациентов, особенно в старшей возрастной категории, остаются неудовлетворительными [1–6]. В связи с этим возникает необходимость поиска и внедрения более совершенных программ профилактики и комплексного лечения ранних послеоперационных абдоминальных осложнений (РПАО) [1, 2, 7–9].

Цель работы – на основании изучения непосредственных результатов операций у пациентов при наиболее распространенных неотложных заболеваниях органов брюшной полости установить причины, способствующие развитию неудовлетворительных результатов лечения и определить меры по их устранению.

Материал и методы. С этой целью нами проведены исследования по оценке результатов оперативных вмешательств 5 539 пациентов с острым аппендицитом, острым холециститом, ущемленной грыжей, острой кишечной непроходимостью, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней с 2013 по 2019 г.

Результаты и их обсуждение. По поводу острого аппендицита в клинике оперировано 2 493 (45,0%) пациента; РПАО возникли в 427 (17,1%) наблюдениях, 2 (0,08%) случая летального исхода. При детальном анализе результатов хирургического лечения установлено, что основными причинами развития осложнений явились запоздалое обращение за квалифицированной помощью в хирургическую клинику 586 (23,5%) пациентов, нетипичное расположение червеобразного отростка у 253 (10,1%), неполноценный сбор анамнеза заболевания и непринятие во внимание полученных данных клинко-объективных исследований у 92 (3,7%), необычное течение заболевания у пожилых пациентов, тем более при имеющейся сопутствующей патологии, в 77 (3,1%) наблюдениях и у 37 (1,5%) беременных, непроведение постоянного наблюдения за 52 (2,1%) пациентами, неудовлетворительная санация и неадекватное дренирование брюшной полости в 35 (1,4%) случаях. К наиболее тяжелым последствиям приводит неправильная трактовка анамнестических данных и результатов объективного исследования, что способствует гипердиагностике острого аппен-

дицита, ненужного выполнения операции по поводу острого «катарального» аппендицита, запоздалому выполнению повторного вмешательства. При этом во время первичного осмотра часто не принимается во внимание наличие в клинической картине симптомов основного заболевания, симулирующего в какой-то степени острый аппендицит. Так, в клинике аппендэктомия была произведена пациенту, у которого через 5 сут при релапаротомии установлена острая тонкокишечная непроходимость, вызванная образованием «двустволки» подвздошной кишки, отступа 15 см от слепой кишки (рис. 1).

После выполнения резекции части подвздошной кишки был сформирован илеотрансверзоанастомоз. В другом наблюдении после аппендэктомии также по поводу катарального аппендицита в результате нагноения раны сформировалась послеоперационная вентральная грыжа, по причине которой дважды выполнялось грыжесечение с использованием сетчатого имплантата. Ввиду постоянных жалоб, связанных с непроходимым болевым синдромом, пациентке произведена рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки, был выявлен большой дивертикул двенадцатиперстной кишки, что и по-

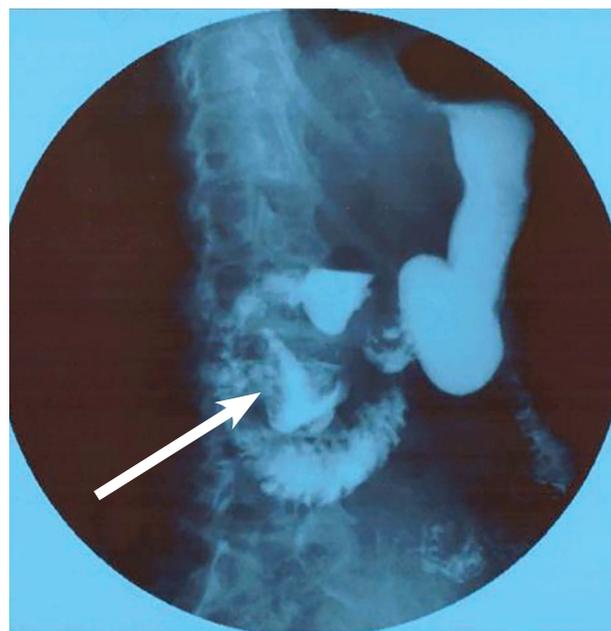


Рис. 1. Рентгенограмма желудка и двенадцатиперстной кишки. Определяется большой дивертикул нисходящей части двенадцатиперстной кишки

служило причиной ошибочного выполнения аппендэктомии (рис. 2). В случаях недостаточной санации и дренирования брюшной полости практически у всех пациентов сформировались абсцессы брюшной полости, что являлось показанием к чрескожному дренированию гнойных полостей.

По поводу острого холецистита оперировано 2 265 (40,9%) пациентов, из них 708 (31,3%) поступили в клинику позже 24 ч с момента заболевания, что приводило к частой деструкции желчного пузыря, развитию местного, порой не отграниченного перитонита. Согласно проведенному анализу причинами неудовлетворительных результатов операций также явились необоснованная задержка в выполнении операции, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста при холедохолитиазе и обтурационной желтухи (609; 26,9%), настойчивое выполнение лапароскопической холецистэктомии, особенно при деструктивном холецистите и несвоевременном переходе на лапаротомию (315; 13,9%). Ранние послеоперационные осложнения наблюдались у 408 (18,0%) пациентов, летальный исход был в 38 (1,7%) случаях.

У 504 (9,1%) пациентов, поступивших с ущемленными грыжами, запоздалое поступление за медицинской помощью в хирургический стационар было отмечено в 207 (41,1%) наблюдениях, что привело к некрозу ущемленного органа (рис. 3).

Поздняя операция, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, была произведена в 76 (15,1%) случаях, выбор неоптимального варианта или масштаба операции установлен у 68 (13,5%) пациентов. Невыполнение разработанного в клинике алгоритма ведения раннего послеоперационного периода: недостаточный объем интенсивной терапии проведен у 64 (12,7%) оперированных, непроведение всех видов стимуляции кишечника и ненадлежащий контроль за состоянием функции паренхиматозных органов – у 73 (14,5%). Ранние послеоперационные осложнения возникли у 120 (23,8%) пациентов, умерло 16 (3,2%) пациентов.

По поводу острой кишечной непроходимости оперировано 277 (5,0%) пациентов, из них позднее обращение в стационар установлено у 65 (23,5%). Основные недочеты состояли в невыполнении

разработанной в клинике программы ранней диагностики у 95 (34,3%) пациентов. Так, в одном из наблюдений пациентка на протяжении 2 лет регулярно обращалась в терапевтическую клинику с периодическими болями в животе и рвоту 1–2 раза в неделю, потерю в весе до 15 кг. При поступлении в хирургический стационар была срочно выполнена рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта, при проведении которой установлено наличие высокой тонкокишечной непроходимости (рис. 4). На операции выявлена аденокарцинома тощей кишки, практически полностью циркулярно перекрывающая просвет кишки (рис. 5).

В другом наблюдении поздняя диагностика была обусловлена неправильной трактовкой клинико-объективных данных и результатов рентгенологических исследований в связи с редкой формой кишечной непроходимости. Во время проведения операции установлена желчнокаменная кишечная непроходимость, при этом удалось низвести крупный конкремент в толстую кишку, избежав при этом вскрытия просвета тонкой кишки (рис. 6, 7).

Дальнейший анализ результатов диагностики и оперативного лечения в данной группе показал, что недостаточная предоперационная подготовка была проведена у 39 (14,1%) пациентов, поздняя операция – у 32 (11,5%), выбор неоптимального варианта операции осуществлен у 26 (9,4%) пациентов, неэффективная интенсивная терапия в послеоперационном периоде и несвоевременное установление формирующегося РПАО – у 23 (8,3%). Все это способствовало неблагоприятному течению раннего послеоперационного периода у 81 (29,2%) пациента, развитию летального исхода в 35 (12,6%) случаях.

Выводы. Своевременное поступление пациентов в медицинское учреждение и проведение совершенной программы диагностики в приемно-диагностическом отделении (ПДО) имеют определяющее значение в исходах оперативного вмешательства у пациентов. Необходимо строго соблюдать существующие клинические рекомендации и осуществлять последовательность и обстоятельность в программе диагностики. Изначально надо целеустремленно и аналитически проводить сбор анамнеза и тщатель-

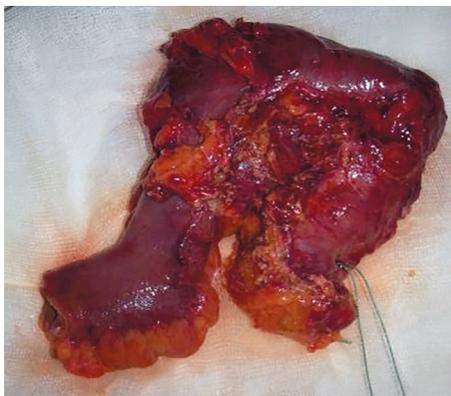


Рис. 2. Резецированная петля подвздошной кишки, являвшаяся причиной развития острой кишечной непроходимости



Рис. 3. Петля подвздошной кишки, ущемленная в грыжевых воротах, у пациента с бедренной грыжей. Явные признаки некроза ущемленной кишки

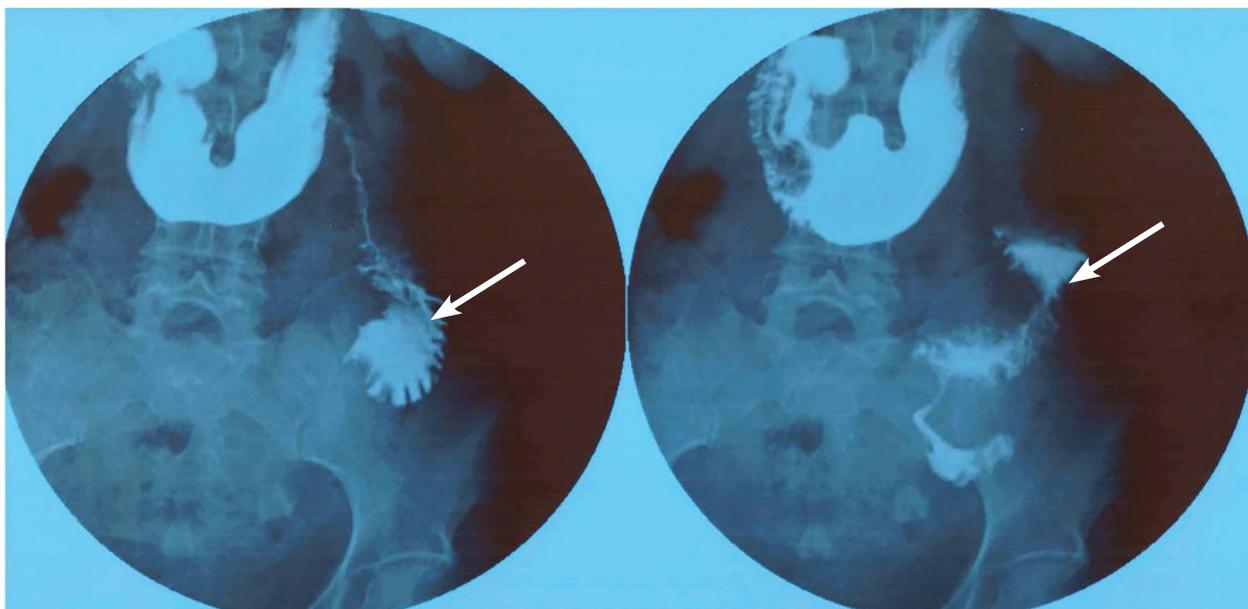


Рис. 4. Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта.
Определяется задержка прохождения контраста в начальном отделе тощей кишки

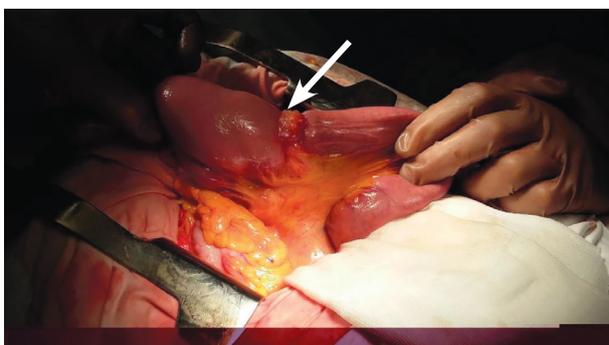


Рис. 5. Циркулярная опухоль тощей кишки с признаками острой кишечной непроходимости: расширен приводящий отдел и нормальный по диаметру отводящий отдел тощей кишки



Рис. 6. Внутри просвета подвздошной кишки определяется инородное тело, обтурирующее ее просвет



Рис. 7. Крупный желчный конкремент, низведенный в толстую кишку, откуда он вышел естественным путем

ный осмотр пациента, что порой позволяет даже без специальных методов исследования установить диагноз. В последующем проводятся лабораторные анализы, объем назначения которых зависит от тяжести состояния пациента. Выполняются лучевые методы диагностики: УЗИ, обзорная рентгенография грудной клетки, брюшной полости, контрастные ис-

следования ЖКТ, по показаниям КТ, МРТ, МРХПГ, фистулография. По обоснованным показаниям проводятся внутриорганные и внутриполостные эндоскопические исследования: гастродуоденоскопия, колоноскопия, бронхоскопия, после госпитализации в стационар – видеолапароскопия, торакоскопия. И только при необходимости применяются специальные методы диагностики: тонкоигольная биопсия с цитологией и бактериоскопией, радиоизотопные исследования, пробы с красящими веществами. Кроме того, вся диагностическая программа должна осуществляться быстро, по показаниям, с учетом возраста пациентов, тяжести их состояния, имеющих особенностей течения патологического процесса, сопутствующих заболеваний.

Необходимо в обязательном порядке проводить консультации смежных специалистов как при поступлении пациента в ПДО, так и в раннем послеоперационном периоде стационарного лечения. Составляющими положительного исхода лечения также являются качественная интенсивная предоперационная подготовка, направленная на коррекцию нарушений гомеостаза, функций органов и систем,

ранняя операция при установленном диагнозе с выбором оптимального варианта хирургического пособия и полноценной терапией в послеоперационном периоде. Вышеизложенная программа профилактики и диагностики РГАО будет способствовать значительному улучшению результатов оперативного лечения, существенному снижению послеоперационной летальности.

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. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Руководство для врачей / В.С. Савельев. – М.: МИА, 2014. – 544 с.
2. Затевахин, И.И. Неотложная абдоминальная хирургия: методическое руководство для практикующего врача / И.И. Затевахин; под ред. И.И. Затевахиной, А.И. Кириенко, А.В. Сажина. – М.: МИА, 2018. – 488 с.
3. Абдуллаев, Э.Г. Актуальные вопросы релапаротомии: монография / Э.Г. Абдуллаев, В.В. Бабышин. – Владимир: Изд-во ВлГУ, 2016. – 192 с.
4. Анализ причин ошибок в неотложной абдоминальной хирургии / Д.М. Красильников, Д.М. Миргасимова, И.И. Малова [и др.] // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции по организационным и клиническим разделам неотложной помощи; 23 ноября 2018 г., г. Казань. – Казань, 2018. – С.220–221.
5. Наиболее частые осложнения в абдоминальной хирургии / Н.Д. Томнюк, Д.Э. Зdzитовецкий, Е.П. Данилина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2. – С.100–102.
6. Причины релапаротомий / В.В. Тезяев, Е.М. Хавина, А.В. Бесов [и др.] // МедиАль. – 2017. – № 2 (20). – С.36–39.
7. Ранние послеоперационные внутрибрюшные осложнения – диагностика и хирургическое лечение / Ж.Н. Кыжыров, Ы.А. Алмабаев, Н.А. Жанталинова [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С.401–405.
8. Хаджибаев, А.М. Диагностика и хирургическое лечение ранних послеоперационных внутрибрюшных осложнений / А.М. Хаджибаев, Х.Х. Асомов, У.Р. Рискиев // Вестник экстренной медицины. – 2012. – № 1. – С.5–10.

9. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / В.К. Госстищев, М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С.56–60.

REFERENCES

1. Savelyev VS. Rukovodstvo po neotlozhnoy khirurgii organov bryushnoy polosti: Rukovodstvo dlya vrachey [Guidelines for emergency abdominal surgery: A guide for doctors]. Moskva: MIA [Moscow: MIA]. 2014; 544 p.
2. Zatevakhin II, Kiriienko AI, Sazhina AV. Neotlozhnaya abdominal'naya khirurgiya: Metodicheskoye rukovodstvo dlya praktikuyushchego vracha [Emergency Abdominal Surgery: A Guide for a Practitioner]. Moskva: MIA [Moscow: MIA]. 2018; 488 p.
3. Abdullaev EG, Babyshin VV. Aktual'nyye voprosy relaparotomii: monografiya [Actual issues of relaparotomy: monograph]. Vladimir: Izd-vo VIGU [Vladimir: VISU Publishing House]. 2016; 192 p.
4. Krasilnikov DM, Mirgasimova DM, Malova II. Analiz prichin oshibok v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii [Analysis of the causes of errors in emergency abdominal surgery]. Materialy V Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii po organizatsionnym I klinicheskim razdelam neotlozhnoy pomoshchi, 23 noyabrya 2018goda, Kazan' [Materials of the V All-Russian Scientific and Practical conferences on organizational and clinical sections of emergency care; November 23, Kazan]. 2018; 220-221.
5. Tomnyuk ND, Zdzitovetsky DE, Danilina EP. Naiboleye chastyye oslozhneniya v abdominal'noy khirurgii [The most frequent complications in abdominal surgery]. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye [Siberian Medical Review]. 2013; 2: 100-102.
6. Tezyaev VV, Khavina EM, Besov AV. Prichiny relaparotomiy [Reasons for relaparotomy]. MediAl. 2017; 2 (20): 36-39.
7. Kyzhyrov AN, Almabaev YA, Zhantalinova NA. Ranniye posleoperatsionnyye vnutribryushnyye oslozhneniya – diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye [Early postoperative intra-abdominal complications – diagnosis and surgical treatment]. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Kazakh National Medical University]. 2016; 1: 401-405.
8. Hadzhibayev AM, Asomov KhKh, Riskiev UR. Diagnostika I khirurgicheskoye lecheniye rannikh posleoperatsionnykh vnutribryushnykh oslozhneniy [Diagnosis and surgical treatment of early postoperative intra-abdominal complications]. Vestnik ekstreynoy meditsiny [Bulletin of emergency medicine]. 2012; 1: 5-10.
9. Gostishchev VK, Dibirov MD, Khachatryan NN. Novyye vozmozhnosti profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhneniy v abdominal'noy khirurgii [New opportunities for the prevention of postoperative complications in abdominal surgery]. Khirurgiya; Zhurnal imeni NI Pirogova [Surgery; Journal named after NI Pirogov]. 2011; 5: 56-60.



ВЛИЯНИЕ ОПЕРАЦИЙ БОЛЬШОЙ ТРАВМАТИЧНОСТИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У КРЫС

ШАРИПОВА ВИСОЛАТХОН ХАМЗАЕВНА, докт. мед. наук, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2, e-mail: visolat_78@mail.ru

ВАЛИХАНОВ АБРОР АЛИХАНОВИЧ, младший научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2, e-mail: abror_27@mail.ru

АЛИМОВ АЗАМАТ ХАСАНОВИЧ, базовый докторант отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2, e-mail: azamat.kh.alimov@gmail.com

АБДУЛЛАЕВ ЖАВЛОН ГАЙРАТЖОН УГЛИ, врач-анестезиолог отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2, e-mail: javlon.anestezist@gmail.com

Реферат. Цель – изучение влияния ингаляционной анестезии и операции на когнитивные функции у крыс. **Материал и методы.** Работа выполнена на лабораторных крысах-самцах ($n=80$). Животные были разделены на 4 группы: контрольная, группа анестезии без операции (изофлуран и фентанил), группа малой операции, группа большой операции. Изучение различных видов памяти (рабочая, кратковременная, долговременная) было проведено с использованием тестов на Т-лабиринте и «Открытое поле» с 7-го по 23-й день после операции и/или анестезии. **Результаты и их обсуждение.** Показатели памяти различной длительности у животных, получавших двухчасовую анестезию с изофлураном и фентанилом без хирургического вмешательства, не отличались от результатов контрольной группы. Отмечался дефицит рабочей, кратковременной, а также долговременной памяти в обеих группах (малая операция, большая операция) животных, перенесших операцию. В группе малой операции данный дефицит имел обратимый характер, тогда как в группе большой операции отмечалось более стойкое ухудшение рабочей и кратковременной памяти. **Выводы.** Анестезия изофлураном и фентанилом в течении 2 ч без хирургического вмешательства не вызывает дефицит памяти у лабораторных крыс. Операции большого травматического объема ассоциируются с более стойкими нарушениями памяти.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, нейропсихологическое тестирование, общая анестезия, нарушение памяти, изофлуран, объемные операции.

Для ссылки: Влияние операций большой травматичности на когнитивные функции у крыс / В.Х. Шарипова, А.А. Валиханов, А.Х. Алимов, Ж.Г. Абдуллаев // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.86–92. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).86-92.

THE INFLUENCE OF MAJOR SURGERY ON RAT COGNITIVE FUNCTIONS

SHARIPOVA VISOLATKHON KH., D. Med. Sci., the Head of the Department of anesthesiology and intensive care of Republican Emergency Medicine Research Centre, Uzbekistan, 100107, Tashkent, Farhad str., 2, e-mail: visolat_78@mail.ru

VALIKHANOV ABROR A., junior researcher of the Department of anesthesiology and intensive care of Republican Emergency Medicine Research Centre, Uzbekistan, 100107, Tashkent, Farhad str., 2, e-mail: abror_27@mail.ru

ALIMOV AZAMAT KH., doctoral student of the Department of anesthesiology and intensive care of Republican Emergency Medicine Research Centre, Uzbekistan, 100107, Tashkent, Farhad str., 2, e-mail: azamat.kh.alimov@gmail.com

ABDULLAEV JAVLON G., attending anesthesiologist of the Department of anesthesiology and intensive care of Republican Emergency Medicine Research Centre, Uzbekistan, 100107, Tashkent, Farhad str., 2, e-mail: javlon.anestezist@gmail.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to determine the effect of inhalation anesthesia and surgery on cognitive function in rats. **Material and methods.** The study was performed on laboratory male rats ($n=80$). The animals were divided into 4 groups: control group, anesthesia group without surgery (isoflurane and fentanyl), minor surgery group, and major surgery group. Different types of memory (working, short-term, long-term) were studied using T-labyrinth and «Open Field» tests from day 7 to day 23 after the surgery and/or anesthesia. **Results and discussion.** Memory indices of different duration in animals who received two-hour anesthesia with isoflurane and fentanyl without surgery did not differ from the results of the control group. There was a pressure of working, short-term as well as long-term memory in both groups (minor surgery, and major surgery) of the animals that underwent the surgery. In the group of minor surgery such pressure was reversible, whereas in the group of major surgery there was a more persistent deterioration of working and short-term memory. **Conclusion.** Anesthesia with isoflurane and fentanyl for 2 hours without surgery does not cause memory pressure in laboratory rats. Surgeries with greater injury volume are associated with more persistent memory disturbances.

Key words: postsurgical cognitive dysfunction, neuropsychological testing, memory impairment, general anesthesia, isoflurane, major surgery.

Введение. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) на протяжении десятилетий является одной из наиболее распространенных осложнений хирургических больных, особенно преклонного возраста [1]. Пациенты, у которых является ПОКД при выписке из стационара, имеют высокий риск смертности в течение первого года после операции по сравнению с пациентами без этого осложнения [2]. Патологические процессы, которые лежат в основе ПОКД, до сих пор остаются малоизученными. Несмотря на существующее представление о том, что действие общих анестетиков может являться причиной нарушения высшей нервной деятельности, сведения о влиянии общих анестетиков на частоту возникновения послеоперационных когнитивных расстройств весьма противоречивы. Наряду с исследованиями, в которых продемонстрирован апоптогенный эффект ингаляционных анестетиков [3, 4], имеются работы, свидетельствующие о том, что в зависимости от дозы, экспозиции и кратности воздействия анестетиков может выявляться как его отрицательное влияние на нервные клетки, так и его нейропротекторный эффект [5, 6]. Также имеются данные о влиянии неингаляционных анестетиков на когнитивные функции. Вместе с результатами экспериментальных исследований, которые показали нейродегенеративный эффект анестетиков [7, 8], есть исследования, авторы которых наблюдали нейропротекторный эффект некоторых неингаляционных анестетиков [9]. Различия клинических и экспериментальных исследований в подходах к изучению и определению ПОКД затрудняют заимствования их результатов в клиническую практику [10, 11]. Однако экспериментальное моделирование играет важную роль в понимании механизмов развития ПОКД и тем самым

может способствовать разработке эффективных методов профилактики [12].

В предыдущих исследованиях мы изучали влияние разных видов анестезии на способность к обучению у крыс [13, 14]. **Целью данного исследования** явилось изучение роли ингаляционной анестезии и хирургических операций различной травматичности на различные виды памяти лабораторных животных.

Материал и методы. Животные. Исследование проводилось в экспериментальной лаборатории Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Объектами исследования были лабораторные крысы-самцы в возрасте 9 мес ($n=80$). Все лабораторные крысы содержались в стандартных условиях вивария в комнате размером 8×3,5 м. В комнате поддерживалась постоянная температура (21 ± 1)°C. Световое время составляло 12 ч – с 08.00 до 20.00. Животные содержались в индивидуальных клетках (40×30×15 см) с целью имитации социальной изоляции, связанной со стационарным лечением пациентов. Все крысы имели свободный доступ к воде и пище. Пищевой рацион составляли пшеничные зерна, овощи, фрукты и белковые каши (фасоль и другие бобовые). Питьевая вода находилась в специальных баночках с пипеткой. Каждый второй день проводилась смена клеток, подстилочного материала и воды. С целью адаптации животных к исследователю и во избежание реакций страха и тревоги проводилось приучение их к руке. Начиная с 5-го дня до дня анестезии и/или операции (день 0) в дневное время крысы помещались на руку исследователя в течение 2 – 3 мин (рис. 1). За 5 дней адаптации животные прошли 25 таких сеансов (The Laboratory Rat. J.M. Koolhaas, R. Hubrecht, J. Kirkwood, 2010). Когнитивное исследование про-

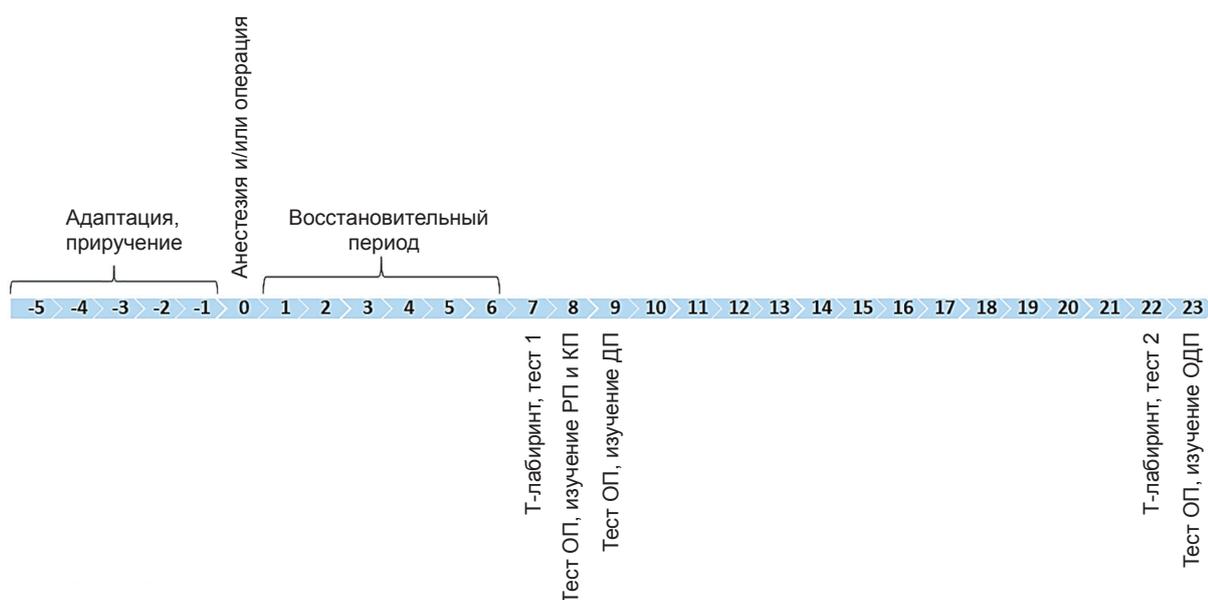


Рис. 1. Схема эксперимента. Срединная ось отражает дни исследования. ОП – «Открытое поле», РП – рабочая память, КП – кратковременная память, ДП – долговременная память, ОДП – отсроченная долговременная память

водилось в дневное время в отдельной «тестовой» комнате размером 4×4 м. Животные были транспортированы в тестовую комнату в своих клетках за 10–15 мин до начала тестирования для адаптации к температурному и световому режиму комнаты. Регистрировался процесс нейропсихологических тестирований, анализ видеоматериала проведен с помощью трекинг-программы «EthoVision XT» версия 13 (Noldus, Нидерланды).

Группы исследования. Животные в случайном порядке были распределены на 4 экспериментальные группы:

Контрольная группа (К, $n=20$): в день операции (день 0) крысы были транспортированы в операционную комнату на 2 ч и без анестезии и операции обратно возвращены в виварий.

Группа анестезии (А, $n=20$): животным проведена общая анестезия с изофлураном и фентанилом в течение 2 ч.

Группа малой операции (МО, $n=20$): животным проведена лапаротомия с последующим ушиванием раны. При этом после окончания операции анестезия продолжалась до достижения общей длительности (2 ч).

Группа большой операции (БО, $n=20$): животным проведена лапаротомия и нефрэктомия. Анестезия проводилась по аналогичной с предыдущей группой методике.

Методика анестезии. Анестезиологическое пособие и хирургические вмешательства проводились в соответствии с международными руководствами и протоколами [15, 16]. Мониторинг жизненно важных функций животных во время анестезии и операции проводился с помощью стандартного монитора для грызунов (*MouseOx Plus, Starr Life Sciences Corp. USA*) путем измерения и регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации кислорода (SpO_2), частоты дыхания (ЧД) и температуры тела. Во избежание гипотермии во время анестезии и операции под стерильной стилкой устанавливался подогреваемый коврик (*Safe Fast-Heating Carbon Fiber Pad, China*). С целью предотвращения высыхания склер, развития кератита и ослепления исследуемых крыс во время анестезии и операции их глаза были обработаны 1% тетрациклиновой мазью (*Karan healthcare, Индия*). Для индукции анестезии крыс помещали в индукционную камеру, подключенную к наркозному аппарату (*Narkomed*) с испарителем для изофлурана *Vapor 2000 (Drager, Германия)*. Для индукции применяли 4 об % изофлурана («*Isoflurane USP*» *Piramal Enterprises Limited, Индия*) на самостоятельном дыхании в потоке кислорода 2 л/мин. После потери двигательной активности крысу помещали на подогреваемый операционный столик и анестезия продолжалась изофлураном 1,5 об % на самостоятельном дыхании в потоке кислорода 1 л/мин с помощью намордной маски. Фентанил 0,2 мг/кг (ООО «Харьковское фармацевтическое предприятие «Здоровье народу», Украина) введен интраперитонеально (ИП), далее по 0,1 мг/кг каждые 30 мин (трехкратно).

Методика хирургических операций. Хирургические вмешательства проводились согласно Меж-

дународным рекомендациям и соблюдением правил асептики и антисептики [17, 18]. После наступления адекватной анестезии в группах МО и БО проводилась подготовка операционного поля: бритье шерсти и обработка кожи раствором повидон-йода (*Бетадин, Mundipharma, Швейцария*). У животных группы МО сделана срединная лапаротомия длиной 2–2,5 см. Затем рана была послойно ушита (внутренний слой – мышцы передней брюшной стенки вместе с брюшиной, наружный слой – кожа) шелковой нитью. Проведена обработка послеоперационной раны раствором повидон-йода.

У животных группы БО после достижения наркоза, бритья операционного поля, обработки и постилки операционного поля выполнена срединная лапаротомия длиной 3–3,5 см. Тупым путем с левой стороны сделан доступ в забрюшинное пространство. Левая почка и левый надпочечник были мобилизованы и был установлен зажим в ножку левой почки. После лигирования была произведена нефрэктомия. Рана была послойно ушита и проведена обработка антисептиком.

У всех животных групп МО и БО в конце операции для послеоперационного обезболивания и антибиотикопрофилактики введен кетопрофен 10 мг/кг и цефтриаксон (*Novopharma Plus, СП ООО, Узбекистан*) 10 мг/кг подкожно. Интраперитонеальные и подкожные инъекции были выполнены 1 мл шприцом с иглой размером 25G (*KDM, Германия*). Инъекции препаратов кетопрофена и цефтриаксона по аналогичной методике выполнены также животным группы К и А [17, 18].

Тест в Т-образном лабиринте. Т-лабиринт представляет собой металлическую конструкцию, размеры которой были следующими: длина каждой «руки» по 50 см, длина основания 50 см и высота 40 см. Для тестирования животное помещалось в конец основания лабиринта так, чтобы голова животного была направлена в обратную сторону от «рук» лабиринта. При этом животное находилось в лабиринте до выполнения 10 проходов в конец любой «руки» лабиринта и было фиксировано количество «чередований рук» (спонтанных альтернатив). С помощью этого теста изучалась пространственная рабочая память на 7-й и 22-й дни эксперимента (тест 1 и тест 2). После каждого сеанса проводилась очистка лабиринта 3% раствором перекиси водорода для удаления ольфакторных сигналов [19].

Тест «Открытое поле» (ОП). Исследование проводилось в пластиковой коробке размерами 70×45×60 см. На дне коробки были проведены линии, разделяющие ее на 40 квадратов (8 по длине и 5 по ширине) размерами 8×8 см. Тестирование включало 5 сеансов по 4 мин: 1 – обучение, 2 – исследование рабочей памяти (через 3 мин после обучения), 3 – исследование кратковременной памяти (через 4 ч после этапа обучения), 4 – исследование долговременной памяти (через 24 ч после обучения), 5 – исследование отсроченной долговременной памяти (через 14 дней после предыдущего сеанса). Тестирование проведено начиная с 8-го дня исследования. Животное помещалось в коробку так, чтобы его голова была направлена в сторону одного

из углов коробки. Во время нахождения животного в коробке регистрировалось количество подъемов на задние лапы (*rearing*) и пересечений отмеченных линий (*crossing*). На всех этапах тестирования проводилась очистка коробки после каждой крысы с помощью 3% раствора перекиси водорода для удаления ольфакторных сигналов.

Анализ данных. Статистическая обработка выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2016. Использован t-тест, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Результаты, представленные на графиках, указаны в виде медианы и межквартильного размаха для более адекватной оценки разброса экспериментальных данных [20].

Результаты и их обсуждение. Исходный вес и его прибавление во время эксперимента были сопоставимы во всех группах. Данные интраоперационного мониторинга в группах анестезии, малой операции и нефрэктомии были сравнимы в пределах физиологических норм.

Т-лабиринт. Тестирование проведено на 7-й и 22-й (тест 1 и тест 2) дни исследования. Количество спонтанных альтернатив сравнивались по отношению к контрольной группе. Результат исследования животных, получивших только анестезию (группа А), не отличался от контрольной группы в обоих тестах, $t=0,27$; $p=0,39$ и $t=1,42$; $p=0,08$. В группе МО количество спонтанных альтернатив на 7-й день тестирования при сравнении с контрольной группой было меньше, разница оказалась статистически значимой ($t=2,48$; $p=0,008$), но в динамике отмечалась тенденция к восстановлению функции рабочей памяти, на 22-й день исследования результаты были сопоставимы к результатам контрольной группы ($t=0,98$; $p=0,165$). Дефицит рабочей памяти у животных, перенесших нефрэктомию (группа БО), был значительным при сравнении с контрольной группой на 7-й день ($t=2,15$; $p=0,019$) и данный тренд сохранился и на 22-й день ($t=2,47$; $p=0,009$) (рис. 2, 3).

«Открытое поле». Тест основан на познавательном инстинкте животных, из-за которого жи-

вотное, находясь в новой среде, активно изучает «местность», поднимаясь на задние лапы и активно передвигаясь. Чем больше количество подъемов на задние лапы и пересечений, тем меньше исследуемое животное помнит среду. По результатам данного теста в группах анестезии и малой операции количество подъемов на задние лапы не отличались статистически значимо от контрольной группы во всех сеансах. У животных после большой операции в сеансах, проведенных непосредственно после этапа обучения, через 4 ч после обучения и через 24 ч количество подъемов было значимо больше, чем в контрольной группе. При тестировании через 14 дней не отмечалось значимой разницы по количеству подъемов в группе большой операции по отношению к контрольной (рис. 4). Количество пересечений в группе большой операции также было значительно больше контрольной, данный тренд сохранялся во всех сеансах, включая тестирование через 14 дней (рис. 5).

При изучении рабочей памяти в группе животных, перенесших большую операцию (БО), отмечалась значимая разница по отношению к контрольной группе как в количестве подъемов на задние лапы ($t= -2,44$; $p=0,009$), так и в количестве пересечений ($t= -2,01$; $p=0,026$), что свидетельствовало об ухудшении рабочей памяти у животных данной группы. В группах А и МО данные параметры не отличались от результатов контрольной группы (в группе А: $t=0,57$; $p=0,28$ и $t=1,15$; $p=0,12$; в группе МО: $t= -0,95$; $p=0,174$ и $t=0,24$; $p=0,406$).

Кратковременная память оценивалась через 4 ч после этапа обучения. Количество подъемов на задние лапы у грызунов группы большой операции (БО) было значительно больше, чем в контрольной группе ($t=2,66$; $p=0,006$), а в группах анестезии (А) и малой операции (МО) отличия были незначительными по сравнению с контролем ($t=1,12$; $p=0,133$ и $t= -1,23$; $p=0,112$). При анализе количества пересечений в группе А результат был сопоставим с контрольной ($t=0,37$; $p=0,357$). У животных обеих групп хирургических операций (МО и БО) показа-

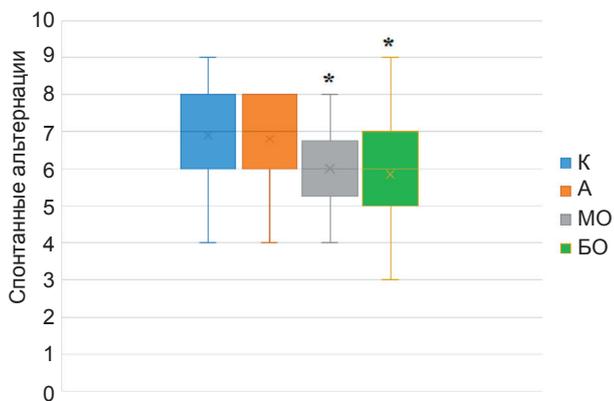


Рис. 2. Количество спонтанных альтернатив в Т-лабиринте, тест 1 (7-й день): К – контрольная группа; А – группа анестезии; МО – группа малой операции; БО – группа большой операции; * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

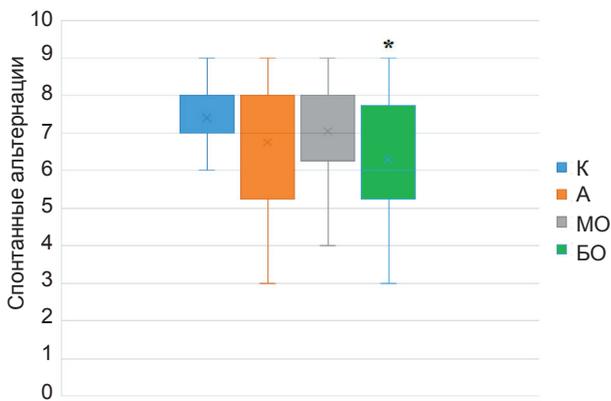


Рис. 3. Количество спонтанных альтернатив в Т-лабиринте, тест 2 (22-й день): К – контрольная группа; А – группа анестезии; МО – группа малой операции; БО – группа большой операции; * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

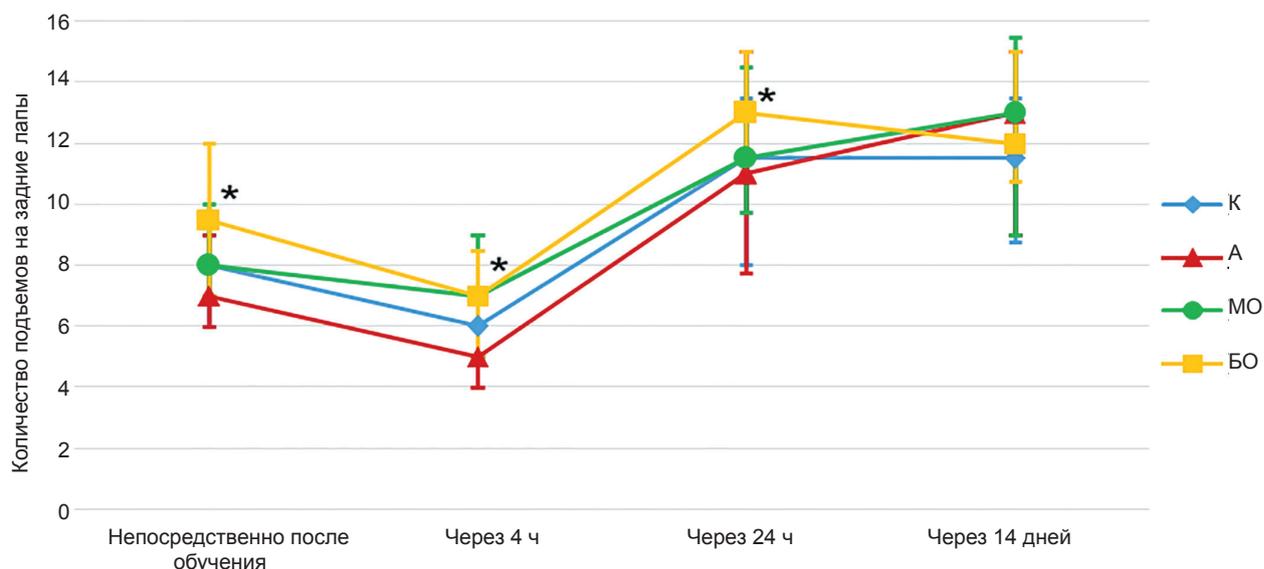


Рис. 4. Количество подъемов на задние лапы (*rearing*) в группах исследования при тестировании «Открытое поле»: К – контрольная группа; А – группа анестезии; МО – группа малой операции; БО – группа большой операции. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

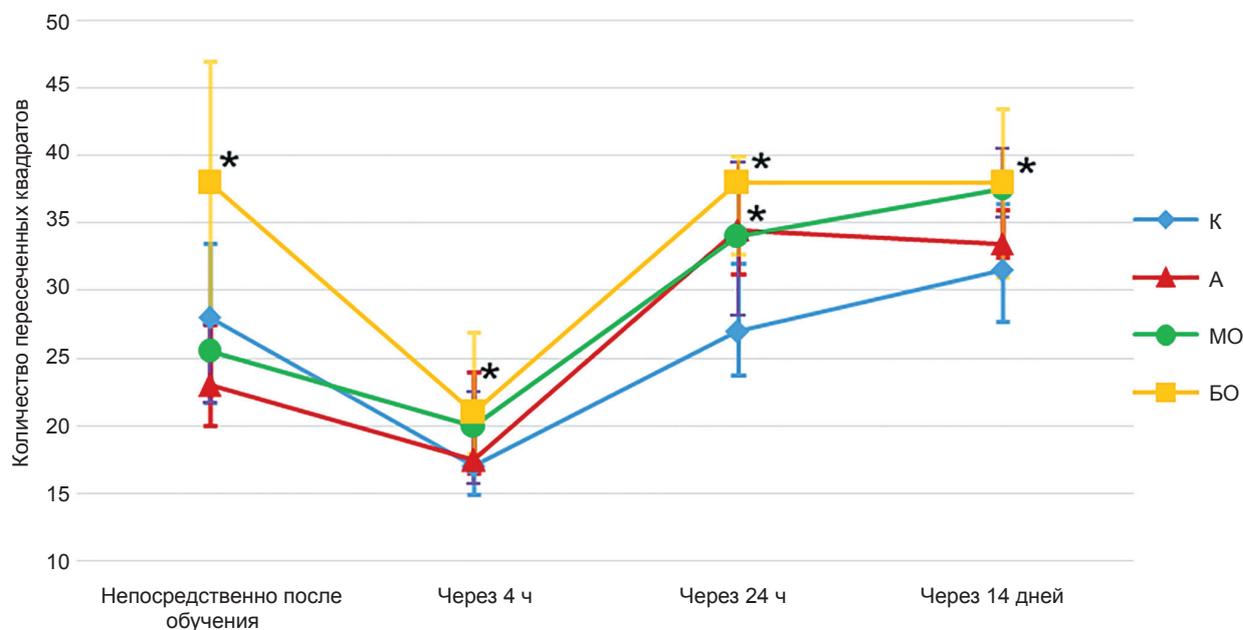


Рис. 5. Количество пересечений квадратов (*crossing*) в группах исследования при тестировании «Открытое поле»: К – контрольная группа; А – группа анестезии; МО – группа малой операции; БО – группа большой операции. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

тели были хуже, и разница с контрольной группой была незначимой в группе МО ($t = -0,73$; $p = 0,234$) и значимой в группе БО ($t = -1,73$; $p = 0,046$).

Через 24 ч после этапа обучения путем подсчета количества подъемов на задние лапы и пересечений была оценена долговременная память. В группе А количество подъемов и пересечений не отличалось от данных контрольной группы ($t = -0,83$; $p = 0,205$ и $t = -1,03$; $p = 0,155$). В исследованиях по изучению влияния ингаляционной анестезии на память и поведенческие функции лабораторных грызунов не было обнаружено значимой разницы по сравнению с контрольными животными, кроме тех работ, где

животные подвергались длительной экспозиции анестетиков [21–23]. Результаты количества подъемов на задние лапы показали дефицит долговременной памяти в группе БО ($t = 1,78$; $p = 0,041$). Анализ количества пересечений выявил нарушения долговременной памяти в обеих хирургических группах МО и БО ($t = 1,72$; $p = 0,046$ и $t = -2,76$; $p = 0,004$).

При анализе результатов отсроченной долговременной памяти с помощью теста ОП на 23-й день исследования дефицит исследуемой когнитивной функции был выявлен в группе БО ($t = -3,18$; $p = 0,001$) по результату пересечений, тогда как результаты количества вставаний на задние лапы у животных,

перенесших большие оперативные вмешательства, были сравнимы с результатами контрольной группы ($t = -0,16$; $p = 0,43$). Учитывая наличие статистически значимой разницы лишь в одном параметре теста ОП, невозможно однозначно утверждать о наличии или отсутствии нарушений отстроченной долговременной памяти в группе БО. Как видно из анализа результатов исследования, отмечалась диссоциация между количеством подъемов и пересечений, несмотря на то что при дефиците памяти, как правило, увеличивается количество обоих параметров (см. рис. 4, 5). Возможно, это связано с относительно меньшим размером квадратов (8×8 см) на дне использованной нами коробки. Движения «неисследовательского характера» тоже рассчитаны трекинговой программой как пересечение. Исходя из этого, вероятно, при анализе нужно отдать предпочтение количеству подъемов на задние лапы или использовать коробку с большими по размеру клетками [11].

Выводы. В нашем исследовании результаты тестирования различных видов памяти у животных, получавших анестезию на основе изофлурана с фентанилом без хирургического вмешательства, были схожими с результатами контрольной группы. Хирургическая операция малой травматичности в сочетании с анестезией оказала минимальное воздействие на рабочую, кратковременную и долговременную память, данное ухудшение выявило тенденцию к восстановлению вышеуказанных показателей в исследованиях, проведенных через 2 нед. Более стойкое ухудшение рабочей и кратковременной памяти отмечалось в группе животных, перенесших операцию высокой травматичности (левосторонняя нефрэктомия) в сочетании с ингаляционной анестезией. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что когнитивные нарушения, возникающие после малотравматичных операций, менее значительны и не продолжительны, чего не скажешь об операциях большой травматичности, где выявлялось более стойкое нарушение памяти.

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. *Vutskits, L.* Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance / L. Vutskits, Z. Xie // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2016. – Vol. 17. – P.705–717.
2. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery / T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan [et al.] // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108. – P.18–30.
3. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain / A.M. Brambrink, A.S.Evers, M.S. Avidan [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112 (4). – P.34–841.
4. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction / J. Steinmetz, K.B. Christensen, T. Lund [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110 (3). – P.548–555.
5. Remote limb ischemic postconditioning protects against neonatal hypoxicischemic brain injury in rat pups by the opioid receptor / Y. Zhou, N. Fathali, T. Lekic [et al.] // *Akt pathway.* – 2011. – Vol. 42 (2). – P.439–444.
6. Isoflurane posttreatment reduces brain injury after an intracerebral hemorrhagic stroke in mice / N.H. Khatibi, Q. Ma, W. Rolland [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 113 (2). – P.34.
7. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits / V. Jevtovic-Todorovic, R.E. Hartman, Y. Izumi [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23 (3). – P.876–882.
8. Effect of Propofol in the Immature Rat Brain on Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcome / T. Karen, G.W. Schlager, I. Bendix [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8 (5) – P.e64480.
9. Neuroprotective effect of ketamine/xylazine on two rat models of Parkinson's disease / M.M. Ferro, M.E. Angelucci, J.A. Anselmo-Franci [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2007. – Vol. 40 (1). – P.89–96.
10. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives / I.B. Hovens, R.G. Schoemaker, E.A. van der Zee [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26. – P.1169–1179.
11. Послеоперационные изменения поведения крыс, получавших анестезию севофлураном / И.В. Белозерцева, О.А. Драволина, В.О. Кривов [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2017. – Т. 14, № 2. – С.55–62.
12. *Stratmann, G.* Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain / G. Stratmann // *Anesthesia & Analgesia.* – 2011. – Vol. 113 (5). – P.1170–1179.
13. Влияние общей анестезии на способность к обучению у крыс / В.Х. Шарипова, А.А. Валиханов, А.Х. Алимов, Ф.С. Джураев // *Вестник экстренной медицины.* – 2019. – Т. 12, № 1. – С.62–66.
14. *Koolhaas, J.M.* The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals / J.M. Koolhaas // *The Laboratory Rat.* R. Hubrecht, J. Kirkwood. – 2010. – Vol. 8. – P.311–326.
15. *Bliss, S.* Rodent Anesthesia / S. Bliss. – Cornell University: Institutional Animal Care and Use Committee, 2016. – 4 p.
16. *Judith, A.D.* Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia / A.D. Judith // *Current Protocols in Neuroscience.* – 2008. – P.A.4B.1–A.4B.21.
17. Principles of Rodent Surgery for the New Surgeon / K.R. Pritchett-Corning, G.B. Mulder, Y. Luo, W.J. White // *J. Vis. Exp.* – 2011. – Vol. 47. – P.e2586.
18. *Hoogstraten-Miller, S.L.* Techniques in Aseptic Rodent Surgery / S.L. Hoogstraten-Miller, P.A. Brown // *Current Protocols in Immunology.* – 2008. – Vol. 82. – P.1.12.1–1.12.14.
19. T-maze Forced Alternation and Left-right Discrimination T asks for Assessing Working and Reference Memory in Mice / H. Shoji, H. Hagihara, K. Takao [et al.] // *J. Vis. Exp.* – 2012. – Vol. 60. – P.e3300.
20. *Motulsky, H.J.* Common misconceptions about data analysis and statistics / H.J. Motulsky // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 387. – P.1017–1023.
21. Экспериментальное моделирование послеоперационных когнитивных расстройств у крыс / И.В. Белозерцева, О.А. Драволина, В.О. Кривов [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2016. – Т. 13, № 5. – С.33–49.
22. Sevoflurane anesthesia improves cognitive performance in mice, but does not influence in vitro long-term potentiation in hippocampus CA1 stratum radiatum / R. Haseneder, L. Starker, J. Berkman [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8 (5). – P.e64732.

23. Behavioural effects of chronic exposure to subanesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane in rats / M. Ozer, S. Baris, D. Karakaya [et al.] // *Can. J. Anesth.* – 2006. – Vol. 53 (7). – P.653–658.

REFERENCES

1. Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci.* 2016; 17: 705–717.
2. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008; 108: 18–30.
3. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology.* 2010; 112 (4): 834-841.
4. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110 (3): 548-555.
5. Zhou Y, Fathali N, Lekic T, Ostrowski RP, Chen C, Martin RD, Tang J, Zhang JH. Remote limb ischemic postconditioning protects against neonatal hypoxicischemic brain injury in rat pups by the opioid receptor. *Akt pathway.* 2011; 42 (2): 439-444.
6. Khatibi NH, Ma Q, Rolland W, Ostrowski R, Fathali N, Martin R, Applegate R, Stier G, Tang J, Zhang JH. Isoflurane posttreatment reduces brain injury after an intracerebral hemorrhagic stroke in mice. *Anesth Analg.* 2001; 113 (2): 34.
7. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 2003; 23 (3): 876-882.
8. Karen T, Schlager GW, Bendix I, Siffringer M, Herrmann R, Pantazis C, et al. Effect of Propofol in the Immature Rat Brain on Short- and Long-Term Neurodevelopmental Outcome. *PLoS ONE.* 2013; 8 (5): e64480.
9. Ferro MM, Angelucci ME, Anselmo-Franci JA, Canteras NS, Da Cunha C. Neuroprotective effect of ketamine/xylazine on two rat models of Parkinson's disease. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40 (1): 89-96.
10. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, et al. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives. *Brain Behav Immun.* 2012; 26: 1169-1179.
11. Belozertseva IV, Dravolina OA, Krivov VO, Tur MA, Polushin YS. Eksperimentalnoye modelirovaniye posleoperatsionnykh kognitivnykh rasstroystv u kryis [Experimental simulation of post-operative cognitive disorders in rats]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation].* 2017; 13 (5): 33-49. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-5-37-49
12. Stratmann G. Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesthesia & Analgesia.* 2011; 113(5): 1170–1179.
13. Sharipova VH, Valihanov AA, Alimov AH, Djuraev FS. Vliyaniye obshchey anestezii na sposobnost k obucheniyu u kryis [The influence of general anesthesia on learning memory of rats]. *Vestnik ekstrennoy meditsiny [Bulletin of Emergency medicine].* 2019; 12 (1): 62-66.
14. Koolhaas JM. The Laboratory Rat R Hubrecht, J Kirkwood, The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals. 2010; 8: 311-326.
15. Bliss S. Rodent Anesthesia. Cornell University: Institutional Animal Care and Use Committee. 2016; 4 p.
16. Judith AD. Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia. *Current Protocols in Neuroscience.* 2008; A4B1-A4B21.
17. Pritchett-Corning KR, Mulder GB, Luo Y, White WJ. Principles of Rodent Surgery for the New Surgeon. *J Vis Exp.* 2011; 47: e2586.
18. Hoogstraten Miller SL, Brown PA. Techniques in Aseptic Rodent Surgery. *Current Protocols in Immunology.* 2008; 82: 1.12.1-1.12.14. doi:10.1002/0471142735.im0112s82
19. Shoji H, Hagihara H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T. T-maze Forced Alternation and Left-right Discrimination T asks for Assessing Working and Reference Memory in Mice. *J Vis Exp.* 2012; 60: e3300.
20. Motulsky HJ. Common misconceptions about data analysis and statistics. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2014; 387: 1017-1023.
21. Belozertseva IV, Dravolina OA, Krivov VO, Tur MA, Mus LV, Polushin YS. Posleoperatsionnyye izmeneniya povedeniya kryis, poluchavshikh anesteziyu sevofluranom [Postoperative changes in the behavior of rats after anesthesia with sevofurane]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation].* 2017; 14 (2): 55-63. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-55-63
22. Haseneder R, Starker L, Berkman J, et al. Sevoflurane anesthesia improves cognitive performance in mice, but does not influence in vitro long-term potentiation in hippocampus CA1 stratum radiatum. *PLoS ONE.* 2013; 8 (5): e64732.
23. Ozer M, Baris S, Karakaya D, et al. Behavioural effects of chronic exposure to subanesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane in rats. *Can J Anesth.* 2006; 53 (7): 653-658.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 13, выпуск 3, 2020

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Техническая редакция *Ю.Р. Валиахметовой*
Верстка *М.К. Кузиевой*
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать 29.06.2020. Усл.печ.л. 10,93. Тираж 3000 экз. Заказ 20-42

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 13, issue 3, 2020

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*. Technical editing – *Ju.R. Valiakhmetova*.
Page make-up – *M.K. Kuzieva*. Proofreader – *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication 29.06.2020. Conventional printer's sheet 10,93.
Circulation – 3000 copies. Order 20-42

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC,
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125

«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2020 ГОД

**Вестник современной
клинической медицины**

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»

форма № ПД-4

БЛАНК ЗАКАЗА

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6
(ИНН получателя платежа)

(наименование получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 4 6 2 0 0 0 0 2 1 6 4 0
(номер счета получателя платежа)

в отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк»

БИК:

0 4 9 2 0 5 6 0 3

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа:

3 0 1 0 1 8 1 0 6 0 0 0 0 0 0 0 0 1 6 0 3

подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2020 г.)

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код
плательщика))

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** _____

Кассир

**Вестник современной
клинической медицины**

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»

(наименование получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 4 6 2 0 0 0 0 2 1 6 4 0
(номер счета получателя платежа)

в отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк»

БИК:

0 4 9 2 0 5 6 0 3

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа:

3 0 1 0 1 8 1 0 6 0 0 0 0 0 0 0 0 1 6 0 3

подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2020 г.)

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код
плательщика))

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** _____

Квитанция

Кассир

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2020 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО _____

2. Место работы, адрес, телефон _____

3. Должность _____

4. Специальность _____

5. Дата рождения _____

Адрес доставки:

1. Индекс _____

2. Район, регион, область _____

3. Город _____

4. Улица _____

5. Дом _____ корпус _____

квартира/офис _____

6. Телефон _____