

НАУКА И ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ

научно-практический
рецензируемый журнал

Учредитель и издатель —
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет»*

Главный редактор —

Г.П. Котельников, академик РАН,
профессор (Самара, Россия)

Заместители главного редактора —

И.Л. Давыдкин, д.м.н.,
профессор (Самара, Россия)

В.В. Павлов, д.м.н.,
профессор (Самара, Россия)

Ответственный секретарь —

С.А. Суслин, д.м.н.
(Самара, Россия)

Редакционная коллегия *

Клиническая медицина

Ахмадеева Л.Р. — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)

Балыкова Л.А. — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН (Саранск, Россия)

Бородулина Е.А. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

Гиллер Д.Б. — д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Егоров В.И. — д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Золотарев А.В. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

Козлов С.В. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

Левитан Б.Н. — д.м.н., профессор (Астрахань, Россия)

Митрошин А.Н. — д.м.н., профессор (Пенза, Россия)

Моисеева И.Я. — д.м.н., профессор (Пенза, Россия)

Ребров А.П. — д.м.н., профессор (Саратов, Россия)

Салов И.А. — д.м.н., профессор (Саратов, Россия)

Тезиков Ю.В. — д.м.н., доцент (Самара, Россия)

Ткачева О.Н. — д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Трунин Д.А. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

Шапкин Ю.Г. — д.м.н., профессор (Саратов, Россия)

Шульдяков А.А. — д.м.н., профессор (Саратов, Россия)

Щукин Ю.В. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

Профилактическая медицина

Бабанов С.А. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

Борщук Е.Л. — д.м.н., профессор (Оренбург, Россия)

Елисеев Ю.Ю. — д.м.н., профессор (Саратов, Россия)

Еругина М.В. — д.м.н., доцент (Саратов, Россия)

Медико-биологические науки

Волова Л.Т. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

Дубищев А.В. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)

Федорина Т.А. — д.м.н., профессор (Самара, Россия)



SCIENCE AND INNOVATIONS IN MEDICINE

Peer-reviewed Journal of
Research and Practice

Founder and Publisher —
Samara State Medical University*

Editor-in-Chief —

Kotelnikov GP, academician of the Russian
Academy of Sciences, professor (Samara, Russia)

Deputy Editor-in-Chief —

Davydkin IL, PhD, professor
(Samara, Russia)

Pavlov VV, PhD, professor
(Samara, Russia)

Executive Secretary —

Suslin SA, PhD
(Samara, Russia)

Editorial Collegium

Clinical Medicine

Akhmadeeva LR — PhD, professor (Ufa, Russia)

Balykova LA — PhD, professor, corresponding member
of the Russian Academy of Sciences (Saransk, Russia)

Borodulina EA — PhD, professor (Samara, Russia)

Giller DB — PhD, professor (Moscow, Russia)

Egorov VI — PhD, professor (Moscow, Russia)

Zolotarev AV — PhD, professor (Samara, Russia)

Kozlov SV — PhD, professor (Samara, Russia)

Levitani BN — PhD, professor (Astrakhan', Russia)

Mitroshin AN — PhD, professor (Penza, Russia)

Moiseeva IYa — PhD, professor (Penza, Russia)

Rebrov AP — PhD, professor (Saratov, Russia)

Salov IA — PhD, professor (Saratov, Russia)

Tezиков YuV — PhD, associate professor (Samara, Russia)

Tkacheva ON — PhD, professor (Moscow, Russia)

Trunin DA — PhD, professor (Samara, Russia)

Shapkin YuG — PhD, professor (Saratov, Russia)

Shul'dyakov AA — PhD, professor (Saratov, Russia)

Shchukin YuV — PhD, professor (Samara, Russia)

Preventive Medicine

Babanov SA — PhD, professor (Samara, Russia)

Borshchuk EL — PhD, professor (Orenburg, Russia)

Eliseev YuYu — PhD, professor (Saratov, Russia)

Erugina MV — PhD, associate professor (Saratov, Russia)

Medical and Biological Sciences

Volova LT — PhD, professor (Samara, Russia)

Dubishchev AV — PhD, professor (Samara, Russia)

Fedorina TA — PhD, professor (Samara, Russia)

*Полный список членов редколлегии — на сайте журнала www.innoscience.ru

Редакционный совет

Бекмухамбетов Е.Ж. — д.м.н., профессор
(Актобе, Казахстан)

Белов Ю.В. — академик РАН,
профессор (Москва, Россия)

Боев Блажо — доктор медицины,
профессор (Штип, Македония)

Боев В.М. — д.м.н., профессор (Оренбург, Россия)

Каплан А.Я. — д.б.н., профессор (Москва, Россия)

Каримов Ш.И. — академик АН РУз и РАН, профессор
(Ташкент, Узбекистан)

Катаев В.А. — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)

Котовская Ю.В. — д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Лебедев М.А. — доктор медицины, профессор
(Дарем, США)

Лихтенберг Артур — доктор медицины, профессор
(Дюссельдорф, Германия)

Маянская С.Д. — д.м.н., профессор (Казань, Россия)

Милованович Бранислав — доктор медицины,
профессор (Белград, Сербия)

Павлов В.Н. — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)

Стрижаков А.Н. — академик РАН, профессор
(Москва, Россия)

Фаризон Фредерик — доктор медицины, профессор
(Сент-Этьен, Франция)

Черненко Ю.В. — д.м.н., профессор (Саратов, Россия)

Щастный А.Т. — д.м.н., профессор (Витебск, Белоруссия)

Editorial Board

Bekmukhambetov EZh — PhD, professor
(Aktobe, Kazakhstan)

Belov YuV — academician of the Russian Academy
of Sciences, professor (Moscow, Russia)

Boev Blazho — PhD, professor
(Stip, Macedonia)

Boev VM — PhD, professor (Orenburg, Russia)

Kaplan AY — PhD, professor (Moscow, Russia)

Karimov Shi — academician of the Academy of Sciences
of the Republic of Uzbekistan and of the Russian Academy
of Sciences, professor (Tashkent, Uzbekistan)

Kataev VA — PhD, professor (Ufa, Russia)

Kotovskaya YuV — PhD, professor (Moscow, Russia)

Lebedev MA — PhD, professor
(Durham, USA)

Lichtenberg Artur — PhD, professor
(Dusseldorf, Germany)

Mayanskaya SD — PhD, professor (Kazan, Russia)

Milovanovich Branislav — PhD, professor
(Belgrade, Serbia)

Pavlov VN — PhD, professor (Ufa, Russia)

Strizhakov AN — academician of the Russian Academy
of Sciences, professor (Moscow, Russia)

Farizon Frederik — PhD, professor
(Saint-Etienne, France)

Chernenkov YuV — PhD, professor (Saratov, Russia)

Shchastnyi AT — PhD, professor (Vitebsk, Belarus)

*С 2015 г. Самарский государственный медицинский
университет — координатор научно-образовательного
медицинского кластера «Низневожский».

*Since 2015 Samara State Medical University is
the coordinator of "Nizhnevolzhskiy" scientific and
educational medical cluster.

АДРЕС:

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099
Телефон: + 7 (846) 333 61 35.
E-mail: edition@innoscience.ru

Издается с 2016 г.

Тираж 1000 экз.

Периодичность: 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ №ФС 77 — 65957
от 06.06.2016 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)

ISSN 2500-1388 (Print), ISSN 2618-754X (Online)

Подписной индекс: 94282 (каталог «Пресса России»)

**В журнале публикуются статьи по следующим
группам специальностей:**

14.01.00 — клиническая медицина;

14.02.00 — профилактическая медицина;

14.03.00 — медико-биологические науки.

*Перечень специальностей в рамках групп —
на сайте журнала www.innoscience.ru

Журнал входит в библиографическую базу данных РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,431

(https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=63747)

ADDRESS:

89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099
Tel. + 7 (846) 333 61 35.
E-mail: edition@innoscience.ru

Issued since 2016

Circulation 1000

Publication frequency: 4 issues per year

Registration number PI №FS 77 — 65957

Техническая группа:

Выпускающий редактор **А.В. Стефанская**
Верстка и дизайн **Т.И. Овчинникова**
Переводчик **Н.В. Борисова**
Корректор **И.Н. Чайникова**
Модератор сайта **А.В. Богатов**

Подписано в печать: 19.04.2019

Отпечатано в типографии ООО ДП «DSM»,
г. Самара, ул. Верхне-Карьерная, 3а.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде
из журнала «Наука и инновации в медицине» допускаются только с письменного разрешения учредителя.

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	4	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина, Н.С. Мартынова Клинико-диагностические и терапевтические аспекты эндометриоза, впервые выявленного в период менопаузального перехода и в постменопаузе	8	Ol'ga B. Kalinkina, Yuri V. Tezikov, Igor' S. Lipatov, Oksana R. Aravina, Nadezhda S. Martynova Endometriosis in Perimenopausal Transition Period and in Postmenopause: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects
Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Л.Ю. Гогель, А.Р. Азаматов, В.К. Эрметов Перинатальный подход к клинической классификации хронической плацентарной недостаточности: стандартизация диагностики и акушерской тактики	16	Yurii V. Tezikov, Igor' S. Lipatov, Lyudmila Yu. Gogel, Amir R. Azamotov, Valibek K. Ermetov Combined Approach to Clinical Classification of Chronic Placental Insufficiency in Perinatal Period: Setting Standard in Diagnostic and Obstetric Management
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ	20	INFECTIOUS DISEASES
Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Л.Л. Попова, Е.А. Константинова Новый метод прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома при хроническом гепатите С	26	Dmitrii Yu. Konstantinov, German V. Nedugov, Larisa L. Popova, Elena A. Konstantinova New Prognostic Method for Estimation of Lipid Distress Syndrome Development in Patients with Chronic Hepatitis C
КАРДИОЛОГИЯ	32	CARDIOLOGY
В.В. Симерзин, М.А. Красовская, А.В. Гяглов Вклад факторов риска в стратификацию риска пациентов с семейной гиперхолестеринемией и тактику их лечения	42	Vasilii V. Simerzin, Margarita A. Krasovskaya, Anton V. Gagloev Risk Factors in Patients with Familial Hypercholesterolemia: Risk Stratification and Treatment Tactics
О.В. Фатенков, Я.А. Панишева, М.А. Галкина, И.Х. Сытдыков Фармакоэкономика эффективности лечения пациентов с высоким уровнем гиперхолестеринемии	37	Oleg V. Fatenkov, Yana A. Panisheva, Mariya A. Galkina, Il'nar Kh. Sytdykov Pharmacoeconomics of Treatment Patients with High Level Hypercholesterolemia
МЕДИЦИНА ТРУДА	48	OCCUPATIONAL MEDICINE
С.А. Бабанов, Р.А. Бараева Репродуктивная функция мужчин при сочетанном течении вибрационной болезни и артериальной гипертензии	53	Sergey A. Babanov, Rimma A. Baraeva Male Reproductive Function in Concurrent Vibration Disease and Arterial Hypertension
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ	58	PUBLIC HEALTH AND HEALTH SERVICE
С.А. Царев, А.В. Щербань, С.А. Суслин, А.А. Катын, И.И. Сиротко Современные медико-организационные аспекты диагностического тестирования на предмет хронического злоупотребления алкоголем	63	Sergei A. Tsarev, Andrei V. Shcherban, Sergei A. Suslin, Aleksei A. Katin, Il'ya I. Sirotko Advanced Approach to Diagnostics of Chronic Alcohol Abuse
Р.А. Шешунова Формирование и развитие гематологической службы в России	67	Regina A. Sheshunova Establishing and Development of Hematology Service in Russia
ПЕДИАТРИЯ	67	PAEDIATRICS
Л.И. Захарова, Д.В. Печкуров, Г.Ю. Порецкова, Н.С. Кольцова Новые биохимические и функциональные показатели в неонатологии: клиническое значение	53	Lyudmila I. Zakharova, Dmitrii V. Pechkurov, Galina Yu. Poretskova, Nadezhda S. Koltsova New Clinically Relevant Biochemical and Functional Markers in Neonatology
Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина, А.А. Тяжева, А.В. Лямин Новый подход к оценке и коррекции нарушений биоценоза кишечника у детей с atopическим дерматитом	58	Dmitrii V. Pechkurov, Olesya N. Zaynullina, Alena A. Tyazheva, Artem V. Lyamin New Approach to Assessment and Correction of Intestinal Microbiome Imbalance in Children with Atopic Dermatitis
Г.Ю. Порецкова, А.А. Тяжева, И.К. Рапопорт, Е.Н. Воронина Современные тренды нарушений здоровья детей школьного возраста г. Самара	63	Galina Yu. Poretskova, Alena A. Tyazheva, Irina K. Rapoport, Evgeniya N. Voronina Schoolchildren and Adolescents Health Problems in Samara: Current Trends
Г.В. Санталова, С.В. Плахотникова, Е.С. Гасилина Характеристика адаптационных возможностей у детей с тонзиллитом при острых инфекционных заболеваниях	67	Galina V. Santalova, Svetlana V. Plakhotnikova, Elena S. Gasilina Adaptive Capacity Characteristics in Children with Tonsillitis in Course of Acute Infectious Diseases
СТОМАТОЛОГИЯ	67	DENTISTRY
М.А. Постников, Д.А. Андриянов, Е.И. Осадчая, В.Д. Малкина Анализ гемодинамики и состояния сосудов головы и шеи у пациентов с мезиальной окклюзией гнатической формы до и после проведения ортогнатической операции (клинический случай)		Mikhail A. Postnikov, Dmitrii A. Andrianov, Evgeniya I. Osadchaya, Viktoriya D. Malkina Analysis of Hemodynamics and State of the Head and Neck Vessels in Patients with Gnatoc Form of Malocclusion Class III Before and After the Orthognathic Surgery (Clinical Case)

УДК 618.145-007.415-07-08:618.173

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 15.12.2018

Решение о публикации принято / Accepted: 25.01.2019

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОМЕТРИОЗА, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

ENDOMETRIOSIS IN PERIMENOPAUSAL TRANSITION PERIOD AND IN POSTMENOPAUSE: CLINICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

О.Б. Калинин

Ю.В. Тезиков

И.С. Липатов

О.Р. Аравина

Н.С. Мартынова

Ol'ga B. Kalinkina

Yurii V. Tezikov

Igor' S. Lipatov

Oksana R. Aravina

Nadezhda S. Martynova

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Цель — оценка эффективности диеногеста (препарат Визанна) в дозе 2 мг в лечении пациенток перименопаузального возраста и женщин в постменопаузе с впервые диагностированным аденомиозом.

Материал и методы. Обследованы 64 пациентки в возрасте 45–52 лет, получавшие хирургическое лечение по поводу аденомиоза с последующей терапией диеногестом в дозе 2 мг и 47 пациенток в возрасте 54–57 лет с впервые диагностированным аденомиозом на фоне МГТ. Все пациентки получали лечение диеногестом 2 мг (Визанна, Байер) длительностью 3–6 месяцев. Контрольное обследование пациенток проводилось через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Результаты и их обсуждение. У всех обследованных женщин обеих групп через 3 месяца лечения отмечалось уменьшение клинических проявлений и улучшение строения и структуры стенок матки, но у 25% эхографические изменения еще носили выраженный характер. Через 6 месяцев лечения у всех пациенток отмечалась стойкая ремиссия заболевания и аменорея.

Заключение. Проведенное исследование показало высокую эффективность использования диеногеста (препарат Визанна) в дозе 2 мг с целью терапии эндометриоза у пациенток позднего перименопаузального возраста и в постменопаузе с диагнозом «аномальное маточное кровотечение на фоне аденомиоза».

Ключевые слова: эндометриоз, постменопауза, перименопауза, комбинированное лечение, гистероскопия, биопсия эндометрия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — efficiency assessment of the dienogest (Visanne) in treatment of perimenopausal patients with adenomyosis and postmenopausal women, in whom the adenomyosis was newly diagnosed.

Material and methods. Included in the study, there were 64 patients (aged 45–52 years) who had undergone the surgical treatment of adenomyosis followed by the dienogest treatment at a dose of 2 mg, and 47 women in the age of 54–57 years with newly diagnosed adenomyosis in the course of menopausal hormone therapy (MHT). All patients received 2 mg of dienogest (Visanne, Bayer) during the period of 3–6 months. Medical checkup was performed in 3 and 6 months after initiation of treatment.

Results and Discussion. The remarkable reduction in clinical manifestations and improvement of uterine walls structure was registered in both groups of patients in 3 months of treatment. However, in 25% of patients the echographic changes remained significant. In 6 months all the patients had a sustained remission and amenorrhea.

Conclusion. In the course of investigation the dienogest (Visanne) at a dose of 2 mg revealed high efficacy in treatment of endometriosis in late perimenopausal and postmenopausal patients with a diagnosed abnormal uterine bleeding associated with adenomyosis.

Keywords: endometriosis, postmenopause, perimenopause, combined treatment, hysteroscopy, endometrial biopsy.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — это заболевание, выявляющееся, по данным разных авторов, у 6–10% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Морфологический субстрат заболевания представляет собой наличие эндометриодных гетеротопий вне полости матки [2]. Эндометриоз является хроническим заболеванием, проявляющимся тазовыми болями, диспареунией, дисменореей и бесплодием [3]. Однако время от возникновения первых симптомов до постановки диагноза иногда составляет до 8–10 лет, что непосредственно проявляется в ряде экономических последствий, в том числе от снижения работоспособности женщины до психоэмоционального дискомфорта и финансовых вложений в длительное лечение пациенток [3].

Патофизиологические процессы, которые стоят за комплексом изменений, приводящих к появлению эндометриодных гетеротопий, не до конца изучены [4, 7]. Теория ретроградной менструации, указывающая на миграцию клеток эндометрия по маточным трубам в брюшную полость во время менструации, нашла наибольшую поддержку в научной общественности. Гиперэстрогения, сниженная чувствительность рецепторов к прогестерону, местное и системное воспаление — вот признанные звенья патогенеза заболевания [5–7].

Принимая во внимание нарушенный гормональный баланс при эндометриозе, многие клиницисты используют эстрогенозависимость гетеротопических очагов для патогенетической терапии заболевания [8]. Широко назначаются медикаменты, направленные на подавление функции яичников или снижение местных эффектов эстрогенов [9]. Период менопаузального перехода ассоциируется со снижением уровня эстрогенов вплоть до полного отсутствия их секреции. При этом могут облегчаться симптомы ранее существующего заболевания, однако нарастать вновь возникшие проявления климактерического синдрома [9, 10].

Состояние медикаментозной гипоестрогении оказывает существенное влияние на здоровье и жизнь женщины [5, 9]. В первую очередь снижение уровня эстрогенов является существенным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и снижения минеральной плотности костной ткани. Существенные изменения при гипоестрогении претерпевают сексуальная активность и половая жизнь женщины, сопутствующие перепады настроения и раздражительность сопровождают менопаузу и в той или иной степени выявляются у миллионов женщин по всему миру. Применение МГТ позволяет улучшить качество жизни женщин и снизить вышеуказанные риски [5]. Принимая решение о назначении МГТ женщинам с эндометриозом в анамнезе и с впервые выявленным эндометриозом в период постменопаузы, клиницист должен учитывать многие факторы риска применения этих препаратов, помимо основных противопоказаний и рекомендации по применению с осторожностью. Например, это касается пациенток с эндометриозом и ожирением, когда повышенная

ароматазная активность в периферических тканях может повышать системные уровни эстрогенов [6].

■ ЦЕЛЬ

Разработка комплексного клинико-диагностического подхода и терапевтической тактики при впервые выявленном эндометриозе у женщин в период перименопаузального перехода и в постменопаузе.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 64 пациентки в возрасте 45–52 лет (первая группа), получавшие хирургическое лечение в гинекологическом отделении Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Основными клиническими проявлениями эндометриоза у женщин были тазовая боль и болезненные, обильные менструации. Диагноз эндометриоз был поставлен в результате осмотра органов малого таза и брюшины на наличие очагов эндометриоза с применением эндоскопических методов с последующим их удалением и гистологическим подтверждением диагноза. В послеоперационном периоде пациенткам назначался диногест в дозе 2 мг ежедневно (препарат Визанна®) и непрерывно в течение 6 месяцев.

Во вторую группу наблюдения вошли 47 женщин с впервые выявленным диагнозом аденомиоз в постменопаузе в возрасте 54–57 лет. Все пациентки этой группы жаловались на кровотечение или мажущие выделения, впервые возникшие в постменопаузе на фоне применения МГТ.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза у пациенток второй группы были выявлены признаки аденомиоза: в миометрии располагались гипоэхогенные полости, без четких контуров, различных размеров и формы, аналогичные ткани эндометрия. У всех пациенток было выявлено увеличение суммарных размеров матки за счет переднезаднего размера. Пациенткам второй группы была выполнена диагностическая гистероскопия с последующим гистологическим исследованием эндометрия. Признаков злокачественности не обнаружено ни у одной пациентки, вошедшей в исследование.

После комплексно-лабораторного обследования, включавшего помимо перечисленного определение гормонального профиля (ТТГ, пролактин), параметров гемостазиограммы, гинекологических онкомаркеров организма, пациенткам был поставлен диагноз аденомиоз, впервые выявленный в постменопаузе.

В терапевтическую схему был включен препарат Визанна 2 мг ежедневно длительно курсом 3–6 месяцев и отмена препаратов МГТ. На фоне проводимой терапии мажущие кровянистые выделения прекратились на 2–3 месяце приема препарата Визанна.

Контроль эффективности терапии в обеих группах исследования осуществлялся с помощью оценки клинической картины заболевания, включающей изучение жалоб, оценки гинекологического статуса при проведении осмотра и ультразвукового исследования органов малого таза.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первое контрольное обследование пациенток проводилось через 3 месяца после начала лечения. При оценке характера менструальной функции у пациенток первой группы было выявлено, что у 5 женщин в течение первых трех месяцев лечения отмечались незначительные ациклические кровотечения из половых путей. У всех пациенток отмечалось клиническое улучшение (уменьшение боли во время менструации, тазовой боли и количества менструальных кровотечений). Кроме того, отмечалось улучшение строения и структуры стенок матки, но у 18 (25%) пациенток, несмотря на проведенное лечение, изменения все еще носили выраженный характер. Необходимо отметить, что у этих женщин длительность заболевания составляла более 10 лет и распространенность эндометриоза, а также его клинические проявления также были выраженными.

Через 6 месяцев после начала терапии диеногестом в дозе 2 мг у всех пациенток первой группы отмечалась стойкая ремиссия заболевания. Это характеризовалось как отсутствием клинических проявлений (болевого синдрома, нарушений менструального цикла), так и отсутствием патологических изменений в миометрии, что было подтверждено ультразвуковым исследованием органов малого таза.

У пациенток второй группы ациклические маточные кровотечения на фоне ежедневного применения Визанны прекратились в среднем к $60 \pm 10,7$ дня приема препарата. После достижения стойкой аменореи в течение 6 месяцев препарат был отменен.

При проведении ультразвукового исследования малого таза после 6 месяцев применения Визанны 2 мг не было выявлено эхографических признаков гиперплазии эндометрия ни у одной пациентки в обеих группах.

На фоне приема Визанны® не отмечалось побочных нежелательных явлений, таких как вегетососудистые реакции в виде приливов, головная боль, диспепсические расстройства, депрессия, артериальная гипертензия, дискомфорт в молочных железах, аллергические реакции. Поэтому ни у одной пациентки нам не пришлось прекращать лечение из-за плохой переносимости. Кроме того, ни у кого не было выявлено прибавки массы тела.

В настоящее время хирургическое лечение не рассматривается как единственно возможный метод диагностики эндометриоза, поскольку альтернативным вариантом выявления эндометриоза как причины хронической тазовой боли признается гормональная терапия [1].

Уникальным по структуре и действию гестагенным компонентом является диеногест, обладающий свойствами группы 19-норстероидов (антипролиферативная активность) и производных прогестерона (благоприятный метаболический профиль) [10]. Сочетание этих свойств позволяет использовать препараты, содержащие диеногест, при планировании длительного лечения [11–12].

Мы присоединяемся к мнению авторов, которые считают, что диеногест обладает высокой клинической

эффективностью в отношении эндометриоза, демонстрируя оптимальный фармакологический профиль, подавляя пролиферацию стромальных эндометриодных клеток [11] и продукцию провоспалительных цитокинов этими клетками [12]. Реализуя свое влияние через экспрессию генов, образование специфических белков, цитокинов и факторов роста, диеногест одновременно со снижением пролиферативной активности клеток эндометриодных гетеротопий приводит к усилению процессов апоптоза и подавляет неоангиогенез [12]. Высокая эффективность препарата в отношении эндометриодных очагов может быть обусловлена выраженным локальным прогестагенным, антиэстрогенным и антипролиферативным эффектами, которыми обладает диеногест [10–13].

В процессе выполнения исследования мы убедились в хорошей переносимости диеногеста (Визанны®), так как не наблюдали каких-либо выраженных побочных реакций, которые вынуждали бы пациентку отказаться от приема препарата даже при продолжительном (в течение 6 месяцев) его использовании. У отдельных пациенток в перименопаузе сохранялись мажущие межменструальные выделения, но с увеличением продолжительности лечения этот симптом купировался. У всех пациенток второй группы удалось добиться стойкой аменореи без рецидивов ациклических маточных кровотечений к 4–6 упаковке приема препарата, у 11,1% женщин пременопаузального возраста отмечалась аменорея, что в данной возрастной группе может расцениваться как положительный результат лечения. Кроме того, при эхографическом исследовании эндометрия ни у одной пациентки не было выявлено его гиперплазии. Это, несомненно, свидетельствует о положительном влиянии препарата, причем не только на очаги эндометриоза, но и на эндометрий. Профилируя гиперплазию эндометрия, диеногест предотвращает и возникновение маточных кровотечений, обусловленных этим процессом.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение диеногеста (Визанны®) в дозе 2 мг в течение 6 месяцев эффективно с целью терапии эндометриоза у пациенток пременопаузального возраста и в постменопаузе.

2. Эффективность диеногеста (Визанны®) в дозе 2 мг в течение 6 месяцев в отношении терапии эндометриоза у женщин данных возрастных групп доказана клинически, что характеризовалось отсутствием болевого синдрома и ациклических менструальных кровотечений. При ультразвуковом исследовании органов малого таза отмечено снижения степени выраженности аденомиоза.

3. Применение диеногеста (Визанны®) в дозе 2 мг в течение 6 месяцев у женщин пременопаузального возраста и в постменопаузе при впервые выявленном эндометриозе характеризуется хорошей переносимостью и не сопровождается побочными эффектами, делающими невозможным его длительный прием. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов у больных генитальным эндометриозом. *Гинекология*. 2012;14(5):17–21. [Kuznesova IV, Hovrina EA, Kirpikov AS. Combined oral contraceptive pill in patients with genital endometriosis. *Ginekologija*. 2012;14(5):17–21. (In Russ.)].
2. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002 Mar;955:11–22; discussion 34–6, 396–406.
doi: 10.4324/9780203319390_chapter_4
3. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:268.
doi: 10.1056/nejmra0804690
4. Bisboff F, Heard M, Simpson J. Somatic DNA alterations in endometriosis: High frequency of chromosome 17 and p53 loss in late stage endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2002;55:49–64.
doi: 10.1016/s0165-0378(01)00131-0
5. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):481–500.
doi: 10.1093/humupd/dmx011
6. Osteen K, Bruner-Tran K, On D et al. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: Potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 955:139–46.
doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02774
7. Van Kaam KJAF, Romano A, Schouten JP et al. Progesterone receptor polymorphism +331G/A is associated with a decreased risk of deep infiltrating endometriosis. *Hum reprod*. 2006;22(1):129–35.
doi: 10.1093/humrep/del325
8. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364: 1789–99.
doi: 10.1016/s0140-6736(04)17403-5
9. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;Cd005997.
doi: 10.1002/14651858.CD005997.pub2
10. Momoeda M, Harada T, Terakawa N et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:1069–76.
doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01076
11. Kives S, Brown J, Prentice A, Deary A, Bland ES. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000, Issue 2. Art. No.: CD002122.
doi: 10.1002/14651858.CD002122
12. Fu L, Osuga Y, Hirata T et al. Dienogest inhibits BrdU uptake with G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2008;89:1344–7.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.042
13. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Тезикова Т.А. и др. Эффективность терапии пациенток с эндометриодными кистами яичников. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016;1–2:21–26. [Kalinkina OB, Tezikov YuV, Tezikova TA et al. Effektivnost' terapii pacientok s ehndometrioidnymi kistami yaichnikov [Effectivness of the therapy of patients with ovarian endometriotic cysts]. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. 2016;1–2:21–26. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинкина О.Б. – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: maiorof@mail.ru
ORCID 0000-0002-1828-3008

Тезиков Ю.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: yra.75@inbox.ru
ORCID 0000-0002-8946-501X

Липатов И.С. – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7277-7431

Аравина О.Р. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ
E-mail: dr.aravina@gmail.com
ORCID 0000-0002-2107-1508

Мартынова Н.В. – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: nadya-martynova@yandex.ru
ORCID 0000-0003-2762-9346

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kalinkina OB – PhD, Associate Professor, Professor, obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: maiorof@mail.ru
ORCID 0000-0002-1828-3008

Tezikov YuV – PhD, Professor, Head of chair №1 of obstetrics and gynecology of the SamSMU.
E-mail: yra.75@inbox.ru
ORCID 0000-0002-8946-501X

Lipatov IS – PhD, Professor, Professor of chair №1 of obstetrics and gynecology of the SamSMU.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7277-7431

Aravina OR – teaching assistant of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: dr.aravina@gmail.com
ORCID 0000-0002-2107-1508

Martynova NV – clinical resident of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: nadya-martynova@yandex.ru
ORCID 0000-0003-2762-9346

■ Автор для переписки

Тезиков Юрий Владимирович
Адрес: 155, ул. Ташкентская,
г. Самара, Россия, 443095.
E-mail: yra.75@inbox.ru
Тел.: +7 (927) 685 44 85

■ Corresponding Author

Tezikov Yuri Vladimirovich
Address: 155 Tashkentskaya st.,
Samara, Russia, 443095.
E-mail: yra.75@inbox.ru
Phone: +7 (927) 685 44 85

УДК 618.36-008.64-036.12-07:618.2

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 20.12.2018

Решение о публикации принято / Accepted: 25.01.2019

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПОДХОД К КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СТАНДАРТИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ

COMBINED APPROACH TO CLINICAL CLASSIFICATION OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PERINATAL PERIOD: SETTING STANDARD IN DIAGNOSTIC AND OBSTETRIC MANAGEMENT

Ю.В. Тезиков

И.С. Липатов

Л.Ю. Гогель

А.Р. Азаматов

В.К. Эрметов

Yurii V. Tezikov

Igor' S. Lipatov

Lyudmila Yu. Gogel

Amir R. Azamatov

Valibek K. Ermetov

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical
University (Samara, Russia)

Цель — оптимизация перинатальных исходов путем применения новой клинической классификации хронической плацентарной недостаточности (ХПН) и комплексной оценочной шкалы с расчетом интегрального показателя компенсаторно-приспособительных реакций плаценты.

Материал и методы. Для разработки оценочной шкалы диагностики степени тяжести ХПН обследованы 154 беременные женщины группы высокого риска по тяжелым формам ПН, у которых в сроки 18–24 нед. и 28–38 нед. проведено определение содержания в крови маркеров апоптоза, эндотелиальной дисфункции, клеточной трансформации, энергообмена. Диагностические параллели у 359 беременных женщин с различной клинической и морфологической реализацией хронической ПН позволили разработать оригинальный способ диагностики степени тяжести данного осложнения беременности.

Результаты и их обсуждение. Цепь изменений в плаценте при ХПН («дисфункция плаценты» → «декомпенсированная ПН» → «прогрессирующая ДПН» → «критическая ПН») легла в основу новой клинической классификации ХПН. Применяя комплексную балльную шкалу, рассчитывают итоговый показатель. При его значении от 1 до 3 баллов диагностируют дисфункцию плаценты; от 4 до 9 баллов — декомпенсированную ПН; от 10 до 13 баллов — прогрессирующую декомпенсированную ПН; от 14 баллов и более — критическую ПН. При значении итогового показателя 0 баллов констатируют отсутствие ПН.

Objectives — to implement both a new clinical classification of chronic placental insufficiency (CPI) and a new complex rating scale based on calculation of an integral indicator of compensatory-adaptive placental reactions in order to improve perinatal outcomes.

Material and methods. We examined 154 pregnant women with high risk of severe placental insufficiency (PI) in whom the markers of apoptosis, endothelial dysfunction, cell transformation and energy exchange were detected in gestation weeks 18–24 and 28–38 via blood analysis. It served the basis for development of the CPI severity rating scale. Diagnostic correlations in 359 pregnant women with various clinical and morphological manifestation of chronic PI allowed us to develop an original method of diagnosing the severity of this complication.

Results and Discussion. The sequential changes in placenta in CPI ("placenta dysfunction" → "decompensated PI" → "progressive decompensated PI" → "acute PI") formed the basis of a new CPI clinical classification. The final indicator was calculated according to the complex point scale. The indicator's value from 1 to 3 points corresponds to placental dysfunction; the decompensated PI is diagnosed at 4 to 9 points; at 10 to 13 points — progressive decompensated PI; starting from 14 points — acute PI. The absence of PI is reported if the value of the final indicator scores zero.

Выводы. Стандартизация подхода к диагностике ХПН повышает точность диагностики тяжелых форм ПН на 39%, улучшает перинатальные исходы на 60%, позволяет избежать инвалидизирующих состояний новорожденных. Высокая информативность и достоверность разработанного способа диагностики степени тяжести ПН подтверждена с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, апоптоз, факторы роста, эндотелиальная дисфункция, клиническая классификация, диагностическая шкала.

Конфликт интересов: не заявлен.

■ ВВЕДЕНИЕ

Внедрение ультразвуковой и молекулярно-генетической диагностики, успехи в области микробиологии, развитие клеточных технологий позволили на высокотехнологичном уровне изучать физиологические и патофизиологические процессы, лежащие в основе функционирования фетоплацентарной системы, течения беременности и родового акта [1].

Снижение перинатальной смертности характеризует уровень репродуктивного здоровья населения, а также качество акушерской и неонатологической помощи. Уровень перинатальной смертности в России прогрессивно снижается: в 2013 г. — 9,60/00, 2014 г. — 8,80/00, 2015 г. — 8,30/00, 2016 г. — 7,90/00, 2017 г. — 7,50/00. В большинстве стран Евросоюза он составляет менее 5,60/00. Несмотря на ощутимое сокращение различий в перинатальной смертности с европейскими странами в последние годы, резерв снижения ее уровня сохраняется. Ведущей причиной перинатальной смертности является патология плаценты (ВОЗ, 2016). При этом результативность профилактических мероприятий остается достаточно низкой, возможно, вследствие недостаточной изученности механизмов плацентарной альтерации. В настоящее время термин «фетоплацентарная недостаточность» является дискуссионным и современные знания о теории развития хронической плацентарной недостаточности (ХПН) не отвечают возможностям практической медицины. Многие вопросы, касающиеся причин, методов диагностики, действующей клинической классификации, несмотря на большое количество исследований, посвященных синдрому ПН, сохраняют свою актуальность и не имеют прямого ответа [2, 3, 4].

Многокомпонентный подход к изучению функциональной активности плаценты позволяет решать основную задачу по высокоинформативным прогнозированию ПН и диагностике степени ее тяжести. Практически значимая и перспективная клиническая оценка защитной функции плаценты от иммунологических реакций путем индукции трофобластоапоптоза иммунокомпетентных клеток как основной в эволюционно закрепленной иерархии биологических функций позволила существенно дополнить возможности оценки состояния фетоплацентарного комплекса [3]. Основным механизмом нарастания структурно-функциональных нарушений, приводящих к неадекватному обеспечению плода, считается дисбаланс регуляторных механизмов на уровне запрограммированной клеточной гибели

Conclusion. Setting a standard in the CPI diagnostic makes it 39% more accurate in severe PI, improves the perinatal outcomes by 60%, helps to avoid the disabling conditions in the neonates. High informativity and reliability of the developed PI severity rating diagnostic method was confirmed within the evidence-based medicine approach.

Keywords: placental insufficiency, apoptosis, growth factors, endothelial dysfunction, clinical classification, diagnostic scale.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

и трансформации, энергообеспечения, синтеза белка, роста сосудов и микроциркуляции крови [5, 6, 7]. Поскольку унифицированных подходов к диагностике и акушерской тактике при ПН различной степени тяжести нет, необходим концептуальный подход к стандартизации диагностического поиска при недостаточности фетоплацентарной системы.

■ ЦЕЛЬ

Оптимизация перинатальных исходов путем применения новой клинической классификации ХПН и комплексной оценочной шкалы с расчетом интегрального показателя компенсаторно-приспособительных реакций плаценты.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Верификация диагноза ПН должна основываться на оценке состояния плода и новорожденного, данных лабораторно-инструментального обследования фетоплацентарного комплекса, результатах морфологического исследования плаценты. В основу исследования положен комплексный подход к оценке ведения беременных высокого риска по развитию тяжелых форм ПН и неблагоприятных перинатальных исходов. Он включает использование прогностических и диагностических возможностей неинвазивных методов исследования (УЗИ, УЗДГ, КТГ) в сочетании с оценкой маркеров эндотелиальной дисфункции, запрограммированной клеточной гибели, децидуализации, клеточной пролиферации и энергообеспечения, характеризующих ключевые биологические процессы жизнеобеспечения и функционирования [8].

Для реализации поставленной цели была сформирована группа наблюдения, состоящая из 154 беременных женщин группы высокого риска по тяжелым формам ПН [5]. В сроки 18–24 нед. и 28–38 нед. гестации им проведено определение в крови содержания:

— маркеров эндотелиальной дисфункции (МЭД) — индекса цитотоксичности антиэндотелиальных антител (ИЦ АЭАТ), общего IgE, количества и адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов;

— маркеров апоптоза (МА) — лимфоцитов с фенотипом CD95+ (FasR (CD95) — мембранный рецептор инициации апоптоза системы FasR-FasL) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α — «лиганд смерти» и провоспалительный цитокин семейства фактора некроза опухолей);

— маркера децидуализации стромальных клеток (МД) — плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ — плацентарный белок, характеризующий состояние материнской части плаценты, регулятор биоактивности инсулиноподобных факторов роста);

— маркеров клеточной пролиферации и энергообеспечения клетки — фактора роста плаценты (ФРП — разновидность сосудисто-эндотелиального фактора роста) и плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ — фермент регуляции энергетического обмена по принципу «фосфорилирование — дефосфорилирование»).

ИЦ АЭАТ определялся по стандарту Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (США) — технике перекрестной пробы с моноцитами: до 10% разрушенных клеток — результат отрицательный, 10–20% — слабopоложительный, 20–50% — положительный, 50–100% — резкоположительный [9, 10]. Идентификацию лимфоцитов CD95+ (ЛСД95+) осуществляли методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITSFab-фрагментами антимышиных иммуноглобулинов. Уровни общего IgE, ПАМГ, ФНО α , ФРП и ПЩФ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Ретроспективно с учетом клинического течения беременности из 154 женщин были сформированы две группы сравнения: I группу составили 109 женщин с ПН; II группу — 45 женщин с ПН в сочетании с преэклампсией и экстрагенитальной патологией (ЭГП). Контрольную группу (III группа) составили 30 здоровых беременных женщин. Во II группе сравнения преэклампсия диагностирована в 100% наблюдений (умеренной степени — у 40 (88,9%) беременных; средней степени — у 5 (11,1%)). ЭГП была представлена хроническим пиелонефритом у 6 женщин (13,3%), НЦД по гипертоническому и смешанному типам у 14 женщин (31,1%), гипертонической болезнью у 3 женщин (6,7%), сахарным диабетом у 2 женщин (4,4%), хроническим бронхитом у 6 женщин (13,3%), железодефицитной анемией у 31 женщины (68,9%). В исследование включались беременные с отрицательными результатами клинического и лабораторного (бактериоскопическое, бактериологическое, ИФА, ПЦР) обследования на урогенитальную инфекцию.

Для разработки комплексной балльной шкалы степени тяжести хронической ПН были выделены следующие диагностические критерии:

1) степень несоответствия данных ультразвуковой фетометрии (УЗ-фетометрия) гестационному возрасту плода;

2) оценка по балльной диагностической шкале хронической ПН — ультразвуковое и лабораторное тестирование;

3) степень нарушения кровотоков в маточных и пуповинной артериях;

4) интегральный показатель состояния плода (ИПСП);

5) реакция сердечно-сосудистой системы плода (РСССП).

Количественная оценка изменений указанных диагностических критериев была проанализирована у 359 беременных женщин, обследованных в динамике гестации. Из них у 96 беременных имела место задержка роста плода (ЗРП) различной степени тяжести, у 140 — внутриутробная гипоксия плода (ХГП), у 53 — сочетание ЗРП и ХГП, у 70 — беременность протекала без осложнений и завершилась рождением здорового ребенка.

Для стандартизации диагностики степени тяжести ХПН была проведена балльная градация выделенных критериев от 0 до 3 баллов с учетом результатов корреляционного анализа между диагностическими критериями хронической ПН и перинатальными исходами (оценка по шкале Апгар, морфофункциональная зрелость новорожденного, течение периода ранней адаптации), данными морфологического исследования плаценты. При сильной корреляционной связи — коэффициент корреляции равен 0,8 и более ($0,8 \leq k < 1,0$) — количественное значение параметра соответствует 3 баллам. При корреляционной связи средней силы — коэффициент корреляции от 0,3 до 0,8 ($0,3 \leq k < 0,8$) — количественное значение параметра соответствует 2 баллам. При слабой степени корреляционной связи — коэффициент корреляции от 0,1 до 0,3 ($0,1 \leq k < 0,3$) — количественное значение параметра соответствует 1 баллу. При отсутствии (незначимой) корреляционной связи — коэффициент корреляции менее 0,1 — количественное значение параметра соответствует 0 баллов.

Оценка по балльной ультразвуковой диагностической шкале хронической ПН является среднеарифметическим значением суммы баллов по каждому параметру [11]. В данной шкале учитываются 7 параметров: размеры плода (соответствие фетометрических показателей предполагаемому сроку гестации), сердечная деятельность плода (частота сердцебиений, нарушение ритма, наличие эпизодов брадикардии), дыхательная активность плода (продолжительность эпизодов, частота, форма дыхательных движений), двигательная активность плода, тонус плода (оценка положения конечностей относительно туловища), исследование плаценты (расположение, состояние миометрия в зоне плацентации, степень зрелости, толщина, патологические включения) и объем околоплодных вод. Каждый параметр оценивается в баллах от 5 до 0 в соответствии с выявленным доминирующим признаком или количественным значением показателя. УЗ-сканирование проводилось по трансабдоминальной методике с применением ультразвуковой системы «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия) с цветным доплеровским картированием. Степень несоответствия УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода определяли путем измерения основных фетометрических параметров (бипаритальный размер головки плода, средние диаметры живота и груди, длина бедренной кости). По отклонениям от нормы судили о наличии ЗРП различной степени тяжести: при несоответствии на 1–2 нед. диагностировали ЗРП I степени, на 3–4 нед. — ЗРП II степени, более 4 нед. — ЗРП III степени. Особенности маточной и фетальной гемодинамики изучали по результатам УЗДГ. Степень нарушения кровотоков оценивали согласно

классификации А.Н. Стрижакова [12]. Регистрировали ИПСП и РСССП оценивали по КТГ на полностью автоматизированном компьютерном фетальном мониторе АУСП-2 (фирма «Уникос») [13].

Гистологические срезы производили с помощью видеокамеры ССД КОСОН КСС-310РД и светового микроскопа Nikon ALPHAPHOT – 2 YS2 – H (Japan). Согласно критериям, разработанным А.П. Миловановым, выделяли 3 степени тяжести хронической ПН [14].

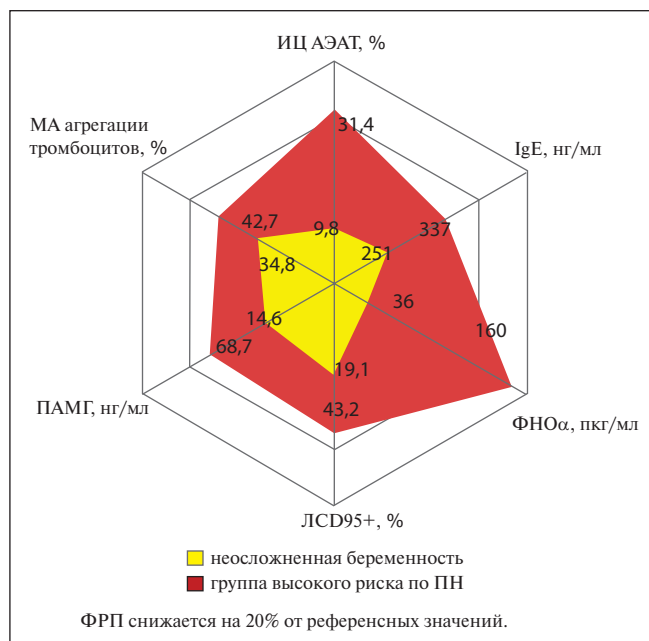
Обработка результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием программы SPSS Statistics версия 21 (лицензия №20130626-3). В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа. При гауссовском распределении вычислялась средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (σ). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Оценка значимости различий средних арифметических значений проводилась с помощью критерия Стьюдента, возможность использования которого определялась критерием Фишера – Снедекора. Для расчета необходимого количества измерений и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования. При этом определялся минимальный объем выборок, который обеспечивал достоверность полученных результатов 95%. Информативность диагностических исследований оценивалась тестами доказательной медицины, в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лабораторного тестирования 154 беременных группы высокого риска по тяжелым формам ПН показали, что в середине II триместра содержание в периферической крови маркеров апоптоза – ЛСD95+ и ФНО α , а также ПАМГ и ФРП достоверно не отличается между собой в группах беременных с ПН без преэклампсии и с ПН на фоне преэклампсии ($P>0,05$), но имеются достоверные отличия от референсных значений ($P<0,05$). Это подтверждает специфичность данных маркеров в отношении ПН (рисунки 1).

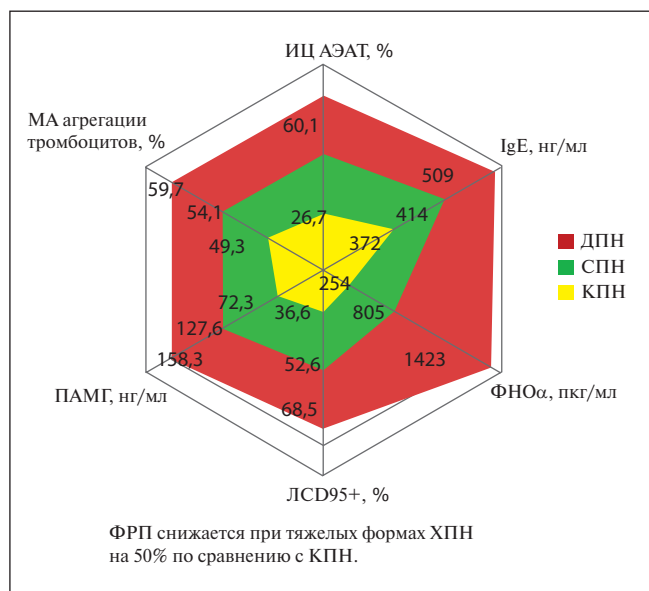
Полученные результаты по маркерам эндотелиальных нарушений – ИЦ АЭАТ и общему IgE – свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции во II триместре беременности при высоком риске развития тяжелых форм ПН. Однако, учитывая патогенетическую связь повреждений сосудистого эндотелия со многими осложнениями беременности вследствие нарушения формирования гемохориального типа плацентации и волн инвазии цитотрофобласта, целенаправленно для прогнозирования ПН данные маркеры можно применять лишь в комбинации с другими показателями.

Лабораторное тестирование в III триместре физиологической и осложненной ПН беременности выявило достоверные различия в содержании МА, МД, клеточной пролиферации и энергообеспечения, а также их корреляцию со степенью тяжести ПН (рисунки 2).



Рисунки 1. Предикторные значения лабораторного тестирования хронической ПН во II триместре гестации.

В целом мониторинг количественных значений параметров, объективизирующих степень эндотелиальной дисфункции, нарушения децидуализации, апоптоза, клеточной пролиферации и энергообеспечения в плаценте показал их значимость в патогенезе ПН, заключающейся в первичности данных патологических отклонений в отношении реализации плацентарной дисфункции и жесткой ассоциации с формированием ПН различной степени тяжести. Разнонаправленность изменений содержания маркеров эндотелиальной дисфункции, запрограммированной клеточной гибели, децидуализации и ФРП в крови беременных женщин и наличие отрицательной корреляционной связи между ними свидетельствуют о взаимообусловленности указанных процессов при беременности и патогенетически обосновывают разработку новых подходов



Рисунки 2. Диагностические критерии степени тяжести хронической ПН.



Рисунок 3. Патогенез хронической плацентарной недостаточности.

к прогнозированию и ранней диагностике плацентарной недостаточности, оценке степени ее тяжести.

Результаты исследования показывают, что в сложной, до конца не изученной цепи механизмов развития хронической ПН объективизированы основные звенья ее патогенеза, включая этап плацентарной дисфункции. В представленной схеме патогенеза хронической ПН, наряду со звеньями патогенеза, учтена и реакция плода на нарушения функций плаценты. В отношении плода хроническую ПН можно рассматривать как дизонтогенетический антенатальный процесс. Он, как правило, сопровождается полисистемной и полиорганной дисфункцией или недостаточностью (рисунок 3).

Данные исследования позволили патогенетически обосновать включение маркеров ПН и степени ее тяжести (наряду с УЗ-компонентом) в программу

диагностики данного осложнения с целью повышения ее точности. Для удобства интерпретации проведена градация лабораторных критериев по 5-балльной системе оценки аналогично УЗ-части шкалы, включающей 7 параметров (таблица 1).

Результаты диагностики ПН во время беременности с применением оценочной диагностической шкалы, с лабораторным и УЗ-тестированием в сопоставлении с гистологическим диагнозом показали их совпадение в 91% наблюдений, несовпадение – в 9%, при тяжелых формах повышение точности диагностики по сравнению только с УЗ-обследованием отмечено на 39%.

Исходами беременности при тяжелых формах ПН явились гипоксически-ишемические и травматические поражения ЦНС, отечный синдром, дыхательные нарушения, неонатальная желтуха, геморрагический синдром и гематологические нарушения у новорожденных в 100% наблюдений при ведении беременных по УЗ-шкале и в 40% наблюдений – при ведении беременных по диагностической шкале с лабораторным и УЗ-тестированием.

Комплексная диагностика позволила избежать инвалидизирующих состояний новорожденных.

В настоящее время нет унифицированной клинической классификации ХПН. Понятия «компенсированная», «субкомпенсированная», «декомпенсированная», «декомпенсированная».

Балл	ИЦ АЗАТ, %	IgE, нг/мл	ЛСД 95+, %	ФНО α , пкг/мл	ПАМГ, нг/мл	ФРП, пкг/мл	Степень ПН
5	16,7 $\pm$ 4,1 (5–20)	328 $\pm$ 24 (280–352)	21,9 $\pm$ 2,1 (17–26)	92 $\pm$ 11 (50–150)	23,7 $\pm$ 4,1 (19–30)	353 $\pm$ 18 (330–430)	норма
4	26,7 $\pm$ 2,5 (22–33)	372 $\pm$ 12 (356–392)	36,6 $\pm$ 3,3 (30–42)	254 $\pm$ 22 (200–350)	72,3 $\pm$ 6,2 (60–85)	282 $\pm$ 23 (241–315)	компенсированная ПН
3	39,3 $\pm$ 4,0 (34–45)	414 $\pm$ 11 (395–450)	52,6 $\pm$ 3,5 (47–58)	805 $\pm$ 99 (650–950)	127,6 $\pm$ 10,1 (92–140)	182 $\pm$ 13 (162–203)	субкомпенсированная ПН
2	60,1 $\pm$ 6,9 (47–75)	509 $\pm$ 31 (460–570)	68,5 $\pm$ 3,8 (63–76)	1423 $\pm$ 125 (1000–1700)	158,3 $\pm$ 13,2 (141–182)	141 $\pm$ 10 (110–157)	декомпенсированная ПН
1	–	–	–	–	–	–	прогрессирующая декомпенсированная ПН
0	–	–	–	–	–	–	критическая ПН

Таблица 1. Балльная оценка лабораторной составляющей оценочной шкалы диагностики степени тяжести ПН (М $\pm$ δ, разброс показателя)

Показатели степени тяжести ПН	Баллы			
	0	1	2	3
Несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода (в неделях)	нет	на 1–2	на 3	на 4 и более
Оценка по диагностической шкале ПН (в баллах)	5–4,6	4,5–3,6	3,5–2,1	2,0–0
Степень нарушения кровотоков	нет	IA, IB	II	III
ИПСП	менее 1	1–2	2–3	3 и более
РСССП (в баллах)	5	4–3	2	1–0

Таблица 2. Комплексная балльная шкала оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности

сированная» для клинической оценки степени тяжести плацентарной недостаточности взяты из морфологической оценки плаценты, в которой дифференцируются в зависимости от наличия или отсутствия компенсаторно-приспособительных реакций [12, 13]. Однако до родоразрешения и получения возможности проведения морфологического исследования достоверно судить об уровне компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте невозможно. При этом одни и те же изменения могут иметь как компенсаторно-приспособительный характер, так и патологический. Следовательно, термин «компенсированная» плацентарная недостаточность не может полноценно отражать состояние фетоплацентарного комплекса с клинических позиций. Ряд отечественных авторов к компенсированной плацентарной недостаточности относят случаи задержки роста плода I степени [12, 14]. То же касается и так называемой «субкомпенсированной» плацентарной недостаточности — с неясной сутью, клинически расцениваемой как начало декомпенсации (фаза начавшегося истощения, срыва компенсаторно-приспособительных реакций). Несмотря на то что субкомпенсированная плацентарная недостаточность является начальной стадией декомпенсации, выбор врачебной тактики, отличной от тактики при декомпенсированной плацентарной недостаточности, приводит иногда к более неблагоприятным перинатальным исходам, чем при диагнозе «декомпенсированная» плацентарная недостаточность [7, 13, 14].

Выявляемые в ходе лабораторно-инструментального обследования функциональные изменения плаценты предшествуют клиническим проявлениям ПН. То есть дисфункция плаценты — это начальный этап патологического процесса. Наличие задержки роста плода или его гипоксии свидетельствует в пользу истощения компенсаторных возможностей плаценты в отношении обеспечения нормального внутриутробного развития плода, то есть по сути развившейся декомпенсации ее функций, которая выражается в нарушении его состояния. Нарастание тяжести ПН, в том числе на фоне лечения, свидетельствует о ее прогрессировании, которое может достигнуть при несвоевременном родоразрешении критических значений с тяжелой внутриутробной асфиксией и антенатальной гибелью. Поэтому логично рассматривать последовательную цепь изменений в

плаценте при хронической ПН следующим образом: «дисфункция плаценты» → «декомпенсированная ПН» → «прогрессирующая ДПН» → «критическая ПН».

Для практической реализации данного подхода разработан способ диагностики степени тяжести ХПН, предусматривающий стандартизацию диагностического процесса и унифицированную клиническую классификацию данного осложнения беременности.

Корреляционный анализ между выделенными диагностическими критериями (данные УЗ-фетометрии; оценка по диагностической шкале с УЗ и лабораторным тестированием; степень нарушения кровотоков в маточных и пуповинной артериях; ИПСП; РСССП) и перинатальными исходами, результатами морфологического исследования плаценты позволил провести балльную градацию указанных параметров от 0 до 3 баллов, объединенную в комплексную балльную шкалу оценки степени тяжести хронической ПН (таблица 2).

Сущность разработанного способа заключается в том, что, применяя комплексную балльную шкалу, рассчитывают итоговый показатель. При его значении в соответствии с разработанной клинической классификацией степени тяжести хронической ПН от 1 до 3 баллов диагностируют дисфункцию плаценты; от 4 до 9 баллов — декомпенсированную ПН; от 10 до 13 баллов — прогрессирующую декомпенсированную ПН; от 14 баллов и более — критическую ПН. При значении итогового показателя 0 баллов констатируют отсутствие ПН.

Клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности:

I степень. Дисфункция плаценты (нарушение состояния плода отсутствует); изменения на уровне лабораторно-инструментальных показателей, характерных для компенсаторно-приспособительных реакций. Оценка по комплексной балльной шкале степени тяжести ХПН — от 1 до 3 баллов. Тактика — превентивное лечение в отношении возможной реализации ДПН с учетом выявленных отклонений в лабораторно-инструментальных параметрах.

II степень. Декомпенсированная плацентарная недостаточность (нарушения состояния плода по типу задержки развития и/или хронической гипоксии плода). Оценка по комплексной балльной шкале степени тяжести ХПН — от 4 до 9 баллов.

IIA степень. ДПН с преимущественным нарушением трофической функции плаценты. Тактика — лечение ПН с акцентом на нормализацию трофической функции плаценты.

IIБ степень. ДПН с преимущественным нарушением газообменной функции плаценты. Тактика — лечение ПН с акцентом на нормализацию газообменной функции плаценты.

IIВ степень. ДПН с сочетанным нарушением функций (трофической и газообменной) плаценты. Тактика — комплексное лечение ПН с учетом выявленных нарушений, при необходимости подготовка к родоразрешению.

III степень. Прогрессирующая ДПН (нарастание степени тяжести ПН, в том числе на фоне лечения). Оценка по комплексной балльной шкале степени

Показатель Степень тяжести ПН	Несоответствие данных УЗ-фетометрии гестацион- ному возрасту плода	Оценка по диагностической шкале ПН (баллы)	Степень нарушения кровоотоков	ИПСП	РСССП (баллы)
I ст. – дисфункция плаценты	нет	от 4,5 до 3,5	норма или IA	менее 1	5–4
II ст. – декомпенсированная ПН: IIA – с преимущественным нарушением трофической функции плаценты;	на 1–2 нед. или 2–4 нед.	от 3,4 до 2,5	IA, IB, II	менее 1	5–4
IIБ – с преимущественным нарушением газообменной функции плаценты;	нет	от 3,4 до 2,5	IA, IB, II	от 1 до 2	3
IIВ – с сочетанным нарушением функций	на 1–2 нед. или 2–4 нед.	от 3,4 до 2,1	IA, IB, II	от 1 до 2	3
III ст. – прогрессирующая декомпенсированная ПН	2–4 нед. и более	от 2,0 до 1,1	II, III	от 2 до 3	2
IV ст. – критическая ПН	на 3 и более недель	от 1 до 0	III	3 и более	1–0

Таблица 3. Критерии диагностики хронической плацентарной недостаточности в соответствии с клинической классификацией

тяжести ХПН – от 10 до 13 баллов. Тактика – интенсивное лечение ПН, срочное родоразрешение путем кесарева сечения.

IV степень. Критическая плацентарная недостаточность (тяжелая внутриутробная асфиксия плода; антенатальная гибель плода). Оценка по комплексной балльной шкале степени тяжести ХПН – 14 баллов и более. Тактика – интенсивное лечение ПН, экстренное родоразрешение. При антенатальной гибели плода подготовка к родоразрешению.

При разработке клинической классификации хронической ПН мы рассматривали степень тяжести ПН с позиции состояния плода, руководствуясь тем, что в оценке степени тяжести плацентарной недостаточности приоритет следует отдавать не степени изменений функций плаценты и морфологической структуры, а ее возможности обеспечить нормальное развитие плода. Особенностью данной классификации является то, что вслед за дисфункцией плаценты, при которой отсутствует страдание плода, а имеются лишь изменения на уровне лабораторно-инструментальных показателей, выделяется декомпенсированная ПН, свидетельствующая

о невозможности плаценты адекватно обеспечить развитие плода. Разделению декомпенсированной ПН на три степени в зависимости от клинического варианта страдания плода по типу «задержки роста», «гипоксии» или их сочетания соответствует конкретная акушерская тактика. При нарастании тяжести ПН и отсутствии эффекта от ее лечения диагностируют прогрессирующую или критическую степень тяжести.

Критерии диагностики хронической ПН в соответствии с предложенной клинической классификацией представлены в **таблице 3**.

Изменение пороговых значений итогового показателя, предложенного для оценки состояния фетоплацентарного комплекса, позволяет судить о различных стадиях компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте, контролировать эффективность проводимой терапии хронической ПН и служить основанием для срочного родоразрешения. Классификация исключает выделение промежуточных форм типа «субкомпенсированной» плацентарной недостаточности с неоднозначной акушерской тактикой и неблагоприятными перинатальными исходами.

Анализ результатов диагностики степени тяжести плацентарной недостаточности в период беременности в сопоставлении с перинатальными исходами, данными морфологического исследования плацент показал высокую точность совпадения клинического и гистологического диагнозов, соответствие наблюдений срочного/экстренного абдоминального родоразрешения, асфиксии новорожденных детей тяжелой степени, осложненного течения раннего неонатального периода степени тяжести ПН, диагностируемой в период гестации. Это объясняется своевременной диагностикой и более точной оценкой степени тяжести ПН за счет стандартизованного подхода к диагностике с применением комплексной балльной шкалы и разработанной новой классификации хронической ПН, позволивших выбрать адекватную акушерскую тактику (**рисунок 4**).

Для разработанного способа диагностики степени тяжести хронической ПН с позиции доказательной медицины определены чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов: 98%; 97%; 98%; 92%; 94%, что свидетельствует о его высокой информативности и достоверности.

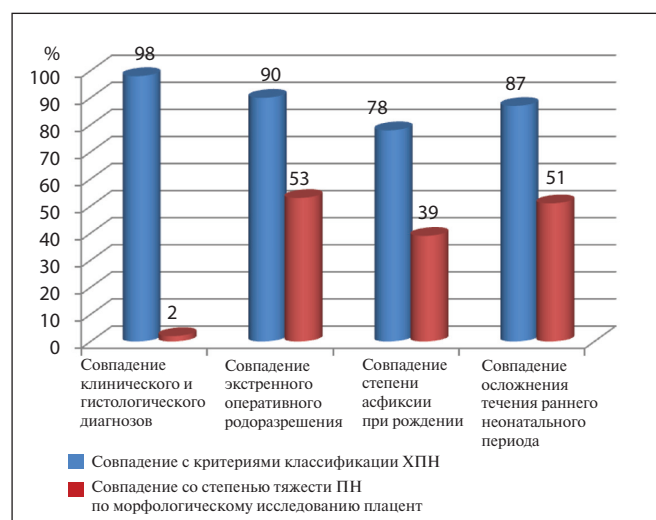


Рисунок 4. Совпадение клинического и гистологического диагнозов ПН, перинатальные исходы при апробации клинической классификации ХПН.

■ ВЫВОДЫ

1. Сроки реализации и степень тяжести ПН обусловлены началом и степенью дезадаптации эндотелиальной системы, активацией иммунопатологических реакций в плаценте, проявляющихся индуцированной трофобластом, запрограммированной клеточной гибелью лимфоцитов, изменениями регуляции клеточной трансформации, децидуализации и энергообмена в плаценте.

2. Использование современных подходов к оценке степени тяжести ПН с применением новой клинической классификации хронической ПН, базирующейся на комплексной балльной шкале с расчетом итогового показателя, позволяет стандартизировать диагностику, контроль результативности лечения и акушерскую тактику при ПН. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barker DJ, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(3):511–519.
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the Human Placenta*. New York: Springer. 2012; 941.
- Ahmed A., Dunk C. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen – a review. *Placenta*. 2009;21:16–24.
- Neerhof MG, Thaete LG. The Fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin. Perinatol*. 2008;32 (3):2549–2554.
- Giussani DA, Niu Y, Herrera EA. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress. *Adv Exp Med Biol*. 2014;814:77–87.
- Курманбаев Т.Е., Яковлев Н.В., Хасанов А.А. и др. Современные методы оценки состояния системы гемостаза в акушерстве. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016;5–6:68–73. [Kurmanbaev TE, Yakovlev NV, Khasanov AA et al. Modern assays of hemostatic system in obstetric practice. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2016;5–6:68–73. (In Russ.)].
- Овчинникова М.А. Влияние рецидивирующего течения герпетической инфекции у беременных на фетоплацентарный комплекс и состояние здоровья новорожденных детей. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2014; 1–2: 123–127. [Ovchinnikova MA. The impact of recurrent flow of herpes infection in pregnant by the fetoplacental complex and the health condition of newborn children. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2014;1–2:123–127. (In Russ.)].
- Devisme L, Merlot B, Ego A et al. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2013;120(2):165–168.
- Cerilli J, Brasile L. The vascular endothelial cell-specific antigen system: Three years experience in monocitecrossmathing. *Transplant. Proc*. 2002;17(1):567–510.
- Anderson UD. Fetal hemoglobin, α 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia. *Pregnancy Hyperten*. 2016;6(2):103–109.
- Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р. Анализ результатов 3-летнего применения шкалы определения плацентарной недостаточности и шкалы оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 2000;2:113–122. [Kuznetsov MI, Ordynskiy VF, Vasilyev AR. Placental insufficiency scale and fetal cardiovascular reactivity scale: results of application within 3 years. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii*. 2000;2:113–122. (In Russ.)].
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:120. [Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina YeV, Belotserkovtseva LD. Sindrom zaderzhki rosta ploda: Patogenez. Diagnostika. Lecheniye. Akusherskaya taktika. M.: GEOTAR-Media; 2012:120. (In Russ.)].
- Сидорова И.С., Макаров И.О. Методы исследования при беременности и в родах. Стандартные и новые технологии. М.: МЕДпресс-информ; 2005: 128. [Sidorova IS, Makarov IO. Metody issledovaniya pri beremennosti i v rodakh. Standartnyye i novyye tekhnologii. M.: MEDpress-inform; 2005:128. (Russ.)].
- Милованов А.П., Кириченко А.К. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии. *Архив патологии*. 2010;1:3–6. [Milovanov AP, Kirichenko AK. Morphology of the second wave of cytotrophoblast invasion. *Arkhiv patologii*. 2010;1:3–6. (In Russ.)].
- Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:210–222. [Kotel'nikov GP, Shpigel' AS. Dokazatel'naya medicina. Nauchno-obosnovannaya medicinskaya praktika. M.: GEOTAR-Media; 2012: 210–222. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тезиков Ю.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: yura.75@inbox.ru
ORCID 0000-0002-8946-501X

Липатов И.С. – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7277-7431

Гогель Л.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: gollidmila@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0769-2954

Азаматов А.Р. – ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: azamatov.amir@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0372-6889

Эрметов В.К. – ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: vali_ermetow@mail.ru
ORCID 0000-0001-7811-0240

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tezиков YuV – PhD, Professor, Head of chair №1 of obstetrics and gynecology of the SamSMU.
E-mail: yura.75@inbox.ru
ORCID 0000-0002-8946-501X

Lipatov IS – PhD, Professor, Professor of chair №1 of obstetrics and gynecology of the SamSMU.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7277-7431

Gogel LYU – PhD, assistant Professor of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: gollidmila@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0769-2954

Azamatov AR – resident of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: azamatov.amir@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0372-6889

Ermetov VK – resident of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: vali_ermetow@mail.ru
ORCID 0000-0001-7811-0240

■ Автор для переписки

Тезиков Юрий Владимирович
Адрес: 155, ул. Ташкентская, г. Самара, Россия, 443095.
E-mail: yura.75@inbox.ru
Тел.: + 7 (927) 685 44 85

■ Corresponding Author

Tezиков Yuri Vladimirovich
Address: 155 Tashkentkaya st., Samara, Russia, 443095.
E-mail: yura.75@inbox.ru
Phone: +7 (927) 685 44 85

УДК 616.36-616-003.826
© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 15.01.2019
Решение о публикации принято / Accepted: 20.02.2019

НОВЫЙ МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

NEW PROGNOSTIC METHOD FOR ESTIMATION OF LIPID DISTRESS SYNDROME DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Д.Ю. Константинов¹

Г.В. Недугов²

Л.Л. Попова¹

Е.А. Константинова¹

Dmitrii Yu. Konstantinov¹

German V. Nedugov²

Larisa L. Popova¹

Elena A. Konstantinova¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» (Самара, Россия)

¹Samara State Medical University
(Samara, Russia)

²Samara Regional Bureau of Forensic
Medical Expertise (Samara, Russia)

Цель — разработать на основе клинических и лабораторных данных способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов с хроническим гепатитом С.

Материал и методы. Изучены исходы в отношении развития липидного дистресс-синдрома у 267 больных хроническим гепатитом С, не подвергавшихся противовирусной терапии на протяжении периода наблюдения от 1 года до 7 лет.

Результаты. На основе дискриминантного анализа данных комплексного обследования 167 пациентов разработана дискриминантная модель прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у пациентов с хроническим гепатитом С при отсутствии противовирусной терапии. На данных обследования других 100 пациентов осуществлена кросс-проверка точности прогнозирования.

Выводы. Разработанный способ прогнозирования развития липидного дистресс-синдрома у больных хроническим гепатитом С характеризуется точечными оценками чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата, равными 100%.

Ключевые слова: липидный дистресс-синдром, хронический гепатит С, прогнозирование, дискриминантный анализ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — to work out a prognostic method, based on clinical and laboratory data, which can predict the development of lipid distress syndrome in patients with chronic viral hepatitis C.

Material and methods. We studied the outcomes of chronic viral hepatitis C with respect to development of lipid distress syndrome in 267 patients who did not receive antiviral therapy during the observation period lasting for 1 to 7 years.

Results. Discriminant function analysis of the data acquired after examination of 167 patients helped us to work out a discriminative model of predicting the development of lipid distress syndrome in patients with chronic viral hepatitis C in the absence of antiviral therapy. Cross-checking of prediction accuracy was carried out on the data of examination of other 100 patients.

Conclusion. The designed technique for predicting the development of lipid distress syndrome in patients with chronic hepatitis C is characterized by point estimates of sensitivity and prognostic value of the negative result equal to 100%.

Keywords: lipid distress syndrome, chronic viral hepatitis C, prognosis, discriminant analysis.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из важных аспектов течения инфекционного процесса, вызываемого вирусом гепатита С (HCV), является способность HCV-инфекции инициировать нарушения липидного обмена, сопровождающиеся системной патологической реакцией организма [1–2]. Возникающие вследствие указанной дислипидемии патобиохимические и патоморфологические процессы выходят за рамки органа-мишени — печени и способствуют возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний. Подобные метаболические нарушения, запускаемые различными патологическими факторами, одним из которых является HCV-инфекция, определены академиком В.С. Савельевым как липидный дистресс-синдром (ЛДС) [3].

Опасность ЛДС при хроническом гепатите С (ХГС) объясняется не столько утяжелением течения HCV-инфекции под влиянием вызываемых ЛДС заболеваний, сколько их способностью к самостоятельному прогрессированию даже после элиминации HCV из организма. В этой связи необходимым компонентом изучения патофизиологических процессов, запускаемых HCV-инфекцией, представляется поиск методов прогнозирования развития ЛДС у пациентов с ХГС, что особенно актуально при длительном отсутствии противовирусной терапии (ПВТ).

Ранее нами был разработан способ прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии ПВТ в течение 7 лет от момента инфицирования [4]. Данный способ обладает достаточно высоким индексом точности, равным 88,8%. Однако на практике пока не удается выявлять от 9% до 19% пациентов с обязательным развитием ЛДС в будущем [4]. При этом ЛДС в течение 7 лет отсутствия ПВТ развивается у 30% пациентов с отрицательным результатом прогнозирования. Учитывая потенциальную опасность ЛДС и ассоциированной с ним системной патологии, данное обстоятельство делает актуальным поиск новых методов прогнозирования развития ЛДС при HCV-инфекции с более высокой чувствительностью и прогностической ценностью отрицательного результата прогнозирования (ПЦОР).

■ ЦЕЛЬ

Разработать на основе клинических и лабораторных данных способ прогнозирования развития ЛДС у пациентов с ХГС при отсутствии ПВТ с точечными оценками чувствительности и ПЦОР, равными 100%.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра, открытого на базе кафедры и клиники инфекционных болезней СамГМУ, за период 2010–2017 гг. были изучены исходы в отношении развития ЛДС у 267 амбулаторных и стационарных больных ХГС, не подвергавшихся противовирусной терапии на протяжении 1–7 лет ($\mu = 3,7$ года, $s = 1,01$ года). В течение указанного срока наблюдения у 200 пациентов этой группы было зарегистрировано развитие ЛДС, а у 67 пациентов ЛДС не развился. Выбывших из-под

наблюдения или пациентов с неизвестным исходом в проведенном исследовании не было.

В ходе исследования также анализировали результаты клинического и лабораторного (включая иммунный и гормональный статус, показатели цитолиза, холестаза, мезенхимально-воспалительного синдрома) обследований, проведенных на момент первичного выявления ХГС, а также в течение всего периода наблюдения. При включении в исследование в момент первичного установления диагноза ХГС у каждого пациента было зарегистрировано 27 инструментально-лабораторных и клинико-функциональных показателей.

Определение вируса гепатита С (качественно и количественно) проводили методом полимеразной цепной реакции с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск).

Факт развития ЛДС устанавливали при регистрации у пациента во время динамического наблюдения следующих показателей: дислипидемии (уровень общего холестерина превышает 6,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) $>3,0$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин, триглицеридов $>1,7$ ммоль/л), жировой инфильтрации печени, холестероза желчного пузыря, липогенного панкреатита.

Полученные данные случайным образом были разделены на 2 выборки из 167 и 100 пациентов. Результаты обследования 167 пациентов (150 пациентов с последующим развитием ЛДС и 17 без такового) использовали для построения дискриминантной модели. Для этого данные подвергали линейному дискриминантному анализу, используя пошаговый алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все регистрировавшиеся клинико-функциональные и лабораторные показатели, а также возраст пациентов. Целью дискриминантного анализа являлось построение функций классификации, позволяющих по оптимальному набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих развитие или отсутствие ЛДС в будущем при отсутствии ПВТ. В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все переменные были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу прогнозирования развития ЛДС. В качестве определяющего фактора для включения или исключения переменных из модели использовали значения соответствующих F -статистик (F включения $>3,5$). Помимо F -статистик каждой из переменных, на каждом шаге алгоритма оценивали такие показатели, как λ дискриминантной модели в целом; λ каждой из переменных дискриминантной модели; частные статистики λ каждой из переменных модели; F -статистики дискриминантной модели в целом и толерантность каждой переменной дискриминантной модели.

После построения дискриминантной модели осуществляли ее кросс-проверку, используя данные обследования оставшихся 100 пациентов, не участвовавших в дискриминантном анализе. Для обеспечения

одинаковой априорной вероятности в отношении развития ЛДС или его отсутствия указанная тестовая выборка из 100 пациентов была набрана случайным образом и содержала одинаковое количество пациентов с развитием ЛДС и с его отсутствием, а именно по 50 пациентов. В ходе проведенного тестирования определяли такие базовые показатели значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) диагностики, ПЦОР и индекс точности. После вычисления точечных оценок указанных параметров определяли также и их точные интервальные оценки.

Математико-статистическая обработка данных выполнялась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (Stat Soft) версии 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 27 лабораторных и клиническо-функциональных показателей. Из них наиболее высокими показателями чувствительности и ПЦОР прогнозирования ЛДС являлся диагностический комплекс, включавший концентрацию следующих показателей крови: ХЛПНП, липопротеина (а) (ЛП(а)), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гомоцистеина и интерлейкина 4 (Ил-4), а также показатель тимоловой пробы.

Разработанная дискриминантная модель прогнозирования ЛДС содержала 2 функции классификации:

$$KF_1 = 146,232x_1 + 0,488x_2 + 0,110x_3 - 0,041x_4 + 0,133x_5 + 4,468x_6 + 4,182x_7 + 43,587x_8 - 565,556;$$

$$KF_2 = 141,800x_1 + 0,671x_2 + 0,135x_3 - 0,009x_4 + 0,168x_5 + 4,873x_6 + 4,584x_7 + 44,909x_8 - 586,213,$$

где KF_1 — значение функции классификации отсутствия ЛДС; KF_2 — значение функции классификации развития ЛДС; x_1 — концентрация ХЛПНП, ммоль/л; x_2 — концентрация ЛП(а), мг/дл; x_3 — концентрация АлАТ, ед/л; x_4 — концентрация АсАТ, ед/л; x_5 — концентрация ЩФ, ед/л; x_6 — тимоловая проба, ед; x_7 — концентрация гомоцистеина, ммоль/л; x_8 — концентрация Ил-4, пг/мл.

Указанная дискриминантная функция в целом являлась статистически значимой ($\lambda = 0,554$; $F = 15,930$, $p < 0,00001$). Остальные оценки качества полученной дискриминантной функции приведены в **таблице 1**.

Дискриминирующая переменная	Wilks' λ	Partial λ	F	p	Толерантность
ХЛПНП	0,570	0,972	4,571	0,034	0,726
ЛП(а)	0,577	0,959	6,764	0,010	0,734
АЛАТ	0,602	0,919	13,972	$2,589 \cdot 10^{-4}$	0,903
АСАТ	0,659	0,840	30,123	$1,583 \cdot 10^{-7}$	0,483
ЩФ	0,738	0,750	52,590	$1,729 \cdot 10^{-11}$	0,485
Тимоловая проба	0,567	0,977	3,708	0,056	0,762
Гомоцистеин	0,578	0,958	6,862	0,010	0,938
Ил-4	0,568	0,975	4,086	0,045	0,940

Таблица 1. Характеристики переменных дискриминантной модели прогнозирования ЛДС у больных ХГС при отсутствии ПВТ

Прогноз развития ЛДС	Исход ХГС		Всего
	ЛДС развился	ЛДС не развился	
ЛДС разовьется	50	22	72
ЛДС не разовьется	0	28	28
Итого	50	50	100

Таблица 2. Результаты тестирования точности прогнозирования развития ЛДС у больных с ХГС при отсутствии ПВТ

При этом искомым исходом HCV-инфекции в отношении развития ЛДС соответствовал индексу функции классификации с наибольшим значением.

В целях определения диагностической значимости разработанной дискриминантной функции было осуществлено тестирование точности прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии ПВТ. Результаты проведенного тестирования точности указаны в **таблице 2**.

Полученные данные были использованы для определения таких базовых параметров диагностической значимости разработанной дискриминантной модели, как ее чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата прогнозирования (ПЦПР), ПЦОР и индекс точности. Итоговые точечные и двусторонние 95-процентные интервальные оценки указанных показателей приведены в **таблице 3**.

Оценки	Точечные	95-процентные интервальные	
Чувствительность	1,000	0,942	1,000
Специфичность	0,560	0,434	0,680
ПЦПР	0,694	0,593	0,783
ПЦОР	1,000	0,899	1,000
Индекс точности	0,780	0,701	0,846

Таблица 3. Точечные и 95-процентные двусторонние интервальные оценки диагностической значимости дискриминантной модели прогнозирования развития ЛДС у больных с ХГС при отсутствии ПВТ

Из таблиц 2 и 3 видно, что усовершенствованная дискриминантная модель выявила всех пациентов, у которых впоследствии развился ЛДС. Также проверка показала, что ЛДС не развился ни у одного пациента с отрицательным результатом прогнозирования. Та-

ким образом, усовершенствованный способ прогнозирования ЛДС характеризуется 100-процентными показателями чувствительности и ПЦОР. Это достигается за счет относительно большого количества (44%) ложноположительных результатов прогнозирования, вследствие чего индекс точности нового метода на 10% ниже, чем у разработанного ранее. Тем не менее для клинической практики более актуальным является отсутствие у нового способа ложноотрицательных результатов прогнозирования.

Практическое использование разработанного метода прогнозирования ЛДС у больных ХГС целесообразно продемонстрировать на следующих примерах.

Пример 1. У пациента 33 лет с ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП – 3,65 ммоль/л; ЛП(а) – 15,13 мг/дл; АлАТ – 94,6 ед/л; АсАТ – 43,7 ед/л; ЩФ – 425 ед/л; тимоловая проба – 7 ед; гомоцистеин – 18,21 ммоль/л; Ил-4 – 10,41 пг/мл.

Значения функций классификации для данных показателей равняются:

$$KF_1 = 146,232 \cdot 3,65 + 0,488 \cdot 15,13 + 0,110 \cdot 94,6 - 0,041 \cdot 43,7 + 0,133 \cdot 425 + 4,468 \cdot 7 + 4,182 \cdot 18,21 + 43,587 \cdot 10,41 - 565,556 = 601,884;$$

$$KF_2 = 141,800 \cdot 3,65 + 0,671 \cdot 15,13 + 0,135 \cdot 94,6 - 0,009 \cdot 43,7 + 0,168 \cdot 425 + 4,873 \cdot 7 + 4,584 \cdot 18,21 + 44,909 \cdot 10,41 - 586,213 = 610,375.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_2 = 610,375$ является наибольшим, то делается вывод о развитии ЛДС у данного пациента в течение последующих 7 лет при отсутствии ПВТ.

Через 4 года наблюдения при отсутствии ПВТ у данного пациента развился ЛДС.

Пример 2. У пациента 27 лет с ХГС определены следующие значения лабораторных показателей крови: ХЛПНП – 4,10 ммоль/л; ЛП(а) – 29,91 мг/дл; АлАТ – 29,7 ед/л; АсАТ – 21,7 ед/л; ЩФ – 208 ед/л; тимоловая проба – 4 ед; гомоцистеин – 26,35 ммоль/л; Ил-4 – 9,32 пг/мл.

Значения функций классификации для данных показателей равняются:

$$KF_1 = 146,232 \cdot 4,10 + 0,488 \cdot 29,91 + 0,110 \cdot 29,7 - 0,041 \cdot 21,7 + 0,133 \cdot 208 + 4,468 \cdot 4 + 4,182 \cdot 26,35 + 43,587 \cdot 9,32 - 565,556 = 612,931;$$

$$KF_2 = 141,800 \cdot 4,10 + 0,671 \cdot 29,91 + 0,135 \cdot 29,7 - 0,009 \cdot 21,7 + 0,168 \cdot 208 + 4,873 \cdot 4 + 4,584 \cdot 26,35 + 44,909 \cdot 9,32 - 586,213 = 612,827.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции $KF_1 = 612,931$ является наибольшим, то делается вывод о том, что в течение последующих 7 лет отсутствия ПВТ у данного пациента ЛДС не разовьется.

Через 8 лет наблюдения при отсутствии ПВТ у данного пациента ЛДС не развился.

■ ВЫВОДЫ

1. Разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 8 лабораторных показателей крови (ХЛПНП, ЛП(а), АлАТ, АсАТ, ЩФ, тимоловая проба, гомоцистеин и Ил-4) прогнозировать развитие ЛДС у больных ХГС в течение последующих 7 лет при отсутствии ПВТ.

2. Разработанный диагностический метод выявляет всех больных ХГС с развитием ЛДС в будущем, а также характеризуется отсутствием ЛДС у всех пациентов с отрицательным результатом прогнозирования.

3. Предложенный метод целесообразно использовать в клинической практике для прогнозирования развития ЛДС у больных ХГС при отсутствии ПВТ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Голик О.О. Хронический вирусный гепатит С и состояние гепатобилиарной системы. Самара, 2018. [Konstantinov DYU, Popova LL, Golik OO. Khronicheski i virusnyi hepatit C i sostoyanie gepatobiliarnoi sistemy. Samara, 2018. (In Russ.)].
2. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Сариева Д.М. Нарушение липидного обмена у больных хроническим гепатитом С. *Архив внутренней медицины*. 2015;6(26):50–6. [Tkachenko LI, Maleev VV, Sarieva DM. Lipid metabolism disorders in patients with chronic hepatitis C. *Arkiv vnutrennei meditsiny*. 2015;6(26):50–6. (In Russ.)].
3. Савельев В.С., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром. М., 2010. [Savel'ev VS, Petukhov VA. Lipidnyi distress-sindrom. Moscow, 2010. (In Russ.)].
4. Константинов Д.Ю., Недугов Г.В., Суздальцев А.А., Константинова Е.А. Прогнозирование развития липидного дистресс-синдрома при хроническом вирусном гепатите С. *Инфекционные болезни*. 2018;16(4):34–37. [Konstantinov DYU, Nedugov GV, Suzdaltsev AA, Konstantinova EA. Prognosis of the development of lipid distress syndrome in chronic viral hepatitis C. *Infektsionnye bolezni*. 2018;16(4):34–37. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-4-34-37

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Константинов Д.Ю. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ. E-mail: dk.samgmu@mail.ru ORCID 0000-0002-6177-8487

Недугов Г.В. – к.м.н., заведующий судебно-гистологическим отделением Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. E-mail: nedugovh@mail.ru ORCID 0000-0002-7380-3766

Попова Л.Л. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ. E-mail: infect.samgmu@mail.ru

Константинова Е.А. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии СамГМУ. E-mail: a.konstanta@mail.ru ORCID 0000-0002-6022-0983

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Konstantinov DYU – PhD, Associate Professor of the Chair of Infectious Diseases with a course of epidemiology of SamSMU. E-mail: dk.samgmu@mail.ru ORCID 0000-0002-6177-8487

Nedugov GV – PhD, Head of the Forensic Histology Department of Samara Regional Bureau of Forensic Medical Expertise. E-mail: nedugovh@mail.ru ORCID 0000-0002-7380-3766

Popova LL – PhD, Professor of the Chair of Infectious Diseases with a course of epidemiology of SamSMU. E-mail: infect.samgmu@mail.ru

Konstantinova EA – PhD, Associate Professor of the Chair of Infectious Diseases with a course of epidemiology of SamSMU. E-mail: a.konstanta@mail.ru ORCID 0000-0002-6022-0983

■ Автор для переписки

Константинов Дмитрий Юрьевич
Адрес: СамГМУ, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия, 443099.
E-mail: dk.samgmu@mail.ru
Телефон: 8 (846) 260 06 39

■ Corresponding Author

Konstantinov Dmitrii Yur'evich
Address: SamSMU, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: dk.samgmu@mail.ru
Tel: 8 (846) 260 06 39

УДК: 616.153.922-071-037-08-035

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 20.01.2019
Решение о публикации принято / Accepted: 28.02.2019

ВКЛАД ФАКТОРОВ РИСКА В СТРАТИФИКАЦИЮ РИСКА ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И ТАКТИКУ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

RISK FACTORS IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: RISK STRATIFICATION AND TREATMENT TACTICS

В.В. Симерзин
М.А. Красовская
А.В. Гаглов

Vasilii V. Simerzin
Margarita A. Krasovskaya
Anton V. Gaglov

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University
(Samara, Russia)

В обзорной статье отмечено, что клиническое состояние пациентов с семейной гиперхолестеринемией и его прогноз определяется не только уровнем самой экстремальной гиперхолестеринемии, возрастом (временем экспозиции ГХС), но и наличием других традиционных и дополнительных факторов риска.

Учет этих факторов позволяет проводить риск-стратификацию пациентов с выделением групп высокого и очень высокого риска, а также дает возможность намечать стратегию и тактику их ведения.

Ключевые слова: факторы риска, семейная гиперхолестеринемия, стратификация риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

This review focuses on traditional and occasional risk factors in patients with familial hypercholesterolemia (FH) that influence their medical condition along with the level of the extreme hypercholesterolemia and their age (time of exposure to hypercholesterolemia).

The risk factors in question can define the patients' stratification in groups of high and extreme risk, assist in treatment tactics and strategy.

Keywords: risk factors, familial hypercholesterolemia, risk stratification.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Липопротеины низкой плотности (ЛНП) являются не только биомаркерами повышенного риска, но и причинным фактором в патофизиологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [1]. Данные доказательной медицины свидетельствуют, что есть прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем общего холестерина (ОХС) и сердечно-сосудистым риском (ССР) [2, 3]. Как показали результаты исследования PESA, наблюдается прямая зависимость между значениями ХС ЛНП и распространенностью атеросклероза, начиная с уровня 1,6–1,8 ммоль/л (60–70 мг/дл) [4].

Пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) с рождения имеют пожизненную экспозицию

экстремально высокого уровня ХС ЛНП, который является основной доминирующей детерминантой, инициирующей раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [1, 3]. Так, для 55-летнего человека без СГХС кумулятивное бремя ХС ЛНП, достаточное для развития ИБС, соответствует уровню 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) [5, 6]. В то же время при наличии гетерозиготной формы СГХС кумулятивное бремя ХС ЛНП при отсутствии лечения достигается к 35-летнему возрасту, в случае начала лечения с 18 лет – к 48 годам, а при начале лечения с 10 лет – к 53 годам. При гомозиготной форме СГХС данный пороговый уровень без лечения достигается уже к 12,5 года жизни и развиваются различные формы АССЗ. У мужчин с гетерозиготной СГХС при отсутствии лечения ИБС развивается к 30 годам у 5,4%,

к 50 годам — у 51,4%, к 60 годам — у 85,4%, а у женщин к 60 годам — у 53,3% [7].

■ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Исходя из данных доказательной медицины, у лиц с СГХС вне зависимости от того, на каком основании поставлен диагноз (по фенотипическим клиническим критериям или по обнаружению этиологической мутации), АССЗ развиваются не в одинаковой степени. Как свидетельствует клиническая практика, риск развития ИБС у пациентов с СГХС может значительно варьировать, причем в достаточно широком диапазоне [8]. Это может быть связано с различным исходным уровнем ХС в плазме до лечения, обусловленным генетическими причинами, которые способствуют значительному повышению уровня ХС ЛНП в плазме и независимо повышают плазменную концентрацию ЛП(а), нарушением метаболизма липидов или особенностями анатомии артерий, которые также увеличивают риск развития ИБС [8]. Установлено, что у больных с СГХС на раннее развитие АССЗ (и в частности ИБС) оказывают влияние те же традиционные факторы риска (ТФР), что и у лиц без СГХС [9]. Выделяют модифицируемые ТФР (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение, низкая физическая активность, ожирение, низкий уровень холестерина ЛВП) и немодифицируемые ТФР (возраст, пол, наследственные особенности и др.). Это и определяет критическую важность их количественного подсчета для оценки вероятности развития АССЗ и их осложнений [10, 11, 12]. У лиц старших возрастных групп при оценке риска необходимо учитывать социальный, психологический, когнитивный, интеллектуальный статус и этническую принадлежность [13].

■ ДИАГНОСТИКА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Изначально СГХС *per se*, т.е. сама по себе, не вызывает никаких жалоб, так как заболевание может длительное время протекать латентно и бессимптомно. У этой категории больных диагноз СГХС особенно труден и адекватная профилактика атеросклероза не проводится. Исторически диагноз СГХС наиболее часто устанавливался при появлении первых манифестных клинически значимых симптомов атеросклероза, в том числе в виде ИБС и эпизодов острых сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смерти [14]. При отсутствии терапии риск развития ИБС у пациентов с СГХС в 20 раз выше, чем в общей популяции, а тяжелая СГХС может приводить к развитию ИБС уже в детском возрасте. У лиц до 45 лет в 20% случаев СГХС является причиной развития ИМ [15]. Больные СГХС имеют также повышенный риск развития преждевременной [16] или скоропостижной смерти [17]. По данным доклада экспертов ВОЗ (1997), 50% мужчин с СГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС [18].

Следует отметить, что пациенты с СГХС, даже при отсутствии АССЗ, относятся к группе высокого риска, а при их наличии — к группе очень высокого риска [19]. Для клинической диагностики СГХС рекомендуется

проводить целевой скрининг среди следующих лиц: с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС, когда ОХС >7,5 ммоль/л и ХС ЛНП >4,9 ммоль/л у взрослых или ОХС >6,7 ммоль/л и ХС ЛНП >3,5 ммоль/л у детей; с индивидуальным анамнезом раннего развития АССЗ, у мужчин <55 лет, у женщин <60 лет; с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальными ксантелазмами (I C) [19, 21]. У каждого больного с СГХС для уточнения индивидуального ССР и его дальнейшей модификации рекомендуется оценивать наличие таких факторов риска атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (>1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин) (I C) [9, 20]. Для выявления лиц с СГХС особое внимание следует уделять таким пациентам в кардиологических, неврологических отделениях и сосудистых центрах. При физикальном обследовании пациентов выявление сухожильных ксантом является патогномоничным признаком СГХС. Наличие кожных tuberозных ксантом в молодом возрасте характерно в большей степени для гомозиготной СГХС. Однако отсутствие ксантом и tuberозных ксантом не исключает диагноза СГХС. Наличие липоидной дуги роговицы является патогномоничным признаком СГХС только в случае ее обнаружения в возрасте до 45 лет.

Для подтверждения диагноза СГХС у лиц с суммой баллов 6 и более, согласно голландским клиническим критериям DLCN, или при постановке диагноза СГХС, согласно критериям Саймона Брума, рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на выявление мутаций в генах LDLR, APOB, PCSK9 (I C) [22]. При подозрении на семейный характер дислипидемии следует провести генетическое обследование пациента с использованием технологии NGS (Next Generation Sequences). Это необходимо для исключения мутации в генах, кодирующих выработку рецепторов ЛНП, белка — модулятора рецепторов ЛНП, apoB и PCSK9. В то же время при выявлении мутации в рамках каскадного скрининга у родственников первой линии индексного пациента следует выполнить генетический анализ по технологии SNP (Single Nucleotide Polymorphism).

■ СУБКЛИНИЧЕСКИЙ КАРОТИДНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Одним из клинически значимых атрибутов СГХС является субклинический каротидный атеросклероз, который характеризуется ранним началом и в последующем более тяжелым течением [23]. Поэтому, исходя из презумпции безопасности пациента, прогностической логики и диагностической парадигмы из вышеизложенного, следует придерживаться неотъемлемого и жесткого императива. Всех пациентов с СГХС следует обследовать не только, как отмечено выше, на присутствие других ТФР ИБС [24], но и на наличие субклинического и манифестного атеросклероза [12]. При этом у взрослых лиц с подозрением на СГХС во всех случаях рекомендуется при помощи УЗИ проводить инструментальную диагностику атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей,

когда такое поражение не было выявлено ранее (I C) [19, 25]. С помощью УЗИ сонных артерий следует оценить толщину комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ) и наличие атеросклеротических бляшек [26]. Диагноз субклинического атеросклероза должен устанавливаться с учетом общепризнанных критериев [26]. При этом для характеристики величины ТКИМ необходимо использовать стандартизированные референсные значения [27]. Несмотря на то что СГХС — генетически детерминированное заболевание, влияние конкретных генетических мутаций на особенности клинических проявлений заболевания неоднозначно [28]. Разделение пациентов с СГХС на группы высокого риска (отсутствие ИБС, субклинического атеросклероза и основных факторов риска) и очень высокого риска (наличие ИБС, субклинических изменений или основных факторов риска) позволит определить необходимую интенсивность лечения [12]. Визуализационные исследования наряду с диагностикой субклинического атеросклероза магистральных артерий позволяют выявить дегенеративные пороки сердца, изменения и кальцификацию аортального клапана и стеноз устья аорты, что особенно важно при гомозиготной СГХС и у лиц с повышением Лп(а) [29]. Базируясь на данных доказательной медицины, всем взрослым лицам 30 лет и старше (с подозрением на СГХС, не имеющим диагноз ИБС) рекомендуется проводить оценку априорной вероятности ИБС с решением вопроса о необходимости и выборе метода дальнейшей диагностики ИБС. Это даст возможность стратифицировать у этих пациентов риск развития СС осложнений и выбор тактики лечения согласно действующему клиническому руководству по ИБС (I C) [30]. Конкретный метод инструментальных исследований (ЭКГ-нагрузочный тест, визуализирующий нагрузочный тест, сцинтиграфия с нагрузкой, МСКТ коронарных артерий и др.) определяется исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предтестовой вероятности ИБС) и возможностей центра.

■ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Своевременная постановка диагноза СГХС требует агрессивных режимов коррекции ГХС с целью профилактики и лечения атеросклероза, улучшения качества жизни и прогноза. У пациентов с гетерозиготной СГХС уровень ХС ЛНП в плазме исходно, без лечения обычно колеблется от 5 до 13 ммоль/л, плохо поддается медикаментозной коррекции или больной может не переносить лечение [12, 24]. Важность раннего начала и агрессивного лечения пациентов с СГХС можно понять исходя из концепции кумулятивного бремени экспозиции холестерина ЛНП. У пациентов с СГХС для оценки риска вполне может быть полезен подсчет совокупного показателя холестерина-лет, или кумулятивного бремени холестерина [23].

У лиц с СГХС основной мишенью агрессивных терапевтических вмешательств является экстремально высокий уровень ХС ЛНП (I A) [23, 25], липидкорректирующая терапия направлена, прежде всего, на достижение и контроль целевого уровня ХС ЛНП с учетом степени их

риска и является первичной целью лечения [29]. Анализ результатов РКИ со статинами и эзетимибом показал, что есть прямая зависимость между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением риска развития не только сердечно-сосудистых событий [30], но и исходов [31], как у пациентов с перенесенными ранее (вторичная профилактика), так и без перенесенных АССЗ и СС событий (первичная профилактика). При этом уменьшение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л приводит к снижению относительного риска крупных коронарных событий на 23% и крупных сосудистых событий на 21% [32]. Метаанализ, который включал индивидуальные данные пациентов 8 рандомизированных исследований со статинами, показал следующее. Пациенты, у которых в результате лечения были очень низкие значения ЛНП, имели меньший риск кардиоваскулярных событий по сравнению с лицами с их низким уровнем [33].

Все международные и отечественные рекомендации, начиная с Национальной программы по контролю холестерина National Cholesterol Education Program (NCEP) АТР I, признают важность снижения ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска. Как отмечено в Рекомендациях ESC по ведению пациентов с дислипидемиями (2016), целевые значения ХС ЛНП в настоящее время определяются уровнем ССР [23]. У пациентов с очень высоким ССР рекомендуется достижение целевого уровня ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение ЛНП как минимум на 50%, если исходный уровень составляет 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл) (I B). У пациентов с высоким ССР рекомендуется достижение целевого уровня ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение ЛНП как минимум на 50%, если исходный уровень составляет 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл) (I B).

Как указано в Российских рекомендациях (2017), всем пациентам с установленным диагнозом СГХС с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП необходимо назначить терапию статинами в высокоинтенсивном режиме (I A) [17, 20]. Он подразумевает назначение аторвастатина в дозе 40–80 мг/сут. или розувастатина в дозе 20–40 мг/сут. (I C). При этом, исходя из большого массива данных доказательной медицины, у лиц очень высокого ССР, имеющих хотя бы одно АССЗ, определен еще более низкий целевой уровень ХС ЛНП. Так, у пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть <1,5 ммоль/л или должно быть его снижение, по меньшей мере, на 50%, если уровень ХС ЛНП 1,5–3,5 ммоль/л (I B). У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть <2,5 ммоль/л или должно быть его снижение, по меньшей мере, на 50%, если уровень ХС ЛНП 2,5–5,0 ммоль/л (I B). У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть <3,0 ммоль/л (IIa C). В то же время для взрослых пациентов с СГХС высокого ССР, не имеющих в анамнезе АССЗ, целевой уровень ХС ЛНП должен составлять <2,5 ммоль/л (IIa C) [19, 23]. Кроме того, необходимо воздействие на такие ТФР атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (>1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин), ожирение (I C) [9, 18].

■ ФАКТОРЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ

У пациентов с СГХС фармакотерапия со статинами снижает в печени исходно значительно повышенный генетически детерминированный синтез ХС и вследствие этого снижается его уровень в плазме крови. В ответ на это в организме человека для поддержания нарушенного гомеостаза повышается абсорбция ХС из дистального отдела тонкого кишечника и увеличивается его уровень. Именно это снижает эффективность фармакотерапевтического вмешательства [34]. Статины повышают уровень циркуляции PCSK9, что в свою очередь уменьшает плотность рецепторов к ХС ЛНП [35]. Кроме того, статины повышают уровень циркуляции PCSK9, что уменьшает плотность рецепторов к ХС ЛНП [37]. Вызванное статинами повышение PCSK9 потенциально объясняет, почему липидснижающая эффективность статинов может быть ограничена [34, 36]. Учитывая значительный остаточный риск, при проведении высокоинтенсивной фармакотерапии статинами лиц высокого и очень высокого риска определены ключевые группы пациентов, которым нужна дополнительная терапия для снижения ЛНП. Выделены следующие типы пациентов: с высоким риском и плохо контролируемым ХС ЛНП, несмотря на лечение статинами по стандарту [37]; те, кто не может и не будет принимать статины из-за побочных эффектов [38]; с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и высоким риском преждевременной коронарной болезни, а также те, кто не может достичь целевого ЛНП [39].

Результаты программы ODYSSEY свидетельствуют в пользу того, что PCSK9-ингибиторы осуществили существенный прорыв в лечении ГХС, сравнимый с тем, который совершили статины в исследовании 4S в 1994 году [40, 41, 42]. В 2017 году Эксперты Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (ESC/EAS) разработали новые рекомендации по алгоритму принятия решения по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов СГХС с АССЗ [42]. Как отмечают эксперты ESC/EAS, назначение ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у трех категорий пациентов. Прежде всего, у лиц с СГХС без установленного клинического диагноза АССЗ, но имеющих высокий или очень высокий ССР и значительно повышенный уровень ХС ЛНП, несмотря на терапию максимально переносимыми

дозами статинов + эзетимиб. Кроме того, у пациентов с подтвержденными АССЗ (ИМ, ишемический инсульт, периферический атеросклероз) и существенно повышенным уровнем ХС ЛНП, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах ± эзетимиб. И наконец, у пациентов с АССЗ, которые не переносят необходимые для достижения цели дозы как минимум 3 статинов и как следствие имеют повышенный уровень ХС ЛНП [42]. При этом, как отмечают эксперты ESC/EAS, эзетимиб не является обязательным шагом перед принятием решения и назначением ингибиторов PCSK9 (на усмотрение врача и в соответствии с локальными рекомендациями). Выделены критерии для добавления ингибиторов PCSK9 пациентам с АССЗ, которые получают максимально переносимые дозы статинов:

- ХС ЛНП >3,6 ммоль/л — следует рассмотреть назначение ингибиторов PCSK9;
- ХС ЛНП >2,6 ммоль/л + наличие дополнительных факторов риска, повышающих степень риска;
- СГХС;
- СД с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или другими большими факторами риска, такими как АГ;
- тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза (тяжелый полифокальный атеросклероз с многососудистым поражением коронарных артерий и др.);
- быстро прогрессирующий атеросклероз — повторные ОКС, внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт в течение 5 лет после первичного события [43].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз заболевания у пациентов с СГХС определяется не только уровнем самой экстремальной ГХС, ТФР, но и наличием субклинического атеросклероза. Это позволяет проводить их реклассификацию с выделением групп высокого и очень высокого ССР, что дает возможность наметить стратегию и тактику их ведения. Уровень ХС ЛНП >5,0 ммоль/л является не только одним из основных критериев СГХС, но и препятствием, при котором назначение статинов и эзетимиба не всегда позволяет добиться целевого уровня у лиц высокого риска ХС ЛНП <2,6 ммоль/л и особенно у пациентов очень высокого риска <1,5 ммоль/л. В этом случае лишь дополнительное назначение ингибиторов PCSK9 дает возможность добиться целевого уровня ХС ЛНП и его перманентного контроля. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–1839.
3. NICE clinical guidelines 71. Identification and management of familial hypercholesterolemia. Issue date: August 2008. Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41697/41697.pdf>. Accessed Mar 2013.
4. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(24):2979–2991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024>
5. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:354–359.
6. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein

- cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:791–803.
7. Peura P, Martikainen J, Soini E et al. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1823–1832.
 8. Oosterveer DM, Verschuren WJ, Schinkel AF et al. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Lipidol*. 2010;5:189–97.
 9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478–90a.
 10. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–1361.
 11. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223:1–68.
 12. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl*. 2011;12:221–263.
 13. Claassen L, Henneman L, Kindt I et al. Perceived risk and representations of cardiovascular disease and preventive behaviour in people diagnosed with familial hypercholesterolemia. *J Health Psychol*. 2010;15:33–43.
 14. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969. Dec 27;2(7635):1380–2.
 15. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 Jun;5(3):S9–17.
 16. Widhalm K, Dirisamer A, Lindemayr A. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inher Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):239–47.
 17. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4:21–9. [Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA et al. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016;4:21–9. (In Russ.)].
 18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
 19. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5–22. [Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017;3:5–22. (In Russ.)].
 20. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE guideline, 2008 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005>
 21. Vuorio A, Doherty KF, Humphries SE et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis*. 2013;226:315–20.
 22. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(12):1043–60. Epub 2012 Oct 25.
 23. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999–3058.
 24. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010 Dec 21;122(25):e584–636. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182051b4c
 25. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD et al. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013;34:2368–2380. doi: 10.1093/eurheartj/ehs380
 26. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: Современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009;1:76–83. [Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. Familial hypercholesterolemia: modern aspects of diagnosis, prevention and therapy. *Kardiologiya*. 2009;1:76–83. (In Russ.)].
 27. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503–512.
 28. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S 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 Oct;34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296
 29. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;129:S1–S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
 30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372:2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
 31. Raymond C, Cho L, Rocco M, Hazen SL. New cholesterol guidelines: Worth the wait? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2014 January;81(1):11–19.
 32. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267–78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
 33. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events A Meta-Analysis of Statin Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64:485–494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
 34. Van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res*. 2009;50:730–739.
 35. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, Cousins M et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis*. 2008 Jun 11;7:22. doi: 10.1186/1476-511X-7-22
 36. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG et al. Rosuvastatin, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Concentrations, and LDL Cholesterol Response: the JUPITER Trial. *Clinical Chemistry*. 58(1):183–189. doi: 10.1373/clinchem.2011.172932
 37. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of Dyslipidemia and Lipid Goal Attainment in Statin-Treated Subjects From 3 Data Sources: A Retrospective Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2012 Dec; 1(6): e001800. doi: 10.1161/JAHA.112.001800

38. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012 May–Jun;6(3):208–15. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
39. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010 Mar;209(1):189–94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014
40. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014 Jun;28(3):281–9. doi: 10.1007/s10557-014-6523-z
41. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2014;14:121. doi: 10.1186/1471-2261-14-121
42. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014 Nov;168(5):682–9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028
43. Landmesser M, Chapman J, Jane K et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia Ulf. *European Heart Journal.* 2017;10:1–13. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

■ Автор для переписки

Симерзин Василий Васильевич
Адрес: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: simerzi@mail.ru
Тел.: +7 (927) 263 62 08.

■ Corresponding Author

Simerzin Vasily Vasilievich
Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
E-mail: simerzi@mail.ru
Tel.: + 7 (927) 263 62 08.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Симерзин В.В. – д.м.н.,
профессор кафедры
факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: simerzi@mail.ru
ORCID 0000-0003-4391-6687

Красовская М.А. – врач-терапевт
клиники факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: geliosmax@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7492-8045

Гаглов А.В. – студент группы
научно-педагогического резерва СамГМУ.
E-mail: anton-gaglo@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Simerzin VV – PhD,
Professor of the Faculty
Therapy Department, SamSMU.
E-mail: simerzi@mail.ru
ORCID 0000-0003-4391-6687

Krasovskaya MA – general
practitioner in Clinics of SamSMU.
E-mail: geliosmax@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7492-8045

Gagloev AV – student Samara
State Medical University.
E-mail: anton-gaglo@yandex.ru

УДК: 616.153.922-082:615.03:614.27

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 26.01.2019

Решение о публикации принято / Accepted: 27.02.2019

ФАРМАКОЭКОНОМИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

PHARMACOECONOMICS OF TREATMENT PATIENTS WITH HIGH LEVEL HYPERCHOLESTEROLEMIA

О.В. Фатенков
Я.А. Панишева
М.А. Галкина
И.Х. Сытдыков

Oleg V. Fatenkov
Yana A. Panisheva
Mariya A. Galkina
Il'nar Kh. Sytdykov

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University
(Samara, Russia)

В обзорной статье отражены принципы ранней диагностики и лечения пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией. Инновационные и высокоэффективные технологии способствуют предупреждению, замедлению, остановке прогрессирования, стабилизации, а порой и регрессу развития атеросклеротического процесса в артериальном звене сосудистой системы и поражения органов-мишеней. Описанная стратегия ведения пациентов снижает риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, она эффективна клинически и целесообразна фармакоэкономически. Это обусловлено уменьшением экспозиции экстремального уровня ХС ЛНП, кумулятивного бремени заболевания, снижением смертности и увеличением продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, фармакоэкономика, инновационные технологии.

Конфликт интересов: не заявлен.

This review highlights the principles of early diagnosis and treatment of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Innovative and highly efficient technologies exist for prevention of the atherosclerotic process in the arterial part of the vascular system, its inhibition and elimination. They help to stabilize the patient's condition and to reduce the target organs damage. The treatment strategy, described in this review, is effective in terms of cure and pharmacoeconomics. It decreases the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and its complications in patients. The positive outcomes are the decrease of exposure to extreme level of LDL-C, reduction of the cumulative burden of disease and mortality rate, the extension of patients' life expectancy.

Keywords: familial hypercholesterolemia, pharmacoeconomics, innovative technologies.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение всей жизни лица с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) подвержены тяжелым атерогенным эффектам ХС ЛНП [1, 2]. Именно поэтому у пациентов с СГХС среднего возраста, не получающих лечения, с момента рождения вследствие длительной перманентной кумулятивной экспозиции за пределами высокого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений прогрессивно нарастает и становится экстремальным [3]. Несмотря на то что СГХС является моногенным

генетически детерминированным заболеванием, скорость и темп развития атеросклеротического поражения артерий у разных пациентов иногда значительно различается, даже среди носителей одной и той же мутации. Это связано с влиянием не только степени нарушения опосредованного рецепторами катаболизма ЛНП у данного пациента, но и наличием других традиционных факторов риска (ТФР), которые ассоциируются с развитием атеросклероза в общей популяции [4, 5]. ТФР атеросклероза, помимо ГХС, увеличивают риск развития АССЗ, поражение органов-мишеней и смертность при СГХС [6]. Учитывая значительную

распространенность СГХС в общей популяции, интегральные показатели заболеваемости и смертности от АССЗ, они являются причиной значительных экономических потерь в результате прямых и косвенных затрат на их диагностику и лечение [7].

Для атеросклероза, как заболевания с медленно прогрессирующим течением, характерен длительный субклинический асимптомный период. В настоящее время, исходя из большого массива данных доказательной медицины, разработана современная парадигма его диагностики. У взрослых лиц с подозрением на СГХС для постановки развернутого клинического диагноза по диагностическим критериям необходима априорная оценка факта наличия атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей во всех случаях, когда такое поражение не было выявлено ранее (I C) [8, 9]. Это позволяет проводить их стратификацию с выделением пациентов высокого и очень высокого риска развития ССЗ, их осложнений и определения стратегии и тактики их ведения. В ряде случаев СГХС проявляется с детства и при тяжелом течении определяет развитие атеросклеротического процесса в молодом возрасте. Она инициирует, индуцирует и ускоряет развитие атеросклеротических АССЗ, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), клиническая манифестация которой обычно наблюдается от 10 до 40 лет [10, 11]. Вследствие стойко повышенного уровня ХС ЛНП больные СГХС чаще всего погибают преждевременно именно от ИБС [12].

■ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В разных странах мира результаты эффективности затрат на оказание современной высокотехнологичной медицинской помощи населению при АССЗ сильно различаются. Они зависят от экономического развития страны, уровня социального благополучия основной массы населения, показателей качества жизни у лиц со средним материальным достатком, доступности для населения медицинской помощи и высоких технологий профилактики и лечения. Существенную роль в заболеваемости и смертности от АССЗ играют стоимость современных диагностических, фармакотерапевтических и хирургических вмешательств, этнические особенности целевого населения. Именно поэтому результаты лечебно-профилактических мероприятий, полученные в одной стране, могут быть неприемлемы и неприменимы в другой. В то же время существенную роль играют и такие меры, как более широкое внедрение дженериков в клиническую практику, их доступность для пациентов со средним материальным достатком. Они могут значительно повысить экономическую эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий [13].

В настоящее время проблема экономической оценки эффективности профилактики и лечения различных АССЗ находится в центре внимания как практических врачей, органов здравоохранения, так и государственных структур. Это обусловлено рядом причин. Прежде всего, появлением новых инновационных,

высокоэффективных альтернативных медицинских технологий, методов диагностики заболеваний и фармакотерапии, лекарственных препаратов, повышением стоимости медицинских услуг, а также относительной ограниченностью денежных средств, выделяемых на здравоохранение [14]. Экономическая составляющая оценки эффективности определенной медицинской программы или метода лечения в целом представляет собой соотношение затрат на их проведение и их эффективности [14]. При этом ведение пациента с определенным заболеванием включает в себя прямые и непрямые затраты [15]. По результатам экономического моделирования систем здравоохранения доказана существенная экономия средств при своевременном выявлении и адекватном лечении лиц с СГХС [16].

■ ЛИПИДКОРРЕГИРУЮЩАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ

Учитывая пожизненное совокупное кумулятивное накопление бремени ХС ЛНП, пациентам с СГХС требуется ранняя и своевременная диагностика заболевания, перманентная, интенсивная гиполипидемическая терапия, которая, несмотря на использование более дорогостоящих препаратов, остается целесообразной и экономически эффективной [17]. Современная высокоинтенсивная липидкорректирующая терапия статинами позволяет предотвратить 101 случай сердечно-сосудистой смерти на 1000 пролеченных пациентов с СГХС [18]. Пациенты с СГХС в течение всей жизни подвержены тяжелым атерогенным эффектам ХС ЛНП [1]. Бремя атеросклеротических ССЗ, связанных с высоким уровнем ХС ЛНП, и его кумулятивное суммарное неблагоприятное воздействие следует рассматривать как основной ФР, требующий проведения своевременного, более интенсивного пожизненного лечения с детского возраста [19]. Менее чем 40-летний опыт применения статинов свидетельствует о том, что у пациентов с СГХС они не только снижают риск развития ССЗ и их осложнений [20], но и за счет замедления развития атеросклероза их применение экономически эффективно [21].

При проведении фармакотерапии экономически наиболее эффективны не только снижение уровня ХС в крови на фоне статинов [22], но и контроль АД [23]. Важно отметить, что на практике значительная часть пациентов, принимающих гиполипидемические или антигипертензивные препараты, не принимают их адекватно или в дозе, необходимой для достижения своих терапевтических целей [24, 25] с клиническими и экономическими последствиями [26]. Меры, направленные на улучшение приверженности к лечению, являются экономически наиболее выгодными [27, 28]. Неслучайно среди опытных практических врачей бытует мнение, что если пациент страдает АССЗ и принимает медикаменты, но при этом не соблюдает и нарушает дозовый режим и кратность их приема, то это «пассивный суицид». В то же время, если пациент имеет АССЗ и не принимает лекарства, назначенные врачом, то это уже более серьезно и именуется «активным незавершенным суицидом».

Было высказано предположение о том, что предписание всей популяции старше 55 лет одной таблетки, содержащей комбинацию СС препаратов (поли-) может предотвратить 80% ССЗ [29] и быть экономически эффективным [30]. Часть экономической эффективности составной таблетки связана с улучшением приверженности к лечению. При этом следует определить, какая комбинация препаратов, их дозировка являются наиболее экономически выгодными и для какой субпопуляции пациентов она предназначена. Это необходимо для оценки эффективности профилактики и лечения [31]. По результатам экономического моделирования систем здравоохранения доказана существенная экономия средств при выявлении и соответствующем адекватном лечении лиц с СГХС [16]. В случае диагностики мутации, являющейся причиной развития данного состояния, отмечается высокая экономическая эффективность каскадного скрининга родственников с проведением генетических анализов, поскольку мутация наследуется приблизительно в 50% случаев. При проведении каскадного генетического скрининга и интенсивной липидкорректирующей фармакотерапии статинами пациентов, страдающих СГХС, затраты на приобретенный год жизни составляют от 3000 до 4000 евро (что выгодно отличает его от маммографии как метода скрининга рака молочной железы) [32].

■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ PCSK9

Опираясь на большой массив данных доказательной медицины, установлено, что у пациентов с СГХС основным ФР и терапевтической мишенью является ХС ЛНП, требующий проведения более интенсивного и/или более раннего лечения. Уменьшение как сердечно-сосудистой, так и общей смертности пропорционально степени его снижения. Так, на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП 5-летняя сердечно-сосудистая смертность уменьшается на 22%, а общая — на 12% [33]. Однако у большинства лиц с СГХС использованием доступных методов лечения довольно сложно достичь целевых показателей уровня ХС ЛНП [34, 35]. Так, если ХС ЛНП >5,0 ммоль/л, то у пациентов высокого и очень высокого риска в ряде случаев добиться его целевого уровня с помощью высокоинтенсивной фармакотерапии статинами и комбинированной фармакотерапии с эзетимибом невозможно. В то же время у лиц с СГХС обязательным условием снижения совокупного прижизненного риска развития осложнений является достижение и перманентный контроль целевого уровня ХС ЛНП в динамике с учетом степени риска пациента [36]. В связи с тем что монотерапия статинами зачастую оказывается недостаточно эффективной для решения этой задачи, особую роль при СГХС приобретают принципиально новые стратегии комбинированной фармакотерапии. Они отличаются хорошей переносимостью и используются либо в дополнение к статинам, либо в виде монотерапии (в случае непереносимости статинов). Учитывая наследственный характер заболевания, пожизненную экспозицию и накопление бремени патогенного влияния высокого

уровня ХС ЛНП, для пациентов с СГХС за последнее десятилетие разработаны новые инновационные подходы к коррекции ГХС. При этом, несмотря на использование перманентной и интенсивной комплексной гиполипидемической терапии с применением более дорогостоящих препаратов, это является экономически целесообразным и эффективным [16]. В последнее десятилетие появились новые классы высокоэффективных препаратов, способствующих снижению ХС ЛНП и Лп(а). Например, лекарственные средства, воздействующие на PCSK9, антисмысловые олигонуклеотиды, влияющие на АРОВ, ингибиторы микросомального белка транспорта триглицеридов, а также ингибиторы белка транспорта холестерина эфиров. Получены убедительные данные о том, что добавление препаратов этих классов к терапии статинами в максимально переносимых дозах приводит к дополнительному снижению риска крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов СГХС с АССЗ [37, 38].

В настоящее время разработан современный алгоритм принятия решения о назначении ингибиторов PCSK9 у пациентов с СГХС и АССЗ. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES впервые в истории изучения липидснижающих препаратов было показано, что терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом (препаратом, не относящимся к классу статинов) была ассоциирована со снижением показателя общей смертности [38]. При этом важной особенностью ингибиторов PCSK9 является то, что, обладая высокой эффективностью в отношении снижения атерогенных фракций липопротеинов и доказанным влиянием на сердечно-сосудистые исходы, препараты этого класса имеют минимум межлекарственных взаимодействий и отличаются хорошим профилем безопасности, сопоставимым с плацебо [37].

Разработаны четкий алгоритм и модель принятия решения о дополнительном назначении ингибиторов PCSK9 пациентам с АССЗ, которые получают максимально переносимые дозы статинов, при следующих условиях:

- уровень ХС ЛНП >3,6 ммоль/л;
- уровень ХС ЛНП >2,6 ммоль/л + дополнительные факторы, повышающие степень риска (СГХС; сахарный диабет с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или другими большими ФР, такими как АГ);
- тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза (тяжелый мультифокальный атеросклероз, распространенное поражение коронарных артерий и др.);
- быстро прогрессирующий атеросклероз (повторные случаи острого коронарного синдрома (ОКС), внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт в течение 5 лет после первичного события) [39].

Большинство экспертов сходятся во мнении, что основные преимущества от терапии ингибиторами PCSK9 могут получить пациенты из групп экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. Это подтверждается результатами недавних дополнительных анализов исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [38, 40]. С клинической точки зрения следует особо

выделить 2 группы пациентов: с недавним (менее 1 года) ОКС, не достигших целевых уровней холестерина ХС ЛНП и его контроля, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозах, и пациентов с СД и АССЗ.

Как отмечают эксперты Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (ESC/EAS) в рекомендациях по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ и СГХС (2017), назначение ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у 3 категорий пациентов [39]. Прежде всего, у больных с подтвержденными АССЗ (ИМ, ишемический инсульт, периферический атеросклероз) и существенно повышенным уровнем ХС ЛНП, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах $\pm$ эзетимиб. У пациентов с АССЗ, которые не переносят необходимые для достижения цели дозы как минимум 3 статинов и как следствие имеют повышенный уровень ХС ЛНП. И наконец, у больных с СГХС, без установленного клинического диагноза АССЗ, но имеющих высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск и значительно повышенный уровень ХС ЛНП, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов + эзетимиб.

Как указано в рекомендациях ESC/EAS (2016), у пациентов, перенесших ОКС, следует добиваться целевых значений ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л [9]. В то же время, как отмечено в Российских рекомендациях 2017 г., целевой уровень ХС ЛНП должен быть $<1,5$ ммоль/л [41]. Однако, как показал анализ исследования PROVE IT, только 2/3 пациентов, получающих 80 мг аторвастатина, достигают уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л к 4 месяцу терапии [42]. Установлено, что только 10% пациентов, поступающих в стационары в связи с ОКС, имеют уровень ХС ЛНП >5 ммоль/л [43]. В такой ситуации достичь целевых значений показателя ХС ЛНП даже на фоне высокоинтенсивной терапии статинами в комбинации с эзетимибом далеко не всегда возможно. Помимо высокого уровня ХС ЛНП, само наличие СГХС является независимым ФР, определяющим неблагоприятный прогноз у пациентов, перенесших ОКС [44]. Другой причиной недостижения целевых уровней ХС ЛНП является непереносимость статинов, распространенность которой среди пациентов, перенесших ИМ, может варьировать от 1,6 до 10,7% [45]. По данным анализа ретроспективной когорты пациентов с ИМ в анамнезе, непереносимость статинов была ассоциирована с повышением относительного риска повторного ИМ и коронарных событий (ИМ и коронарная реваскуляризация) на 50% в сравнении пациентами, имеющими высокую приверженность к терапии [45].

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES использовали подход с достижением и поддержанием целевого уровня ХС ЛНП 0,39–1,3 ммоль/л. Это стало возможно благодаря применению 2 доз алирокумаба (75 и 150 мг) и использованию алгоритмов как повышения дозы, так и ее снижения, вплоть до заслепленного перехода на плацебо. Такой подход в исследовании был выбран в связи с тем, что в настоящее время недостаточно данных по долгосрочной безопасности очень низких

уровней ХС ЛНП [46]. Таким образом, пациенты с недавним ОКС (менее 1 года в анамнезе) и значительно повышенным уровнем ХС ЛНП ($>2,6$ ммоль/л), несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов, могут получить наибольшие преимущества в снижении развития ССЗ и смертности от терапии ингибиторами PCSK9. По данным отечественного фармакоэкономического исследования [47], даже без учета затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений месячный курс терапии с применением процедуры афереза (159 334 руб.) более чем в 5 раз дороже, чем при лечении алирокумабом. При этом коэффициент сердечно-сосудистых осложнений в группе алирокумаба составляет 0,48 и 0,94 в группе текущей терапии (применение афереза).

В настоящее время сложилось четкое представление о том, что терапия ингибиторами PCSK9 имеет наибольшие преимущества у пациентов так называемого экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. Среди которых, прежде всего, следует выделить лиц с недавним (менее 1 года) ОКС и наличием дополнительных ФР, повышающих степень риска (например, СГХС), а также лиц с СД в сочетании с АССЗ. С точки зрения современных возможностей обеспечения данными препаратами применительно к российским условиям, ингибиторы PCSK9 в указанных выше группах пациентов могут быть рассмотрены в 2 ситуациях.

1. При недостижении целевых показателей ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов $\pm$ эзетимиб и при наличии признаков прогрессирования атеросклероза (повторные сердечно-сосудистые события в течение 5 лет после первичного сердечно-сосудистого события), несмотря на достижение целей липидснижающей терапии (ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов) на фоне статинов $\pm$ эзетимиб.

2. Наличие индивидуальной непереносимости текущей терапии. Учитывая потенциал ингибиторов PCSK9 в снижении риска развития ССЗ и смертности, необходимы дальнейшие меры для улучшения обеспечения препаратами данной группы пациентов, имеющих показания для подобной терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и лечение СГХС с применением современных высокоэффективных, но достаточно трудоемких и затратных технологий при ранней диагностике заболевания способствуют предупреждению, замедлению, остановке прогрессирования, а иногда и регрессу развития атеросклеротического процесса с поражением сердечно-сосудистой системы. Такая стратегия и тактика ведут к снижению риска развития ИБС и ее осложнений и в конечном итоге являются экономически целесообразными и фармакоэкономически эффективными за счет снижения экспозиции экстремально высокого уровня ХС ЛНП, уменьшения кумулятивного бремени заболевания, снижения смертности и увеличения продолжительности жизни пациентов. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vuorio A, Doherty KF, Humphries SE et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis*. 2013;226:315–20.
2. Mc Crindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23:525–31.
3. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50:172–177.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–90a.
5. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009;1:76–83. [Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. Familial hypercholesterolemia: modern aspects of diagnosis, prevention and therapy. *Kardiologiya*. 2009;1:76–83. (In Russ.)].
6. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2000;149(2):421–5.
7. Toth PP Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int. J. Clin. Pract*. 2008;62 8):1246–1254.
8. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4:21–9. [Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA et al. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016;4:21–9. (In Russ.)].
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
10. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2003;168:1–14.
11. Familial hypercholesterolemia: report of a WHO consultation. Paris: World Health Organisation; 1997.
12. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):421–9.
13. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:369–382.
14. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии. *Кардиология*. 1997;9:70–80. [Gilyarevsky SR, Orlov VA. Use of treatment efficacy analysis for clinical decision making in cardiology. *Kardiologiya*. 1997;9:70–80. (In Russ.)].
15. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). Под ред. проф. П.А. Воробьева. М., 2000. [Economic evaluation of the effectiveness of drug therapy (pharmaco-economic analysis). Ed. Prof. Vorobyev PA, M., 2000. (In Russ.)].
16. Marks D, Wonderling D, Thorogood M et al. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 2002;324:1303.
17. Nherera L, Calvert NW, Demott K et al. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:529–536.
18. Nherera LM. Saving lives, saving families: the health, social and economic advantages of detecting and treating familial hypercholesterolemia (FH). Economics Chapter: Estimating the benefits from treatment and increasing the implementation of cascading screening. URL: http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_HealthEconomics_FINAL2012_2702.pdf
19. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K et al. Paediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97:272–276. doi: 10.1136/archdischild-2011-300081
20. Elis A, Zhou R, Stein EA. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *Am J Cardiol*. 2011;108:223–6.
21. Ademi Z, Watts GF, Juniper A, Liew D. A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2013;167:2391–6.
22. McConnachie A, Walker A, Robertson M et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*. 2014;35:290–298.
23. Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG et al. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther*. 2014;36:368–384.e5.
24. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32:2143–2152.
25. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530–540.
26. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA et al. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health*. 2009;12:489–497.
27. Corrao G, Scotti L, Zambon A et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis*. 2011;217:479–485.
28. Dragomir A, Cote R, Roy L et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48:418–425.
29. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
30. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006;368:679–686.
31. Van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH et al. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open*. 2011;1:e000363.
32. Nherera L, Marks D, Minhas R et al. Probabilistic costeffectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart*. 2011;97:1175–118.
33. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
34. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N et al. Familial hypercholesterolemia: a model of care for Australasia. *Atherosclerosis*. 2011;12:221–263.
35. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;Mar;209(1):189–94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014
36. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50:172–177.
37. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst*. 2017;4:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
38. Gabriel Steg on behalf of ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Oral presentation at 67th Scientific Sessions of American College of Cardiology (March 10, 2018). Orlando (Florida), USA. URL: <https://accscientificsession.acc.org/features/2018/03/video-sanofi-regeneron> (date of access March 14, 2018).
39. Landmesser U, Chapman MJ et al. Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur. Heart J*. 2018;39(14):1131–1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549

40. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:941–950.
41. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3:5–22. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2017;3:5–22. (In Russ.)].
42. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(8):1411–1416.
doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.064
43. Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018;1:47–57. [Ezhov MV, Lazareva NV, Sagaydak OV et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of acute coronary syndrome). *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2018;1:47–57. (In Russ.)].
44. Rallidis LS, Triantafyllis AS, Tsirebolos G et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis.* 2016;249:17–21.
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023
45. Serban M.C. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(11):1386–1395.
doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.03
46. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014;168(5):682–9.
doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028
47. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Прогнозный экономический эффект применения алирокумаба у пациентов с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(1):90–96. [Zyryanov SK, Dyakov IN. Inferred economic effect of the use of alirocumab in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2018;27(1):90–96. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фатенков О.В. — д.м.н.,
доцент, заведующий кафедрой
факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: kdmc@mail.ru
ORCID 0000-0002-4928-5989

Панишева Я.А. — врач-терапевт
клиники факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

Галкина М.А. — ассистент кафедры
факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: mkmkmk1977@mail.ru
ORCID 0000-0002-9316-4957

Сытдыков И.Х. — старший
лаборант кафедры факультетской
терапии СамГМУ.
E-mail: vampirecool@rambler.ru
ORCID 0000-0003-0775-5740

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Fatenkov OV — PhD, Associate
Professor, Head of the Faculty
Therapy Department of SamSMU.
E-mail: kdmc@mail.ru
ORCID 0000-0002-4928-5989

Panisheva YaA — general
practitioner in Clinics of SamSMU.
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

Galkina MA — teaching assistant
of the Faculty Therapy Department
of SamSMU.
E-mail: mkmkmk1977@mail.ru
ORCID 0000-0002-9316-4957

Sytdykov IKh — senior laboratorian
of the Faculty Therapy Department
of SamSMU.
E-mail: vampirecool@rambler.ru
ORCID 0000-0003-0775-5740

■ Автор для переписки

Фатенков Олег Вениаминович
Адрес: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: kdmc@mail.ru
Тел.: +7 (905) 017 10 16.

■ Corresponding Author

Fatenkov Oleg Veniaminovich
Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
E-mail: kdmc@mail.ru
Tel.: + 7 (905) 017 10 16.

УДК 613.644:616.69-008.1

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 18.01.2019
Решение о публикации принято / Accepted: 28.02.2019

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

MALE REPRODUCTIVE FUNCTION IN CONCURRENT VIBRATION DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

С.А. Бабанов¹
Р.А. Бараева²

Sergey A. Babanov¹
Rimma A. Baraeva²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Самара, Россия)

²ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» (Самара, Россия)

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Primary Health Care Unit №5, Kirovsky District (Samara, Russia)

Цель — изучение степени выраженности андрогенного дефицита и эректильной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 145 мужчин с различными формами вибрационной болезни: первой и второй степени — от воздействия локальной вибрации, второй степени — от воздействия локальной вибрации в сочетании с артериальной гипертензией, вибрационной болезнью первой и второй степени — от воздействия общей вибрации, второй степени — от воздействия общей вибрации в сочетании с артериальной гипертензией, а также 30 человек контрольной группы. Оценка эректильной функции мужчин с вибрационной болезнью и ее сочетании с артериальной гипертензией проводилась с помощью шкалы степени выраженности эректильной дисфункции (международный индекс эректильной дисфункции, МИЭФ-5). Для выявления симптомов старения мужчин применялись методики определения андрогенного дефицита путем использования опросника выявления андрогенного дефицита (Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006) и AMS-опросника симптомов старения мужчин.

Результаты. По результатам опросника международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), у пациентов с вибрационной болезнью была выявлена эректильная дисфункция, наиболее выраженная при второй степени вибрационной болезни от воздействия общей вибрации, а также при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией независимо от вида воздействующей вибрации. По данным

Objectives — to study the severity of androgen deficiency and erectile dysfunction in patients with vibration disease and in its combination with arterial hypertension.

Material and methods. 145 male patients with various forms of vibration disease were thoroughly examined. The following groups were defined — I stage and II stage vibration disease induced by local vibration; II stage, induced by local vibration with concurrent arterial hypertension; I and II stage vibration disease induced by whole body vibration; II stage vibration disease induced by whole body vibration with concurrent arterial hypertension. The control group included 30 patients. Evaluation of erectile function in men with vibration disease and its combination with arterial hypertension was carried out using the scale of severity of erectile dysfunction (International Index of Erectile Function, IIEF-5). The questionnaire for detection of androgen deficiency (Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu., 2006) and the AMS (aging males' symptoms) questionnaire assisted in revealing the symptoms of aging in men.

Results. According to the IIEF-5 questionnaire results the erectile dysfunction was defined in patients with vibration disease, most pronounced in II stage of vibration disease induced by whole body vibration and in vibration disease of any etiology with concurrent arterial hypertension. AMS-questionnaire presented the most expressed signs of androgen deficiency in

AMS-опросника симптомов старения мужчины, наиболее выраженные признаки дефицита андрогенов были выявлены у пациентов со второй степенью вибрационной болезни от воздействия общей вибрации и в сочетании с артериальной гипертензией, независимо от вида воздействующей вибрации ($p < 0,001$). По данным опросника выявления андрогенного дефицита, у пациентов с вибрационной болезнью наличие андрогенного дефицита выявлено при второй степени болезни от воздействия локальной вибрации, а также при первой и второй степени вибрационной болезни от воздействия общей вибрации и в сочетании с артериальной гипертензией, независимо от вида воздействующей вибрации ($p < 0,001$).

Заключение. Определено влияние общей и локальной вибрации и в сочетании с артериальной гипертензией на формирование андрогенного дефицита и эректильной дисфункции у мужчин с вибрационной болезнью. Это приводит к снижению репродуктивной функции и характеризуется рядом особенностей, которые необходимо учитывать при проведении профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, эректильная дисфункция, андрогенный дефицит.

Конфликт интересов: не заявлен.

patients with II stage of vibration disease induced by whole body vibration and in vibration disease of any etiology with concurrent arterial hypertension ($p < 0.001$). The questionnaire for the detection of androgen deficiency in patients with vibration disease revealed the androgen deficiency in II stage of vibration disease induced by local vibration, in I and II stage of vibration disease induced by whole body vibration, and in vibration disease of any etiology with concurrent arterial hypertension ($p < 0.001$).

Conclusion. Thus, the influence of whole-body and local vibration and its combination with arterial hypertension on the androgen deficiency and erectile dysfunction in male patients was defined. It damages male reproductive function and there is a set of features that must be considered in prophylaxis and treatment.

Keywords: vibration disease, arterial hypertension, erectile dysfunction, androgen deficiency

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

Н.А. Вигдорчик (один из основоположников профпатологической школы в нашей стране) рассматривал заболевание, которое в последующем получит название «вибрационная болезнь», как ангионеврозы работающей руки в профессиях, где работа связана с постоянной вибрацией руки. Он писал: «Болезнь обычно развивается в первые месяцы после поступления на работу. Начинается она с ряда субъективных ощущений, локализующихся на пальцах работающей руки: преходящего онемения, чувства ползания мурашек, одеревенелости. Затем появляется слабость пальцев, кисти и предплечья. Многие одновременно жалуются на боли, поднимающиеся от пальцев вверх по руке. Сперва все эти симптомы появляются только во время работы, позднее они держатся и некоторое время после работы. Слабость и боли могут сделаться постоянными. Боли иногда усиливаются по ночам. При объективном исследовании можно констатировать в различных сочетаниях следующие симптомы: кожа пальцев при охлаждении холодной водой становится мертвенно бледной; это побледнение после прекращения действия воды держится несколько минут, в тяжелых случаях час и больше. В тепле кожа приобретает красноватый, цианотичный цвет. Изредка наблюдается отечность пальцев, в особенности по утрам. Чувствительность кожи пальцев, кисти, а отчасти и предплечья понижена, на кистях иногда наблюдается и полная анестезия» [1].

В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что основу вибрационной болезни (ВБ) и ее осложнений составляют системные микроангиопатии, генез которых определяют многофакторные изменения: первично-механическое действие вибрации на сосуды микроциркуляторного русла, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, процессы высокой липопероксидации и мембранопатия, изменения сосудисто-

тромбоцитарного звена гемостаза, преимущественное нарушение микрогемоциркуляции и гипоксия, формирование синдрома регенераторно-пластического дефицита [2, 3]. Клиническая картина ВБ характеризуется сосудистыми, неврологическими расстройствами, вовлечением в патологический процесс многих органов и систем с формированием «осложненных» форм. Наиболее часто ВБ сочетается с артериальной гипертензией (АГ). Ключевую роль в патогенезе АГ играет дисфункция сосудистого эндотелия [4, 5, 6, 7]. В достаточно большом проценте случаев ВБ и, прежде всего, ее тяжелые формы осложняются эректильной дисфункцией.

В настоящее время данных о воздействии производственной вибрации и ее сочетания с АГ на репродуктивную функцию мужчин как основных представителей виброопасных профессий крайне мало. Еще больший интерес приобретает изучение эндотелиальной дисфункции как одного из ведущих звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и ее роли в развитии и прогрессировании эректильной дисфункции у мужчин [8, 9].

■ ЦЕЛЬ

Изучение степени выраженности андрогенного дефицита и эректильной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование 145 человек с различными формами ВБ — первой степени ВБ от воздействия локальной вибрации, второй степени ВБ от воздействия локальной вибрации, второй степени ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ, первой степени ВБ от воздействия общей вибрации, второй степени ВБ от воздействия общей вибрации, второй

Группа	Клинический диагноз	Возраст	Стаж контакта с вибрацией	Всего (мужчины)
1 группа	Контрольная группа	50,27±0,90	-	30
2 группа	Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации, первая степень	49,00±2,24	17,88±0,98	17
3 группа	Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации, вторая степень	52,13±1,15	23,35±2,07	23
4 группа	Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации, вторая степень в сочетании с артериальной гипертензией	55,28±1,29	27,42±2,16	30
5 группа	Вибрационная болезнь от воздействия общей вибрации, первая степень	53,67±1,19	21,27±0,94	18
6 группа	Вибрационная болезнь от воздействия общей вибрации, вторая степень	53,65±1,11	25,96±1,39	26
7 группа	Вибрационная болезнь от воздействия общей вибрации, вторая степень в сочетании с артериальной гипертензией	56,12±1,43	29,13±1,54	31

Таблица 1. Возрастно-половая характеристика и стаж контакта с вибрацией у обследованных лиц ($M \pm m$)

степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ и 30 человек контрольной группы (таблица 1).

При постановке диагноза ВБ (вид вибрации, степень, клинические особенности неврологических и периферических сосудистых расстройств) учитывались:

- перечень профессиональных заболеваний (приказ Минздравсоцразвития РФ от 27 апреля 2012 года №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»);

- классификация ВБ от воздействия локальной вибрации (приказ Минздрава СССР от 9 декабря 1985 года №10-11/143);

- классификация ВБ от воздействия общей вибрации (приказ Минздрава СССР от 1 сентября 1982 года №10-11/60);

- критерии, предлагаемые Национальным руководством «Профессиональная патология» (под ред. академика РАН Н.Ф. Измерова, под эгидой ассоциации медицинских обществ по качеству, 2011);

- данные санитарно-гигиенических условий труда (работа в контакте с локальной (или общей) вибрацией в уровнях, превышающих ПДУ, свыше 15 лет);

- результаты полного клинико-функционального обследования больных, включая методы неврологического исследования (определение порогов вибрационной чувствительности, альгезиметрия, термометрия, динамометрия, капилляроскопия, проба белого пятна).

Каждый случай ВБ (Т75.2) был установлен врачебной комиссией Областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». Диагноз АГ устанавливался в соответствии с последними клиническими рекомендациями

(ВНОК, 2010; ЕОК, 2013). Все пациенты были обследованы в соответствии с обязательными диагностическими стандартами, рекомендованными ВНОК.

Работа проведена с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследования, защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (64-я Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года). Всем обследованным была предварительно объяснена цель планируемого исследования, после чего ими была подписана унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия, согласно Федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011 года (в редакции от 29.12.2015 года) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2016 года). Исследование было одобрено и утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Больные ВБ от воздействия локальной вибрации были представителями таких профессий, как слесарь-сборщик, сборщик-клепальщик, формовщик, полировщик, обрубщик.

Больные с ВБ от воздействия общей вибрации – это водители большегрузной техники, механизаторы сельскохозяйственных предприятий.

Критерии включения: пациенты с установленным диагнозом ВБ первой и второй степеней от воздействия локальной и общей вибрации, возраст от 35 до 60 лет. Больные с установленным диагнозом ВБ второй степени от воздействия локальной и общей вибрации в сочетании с АГ в возрасте от 35 до 60 лет.

Методики	Контроль (n=30)	ВБ первой степени от воздействия локальной вибрации (n=17)	ВБ второй степени от воздействия локальной вибрации (n=23)	ВБ второй степени от воздействия локальной вибрации и в сочетании с артериальной гипертензией (n=30)	P3-4
МИЭФ-5	25,41±0,57	20,12±1,45*	17,13±1,23**	16,43±1,29**	P3-4>0,05
AMS опросник симптомов старения мужчины	29,89±1,87	31,45±2,19	45,43±1,67**	56,28±1,43***	P3-4<0,05
Опросник выявления андрогенного дефицита	13,82±1,55	14,87±1,43	20,54±1,32**	28,81±1,74***	P3-4<0,05

Примечание: * – достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,05$),

** – достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,01$), *** – достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,001$).

Таблица 2. Выраженность андрогенного дефицита и эректильной дисфункции при вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации и ее сочетании с артериальной гипертензией

Методики	Контроль (n=30)	ВБ первой степени от воздействия общей вибрации (n=18)	ВБ второй степени от воздействия общей вибрации (n=26)	ВБ второй степени от воздействия общей вибрации и в сочетании с артериальной гипертензией (n=31)	P6-7
МИЭФ-5	25,41±0,57	17,65±1,34*	14,67±1,14**	10,19±1,42***	P6-7<0,05
AMS опросник симптомов старения мужчины	29,89±1,87	48,56±2,54**	51,28±1,97**	59,17±1,68***	P6-7<0,05
Опросник выявления андрогенного дефицита	13,82±1,55	24,71±1,29**	31,54±1,11***	37,87±1,81***	P6-7<0,05

Примечание: * – достоверность различий показателей с группой контроля ($p<0,05$),

** – достоверность различий показателей с группой контроля ($p<0,01$), *** – достоверность различий показателей с группой контроля ($p<0,001$).

Таблица 3. Выраженность андрогенного дефицита и эректильной дисфункции при вибрационной болезни от воздействия общей вибрации и ее сочетании с артериальной гипертензией

Критерии исключения: пациенты с онкологическими заболеваниями, выраженными метаболическими нарушениями, ожирением, сахарным диабетом, осложнениями ишемической болезни сердца, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, клинически выраженными заболеваниями печени и почек, тяжелыми формами бронхолегочной патологии.

Оценка эректильной функции мужчин с ВБ и ее сочетании с АГ проводилась с помощью шкалы степени выраженности эректильной дисфункции (международный индекс эректильной дисфункции МИЭФ-5). Для выявления симптомов старения мужчин применялись опросник выявления андрогенного дефицита (Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006) и AMS-опросник симптомов старения мужчин [2, 3, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам опросника международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), у пациентов с ВБ и в сочетании с АГ была выявлена эректильная дисфункция, наиболее выраженная при второй степени ВБ от воздействия общей вибрации и при второй степени ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ.

У пациентов с первой и второй степенями ВБ от воздействия локальной вибрации выявлена эректильная дисфункция легкой степени. При ВБ от воздействия локальной вибрации – при первой степени количество баллов $20,12\pm1,45$ ($p<0,05$), при второй степени – $17,13\pm1,23$ ($p<0,01$), при ВБ от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ – $16,43\pm1,29$ ($p<0,01$). При первой степени ВБ от воздействия общей вибрации у больных выявлена эректильная дисфункция легкой степени, количество баллов – $17,65\pm1,34$ ($p<0,05$), при второй степени ВБ от воздействия общей вибрации и при ВБ от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ у пациентов была выявлена умеренная эректильная дисфункция, количество баллов – $14,67\pm1,14$ ($p<0,01$) и $10,19\pm1,42$ ($p<0,001$) соответственно.

При этом эректильная дисфункция (количество набранных баллов) в группе больных ВБ второй степени от воздействия общей вибрации в сочетании с АГ проявляется достоверно не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными

шестой группы ($p6-7<0,05$) – больными с изолированным течением ВБ второй степени от воздействия общей вибрации.

Отсутствием эректильной дисфункции считается количество баллов по результатам тестирования, равное 21–25, легкая эректильная дисфункция – 16–20 баллов, умеренная эректильная дисфункция – 11–15 баллов, значительная – 5–10 баллов.

По данным AMS-опросника симптомов старения мужчины, были выявлены признаки андрогенного дефицита и степень его выраженности у пациентов, имеющих контакт с локальной и общей вибрацией и в сочетании с АГ.

Так, наиболее выраженные признаки дефицита андрогенов (более 50 баллов) выявлены у пациентов со второй степенью ВБ от воздействия общей вибрации ($p<0,01$), а также при ВБ в сочетании с АГ независимо от вида воздействующей вибрации ($p1-4<0,001$ и $p1-7<0,001$). При этом андрогенный дефицит в группах больных со второй степенью ВБ от воздействия локальной (или общей вибрации) в сочетании с АГ проявляется достоверно не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными третьей и шестой групп ($p3-4<0,05$ и $p6-7<0,05$ соответственно), то есть с больными с изолированным течением ВБ второй степени без сопутствующей АГ.

Согласно данным опросника выявления андрогенного дефицита (Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006), у пациентов с ВБ и в сочетании с АГ выявлено наличие умеренного андрогенного дефицита при второй степени болезни от воздействия локальной вибрации – $20,54\pm1,32$ балла ($p<0,01$) и при первой степени болезни от воздействия общей вибрации – $24,71\pm1,29$ балла ($p<0,01$). Наиболее выраженный дефицит андрогенов выявлен у пациентов со второй степенью ВБ от воздействия общей вибрации – $31,54\pm1,11$ балла ($p<0,001$), а также при ВБ в сочетании с АГ независимо от вида воздействующей вибрации ($p<0,001$). Вероятный андрогенный дефицит выявлен у пациентов с первой степенью ВБ от воздействия локальной вибрации – $14,87\pm1,43$ балла, что статистически недостоверно по сравнению с группой контроля. Результаты тестирования представлены в **таблицах 2, 3.**

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определено влияние общей и локальной вибрации и в сочетании с АГ на формирование андрогенного дефицита и эректильной дисфункции у пациентов с ВБ, что приводит к снижению репродуктивной функции и характеризуется следующими особенностями.

1. Согласно результатам опросника международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), у пациентов с ВБ была выявлена эректильная дисфункция, наиболее выраженная при второй степени от воздействия общей вибрации, а также при ВБ в сочетании с АГ независимо от вида воздействующей вибрации.

2. Данные AMS-опросника симптомов старения мужчины свидетельствуют о том, что наиболее выраженные признаки дефицита андрогенов выявляются у пациентов со второй степенью ВБ от воздействия общей вибрации и в сочетании с АГ независимо от вида воздействующей вибрации ($p < 0,001$).

3. По данным опросника выявления андрогенного дефицита (Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006), у пациентов с ВБ наличие андрогенного дефицита выявлено при второй степени болезни от воздействия локальной вибрации, а также при первой и второй степени ВБ от воздействия общей вибрации и в сочетании с АГ независимо от вида воздействующей вибрации ($p < 0,001$). ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вигдорчик Н.А. Профессиональная патология. Курс профессиональных болезней. Москва–Ленинград, 1930. [Vigdorchik NA. Professional'naya patologiya. Kurs professional'nykh boleznei. Moscow–Leningrad, 1930. (In Russ.)].
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М., 2006. [Dedov II, Kalinchenko SYu. Vozrastnoi androgennyi defitsit u muzhchin. M., 2006. (In Russ.)].
3. Измеров Н.Ф., Волкова З.А. Репродуктивное здоровье: факторы риска и профилактика. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья от профессиональных и экологических факторов риска: материалы Международного конгресса. Волгоград, 2004:13–18. [Izmerov NF, Volkova ZA. Reproduktivnoe zdorov'e: faktory riska i profilaktika. Profilaktika narushenii reproduktivnogo zdorov'ya ot professional'nykh i ekologicheskikh faktorov riska: materialy Mezhdunarodnogo kongressa. Volgograd, 2004:13–18. (In Russ.)].
4. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. и др. Труд и здоровье. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV et al. Trud i zdorov'e. M.: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)].
5. Профессиональные болезни. Под ред. Мухина Н.А., Бабанова С.А. М., ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Professional'nye bolezni. Eds. Mukhin NA, Babanov SA. M., GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.)].
6. Бабанов С.А., Азовская Т.А., Вакурова Н.В., Бараева Р.А. Вибрационная болезнь. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий. М., 2016. [Babanov SA, Azovskaya TA, Vakurova NV, Baraeva RA. Vibratsionnaya bolezni. Optimizatsiya diagnosticheskikh i lechebnykh meropriyatii. M., 2016. (In Russ.)].
7. Потеряева Е.Л., Несина И.А., Люткевич А.А. и др. Программы оздоровления лиц, работающих в условиях высокого профессионального риска. Медицина труда и промышленная экология. 2010;8:6–10. [Poteryaeva EL, Nesina IA, Lyutkevich AA et al. Programs for the recovery of persons working in conditions of high professional risk. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2010;8:6–10. (In Russ.)].
8. Чудинова О.А., Борзунова Ю.М., Самохвалова Г.Н. Системный подход к организации профилактики и лечения вибрационной болезни. Медицина труда и промышленная экология. 2010;2:23–25. [Chudinova OA, Borzunova YuM., Samokhvalova GN et al. System approach to the organization of prevention and treatment of vibration disease. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2010;2:23–25. (In Russ.)].
9. Абраматец Е.А., Лахман О.Л., Давыдова Н.С., Кострица Н.Л. Характеристика биохимических и иммунологических показателей при воздействии локальной вибрации. Промышленная экология. 2005;8:88–90. [Abramatets EA, Lakhman OL, Davydova NS, Kostritsa NL. Characteristics of biochemical and immunological parameters when exposed to local vibration. Promyshlennaya ekologiya. 2005;8:88–90. (In Russ.)].
10. Косарева О.В., Козляткин А.Ю. Выявление нарушений репродуктивной функции у мужчин с вибрационной болезнью. Известия Самарского научного центра РАН. 2009;1224–1226. [Kosareva OV, Kozlyatkin AYU. Detection of reproductive disorders in men with vibration disease. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2009:1224–1226. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

■ Автор для переписки

Бабанов Сергей Анатольевич
Адрес: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru
Тел. +7 (927) 265 35 93.

■ Corresponding Author

Babanov Sergey Anatol'evich
Address: 89 Chapayevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru
Tel: +7 (927) 265 35 93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабанов С.А. – д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
профессиональных болезней
и клинической фармакологии СамГМУ.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru
ORCID 0000-0002-1667-737X

Бараева Р.А. – заведующая
дневным стационаром ГБУЗ СО
«Самарская медико-санитарная
часть №5 Кировского района».
E-mail: baraeva_rimma@mail.ru
ORCID 0000-0002-4502-4140

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Babanov SA – PhD, Professor,
Head of the Chair of Occupational
Diseases and Clinical
Pharmacology of SamSMU.
E-mail: s.a.babanov@mail.ru
ORCID 0000-0002-1667-737X

Baraeva RA – Head of day hospital
in Samara Primary Health Care
Unit №5, Kirovsky District.
E-mail: baraeva_rimma@mail.ru
ORCID 0000-0002-4502-4140

УДК 614.2:616.89-008.441.13

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 20.12.2018
Решение о публикации принято / Accepted: 10.02.2019

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ПРЕДМЕТ ХРОНИЧЕСКОГО ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

ADVANCED APPROACH TO DIAGNOSTICS OF CHRONIC ALCOHOL ABUSE

С.А. Царев¹
А.В. Щербань¹
С.А. Суслин²
А.А. Катин¹
И.И. Сиротко³

Sergei A. Tsarev¹
Andrei V. Shcherban¹
Sergei A. Suslin²
Aleksei A. Katin¹
Il'ya I. Sirotko³

¹ГБУЗ «Самарский областной наркологический
диспансер» (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава РФ (Самара, Россия)

³Министерство здравоохранения
Самарской области (Самара, Россия)

¹Samara Regional Narcological
Dispensary (Samara, Russia)

²Samara State Medical
University (Samara, Russia)

³Ministry of Health of the Samara
Region (Samara, Russia)

Цель — оценить критерии направления врачом психиатром-наркологом кандидатов в водители на количественное определение карбогидрат-дефицитного трансферрина (КДТ).

Материал и методы. Было проанализировано 232 результата обследования лиц, направленных в Самарский областной наркологический диспансер амбулаторно-поликлиническими отделениями диспансера города и сельских районов Самарской области.

Результаты. Изучен критерий наличия факта управления транспортом в состоянии опьянения, рассмотрена его диагностическая ценность.

Заключение. У лиц, ранее замеченных в управлении транспортом в состоянии опьянения, результатов, свидетельствующих о хроническом злоупотреблении ими алкоголем, больше, чем среди других обследуемых категорий граждан.

Факт лишения прав за управление транспортом в состоянии опьянения — один из важных критериев для направления кандидата на определение уровня КДТ при решении вопроса о его годности к управлению транспортом.

Ключевые слова: организация наркологической помощи, карбогидрат-дефицитный трансферрин (КДТ), водители транспортных средств, диагностика злоупотребления алкоголем.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — to identify the criteria of selecting the applicants for professional drivers who require the carbohydrate-deficient transferrin (CDT) assay, which can be applied by an addiction psychiatrist.

Material and methods. The extensive analysis of testing results of 232 patients admitted to Samara Regional Narcological Dispensary from its local subsidiaries in Samara and the Samara Region was carried out.

Results. The fact of driving in drunk condition in the past was defined as the criterion having the diagnostic value.

Conclusion. The patients with the known fact of drunk driving had the majority of positive test results of the chronic alcohol abuse, compared to other groups of patients in this study.

These findings make it possible to declare the deprivation of driving license due to the drunk driving to be a valuable criterion to submit the applicant for the CDT assay during his qualifying as a driver.

Keywords: addiction treatment services, carbohydrate-deficient transferrin (CDT), drivers, alcohol abuse diagnostics

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

Вопросы совершенствования диагностических подходов в организации наркологической помощи являются весьма актуальными с учетом распространения наркологических болезней и действующих требований к профессиональной пригодности населения, особенно при управлении транспортными средствами [1, 2].

1 июля 2016 года вступил в силу приказ Минздрава России от 15.06.2015 г. №344н. Согласно этому документу, при проведении обследования врачом психиатром-наркологом в случае обнаружения у кандидатов в водители симптомов и синдромов заболевания, являющегося медицинским противопоказанием к управлению транспортным средством, назначается исследование крови на карбогидрат-дефицитный трансферрин (КДТ) [3].

Методические и клинические рекомендации, данные литературных источников свидетельствуют, что КДТ сыворотки крови является биологическим маркером, отражающим хроническое злоупотребление алкоголем [4, 5]. В настоящий момент накоплены данные об использовании исследования на КДТ при диагностике злоупотребления алкоголем в случаях определения годности к различным видам профессиональной деятельности [6]. Также есть данные об использовании КДТ-диагностики у водителей транспорта, ранее неоднократно замеченных в управлении транспортом в состоянии опьянения [7, 8].

При этом многие врачи отмечают трудность диагностики хронического злоупотребления алкоголем в силу бессимптомности протекания начальных этапов хронического алкоголизма. Это требует более тщательного подхода к определению объективных критериев при выборе кандидатов на исследование КДТ.

■ ЦЕЛЬ

Оценить критерии к направлению врачом психиатром-наркологом кандидатов в водители на количественное определение КДТ.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В организации наркологической помощи существует достаточное количество диагностических инструментов, которые применяются врачами психиатрами-наркологами при проведении осмотров для диагностики симптомов злоупотребления алкоголем в рамках проведения регулярных медицинских осмотров работающих лиц различных категорий, в том числе водителей индивидуальных транспортных средств. К наиболее часто используемым инструментам при проведении осмотров в кандидаты в водители относятся:

1. Визуальный осмотр и стандартный опрос.
2. Анкетирование с использованием стандартизированных опросников — MAST (Michigan Alhcolism Screening Test), SMAT (Short MAST), CAGE (Cut, Annayed, Guilty, Eye), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [9–12].
3. Изучение анамнестических данных (если кандидат в водители ранее был зарегистрирован в учреждении

как лицо, употреблявшее алкоголь с вредными последствиями, либо как хронический алкоголик).

4. Определение прямых и непрямых маркеров злоупотребления алкоголем.

Достаточно интересным представляется оценка значимости каждого из инструментов. Так, *визуальный осмотр и опрос* вряд ли могут считаться объективными инструментами в данном случае. Дело в том, что значительная часть клинических признаков хронического злоупотребления алкоголем (наличие патологического влечения, утрата контроля за употреблением алкоголя, утрата рвотного рефлекса, изменения толерантности к алкоголю, изменения характера опьянения), которые могли бы побудить врача назначить кандидату в водители обследование на КДТ, выявляются, как правило, в случае, если у данного индивида отсутствует анозогнозия (отрицание болезни). Анозогнозия достаточно часто присуща больным хроническим алкоголизмом на начальных стадиях развития заболевания. Кроме того, даже при осознании наличия признаков формирующегося синдрома зависимости от алкоголя кандидаты в водители скорее склонны эти проявления скрыть, понимая, что в противном случае они не будут допущены до управления транспортным средством. Опытный врач, безусловно, может диагностировать астенический синдром, на фоне которого достаточно часто возникают и существуют указанные выше симптомы психопатологических расстройств начальной стадии алкоголизма. Основными проявлениями его являются вялость, слабость, быстрая утомляемость, расстройство внимания, истощаемость интеллектуальных процессов и головные боли. Однако такие случаи являются достаточно редкими.

Анкетирование. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что определение злоупотребления алкоголем на основании критериев психологического тестирования малоэффективно и предполагает наличие у врача большого опыта, поскольку люди, страдающие алкогольной зависимостью, склонны отрицать свое пристрастие к алкоголю [4].

Таким образом, при определении маркеров злоупотребления алкоголем (назначение анализа на КДТ в рамках приказа об обследовании кандидатов в водители) врач в большинстве случаев будет ориентироваться на данные анамнеза, а именно: факт регистрации ранее состояния на учете у нарколога либо с синдромом зависимости от алкоголя, либо с употреблением алкоголя с вредными последствиями.

Высокая латентность хронического злоупотребления алкоголем актуализирует определение дополнительных объективных критериев, выявление которых делало бы обязательным исследование кандидата в водители на прямые маркеры злоупотребления алкоголем.

В Самарской области с момента вступления в силу приказа №344н на КДТ обследуются лица, имевшие в анамнезе факт нахождения на учете в связи с проблемами с употреблением алкоголя, а также лица, лишённые ранее водительских прав за вождение автомобиля в состоянии опьянения.

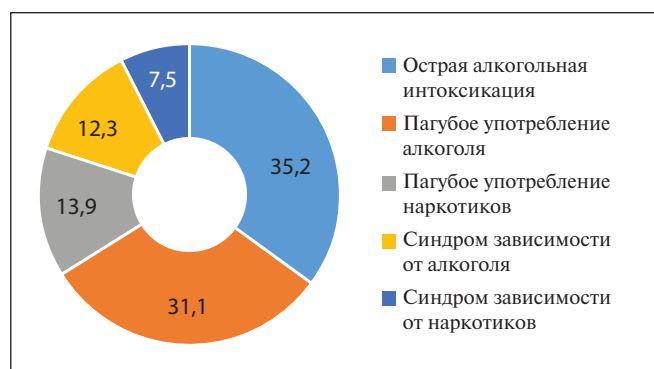


Рисунок 1. Структура данных наркологического анамнеза направленных на КДТ-исследование кандидатов в водители, ранее наблюдавшихся у нарколога (в процентах).

Было проанализировано 232 результата обследования лиц, получивших направления в Самарский областной наркологический диспансер от амбулаторно-поликлинических отделений СОНД (Самара, Новокуйбышевск, Чапаевск), а также сельских районов Самарской области.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 232 человек, проходивших обследование, мужчин было 225 (97,0%), женщин — 7 (3,0%). Средний возраст обследованных кандидатов в водители — 38,5 года (медиана — 36,0, стандартное отклонение — 10,9).

Причины направления: из 232 человек 137 человек (58,8%) имели клинические и анамнестические признаки злоупотребления алкоголем, остальные 95 (41,2%) ранее были лишены водительских прав за управление транспортом в состоянии опьянения.

Из всех кандидатов в водители никогда ранее не попадали в поле зрения наркологов 30,6%. Соответственно наблюдались у наркологов с различными диагнозами 69,4% обследованных кандидатов в водители. Около четверти (24,2%) из группы наблюдавшихся у нарколога составили лица без выявленной наркологической патологии, наблюдавшиеся в консультативной группе вследствие выявленного в ходе медицинского освидетельствования алкогольного опьянения. Остальные 75,8%, или 122 человека, имели определенный наркологический анамнез: 35,2% — острую алкогольную интоксикацию (код F10.0 по Международной классификации болезни X пересмотра), 31,1% — пагубное употребление алкоголя (F10.1), 13,9% — пагубное употребление наркотиков (F11–F19 с общим четвертым знаком.1), 12,3% — синдром зависимости от алкоголя (F10.2) и 7,5% — синдром зависимости от наркотиков (F11–F19 с общим четвертым знаком.2).

На рисунке 1 представлены данные наркологического анамнеза категории направленных на КДТ-исследование кандидатов, наблюдавшихся у нарколога.

Среднее значение результата КДТ у направленных на данный вид исследования кандидатов в водители составило 1,49% (медиана — 1,1%, стандартное отклонение $\pm 1,18$).

Значение КДТ, в %	Отрицательное значение (до 1,3)	«Серая зона» (1,3–1,6)	Положительное значение (свыше 1,6)
Количество (n)	145	10	77
Среднее значение (x)	0,85	1,39	2,71
Стандартное отклонение	$\pm 0,35$	$\pm 0,07$	$\pm 1,31$
Минимальное значение	0,11	1,3	1,61
Максимальное значение	1,29	1,52	10,33

Таблица 1. Результаты тестирования кандидатов в водители на КДТ

Таким образом, среднее значение обследованных в ходе настоящего исследования кандидатов в водители находится в так называемой «серой зоне», что подтверждает в целом настороженность в отношении выбранных контингентов для данного вида обследования. Ниже в **таблице 1** приведены общие результаты КДТ-исследования.

Далее был проведен анализ полученных результатов в зависимости от причины направления на КДТ-исследование. Результаты представлены в **таблице 2**.

Представленные результаты свидетельствуют, что среднее значение анализа КДТ в группе кандидатов, ранее лишенных права управления за вождение в нетрезвом виде, в целом выше, чем в группе кандидатов, направленных на исследование в связи с наличием анамнестических или клинических признаков злоупотребления алкоголем (соответственно $1,62 \pm 1,32$ и $1,38 \pm 1,01$). В целом количество кандидатов среди ранее лишенных прав за управление в нетрезвом виде с положительным результатом КДТ выше, чем среди кандидатов с клиническими и анамнестическими признаками злоупотребления алкоголем (соответственно 37,9% и 29,9%). Результаты приведены в **таблице 3**.

При повторном исследовании (спустя три недели) среднее значение результата КДТ-тестирования составило 1,05% (медиана — 0,86, стандартное отклонение $\pm 0,73$), что на 29,5% ниже первоначального уровня и свидетельствует о неупотреблении алкоголя большинством из числа тестируемых как минимум две недели.

Для анализа корреляции ряда данных исследования был использован статистический метод, в результате которого была выявлена значимая корреляция между

Категории кандидатов (критерии)	Кандидаты, ранее лишенные прав за управление транспортом в состоянии опьянения	Кандидаты с признаками злоупотребления алкоголем
Количество (n)	95	137
Среднее значение (x)	1,62	1,38
Стандартное отклонение	$\pm 1,28$	$\pm 1,01$
Минимальное значение	0,13	0,14
Максимальное значение	10,30	7,30

Таблица 2. Результаты тестирования кандидатов в водители на КДТ в зависимости от категории кандидатов

Значение КДТ, в %	Отрицательное значение (до 1,3)	«Серая зона» (1,3–1,6)	Положительное значение (свыше 1,6)
Всего:	62,5 %	4,3%	33,2%
лиц с признаками злоупотребления алкоголем	65,7 %	4,4%	29,9 %
ранее лишенных прав за управление транспортом в состоянии опьянения	57,9%	4,2%	37,9%

Таблица 3. Структура значений КДТ в зависимости от категории кандидатов в водители, в процентах

возрастом кандидатов в водители и причиной направления на КДТ-исследование (критерий U Манна – Уитни = 0,0001 при уровне значимости 0,05). Наличие диагноза у кандидатов в водители коррелировало с причиной направления на КДТ-исследование, что и подтверждает выбранную методику тестирования (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,674$; $p = 0,0001$). Общий массив полученных результатов исследования не зависел от причины направления на КДТ-исследование (критерий U Манна – Уитни = 0,249 при уровне значимости 0,05 – для первичных результатов и критерий U Манна – Уитни = 0,271 при уровне значимости 0,05 – для повторных результатов). Также результаты исследования не зависели от пола (критерий U Манна – Уитни = 0,583 при уровне

значимости 0,05) и возраста ($r = 0,228$; $p = 0,001$). Выявлено значимое различие результата КДТ в двух группах: имевших в анамнезе наличие любого наркологического диагноза и не имевших такового (критерий U Манна – Уитни = 0,036 при уровне значимости 0,05).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тестирование кандидатов в водители на карбогидрат-дефицитный трансферрин (КДТ) – важный объективный критерий диагностики на предмет хронического злоупотребления алкоголем. Этот критерий необходимо более широко использовать в наркологической практике.

По данным полученного исследования крови кандидатов в водители на КДТ выявлено, что среди лиц, ранее замеченных в управлении транспортом в состоянии опьянения, число лиц с результатами, свидетельствующими о хроническом злоупотреблении алкоголем, выше, чем среди других обследуемых категорий граждан.

Наличие факта лишения прав за управление транспортом в состоянии опьянения можно считать одним из важных критериев для направления данного кандидата на определения уровня КДТ при определении годности к управлению транспортом. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Суслин С.А., Корякин С.А., Волюнкин А.В., Родионова Ю.Ю. Тестирование учащихся образовательных учреждений Самарской области как основа первичной профилактики употребления психоактивных веществ. *Управление качеством медицинской помощи*. 2015;1–2:81–84. [Suslin SA, Koryakin SA, Volynkin AV, Rodionova YuYu. Testing students of educational institutions of the Samara region as the basis of primary prevention of the use of psychoactive substances. *Upravlenie kachestvom medicinskoj pomoshchi*. 2015;1–2:81–84. (In Russ.)].
2. Катин А.А., Суслин С.А. Заболеваемость сельского населения Самарской области наркологическими болезнями. *Сборник научных работ научно-практической конференции*. Самара. 2018:174–178. [Katin AA, Suslin SA. Drug and alcohol addiction in rural population of the Samara region. *Sbornik nauchnyh rabot nauchno-prakticheskoy konferencii*. Samara. 2018:174–178. (In Russ.)].
3. О проведении обязательного медицинского освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств): приказ Минздрава России от 15.06.2015 г. №344н. [O provedenii obyazatel'nogo medicinskogo osvidetel'stvovaniya voditelej transportnyh sredstv (kandidatov v voditeli transportnyh sredstv): prikaz Minzdrava Rossii ot 15.06.2015 g. № 344n. (In Russ.)].
4. Брюн Е.А., Мягкова М.А., Соколичик Е.И. и др. Методика диагностического тестирования на предмет хронического злоупотребления алкоголем: методические рекомендации №16. М. 2011. [Bryun EA, Myagkova MA, Sokol'chik EI et al. Metodika diagnosticheskogo testirovaniya na predmet hronicheskogo zloupotrebleniya alkogolem: metodicheskie rekomendacii №16. М. 2011. (In Russ.)].
5. Niemelä O. Biomarkers in alcoholism. *Clinica Chimica Acta*. 2007;377(1–2):39–49.
6. Жовнерчук Е.В., Балацкий Н.А., Жовнерчук И.Ю., Абриталин Е.Ю. Возможности ранней диагностики злоупотребления алкоголем у лиц опасных профессий. *Медицинский вестник МВД*. 2016;82(3):69–73. [Zhovnerchuk EV, Balatskiy NA, Zhovnerchuk IYu, Abritalin EYu. Possibilities of early diagnosis of alcohol abuse in persons of dangerous occupations. *Meditinskiy vestnik MVD*. 2016;82(3):69–73. (In Russ.)].
7. Bortolotti F, Trettene M, Gottardo R et al. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT): a reliable indicator of the risk of driving under the influence of alcohol when determined by capillary electrophoresis. *Forensic Sci. Int*. 2007;170(2/3):175–178.
8. Couture S, Brown TG, Tremblay J et al. Are Biomarkers of chronic alcohol misuse useful in the assessment of DWI recidivism? *Accident Analysis & Prevention*. 2010;42(1):307–312.
9. Линский Н.В., Минко А.Н., Артемчук А.Ф. и др. Аддитивный статус и метод его комплексной оценки при помощи системы AUDIT-подобных тестов. *Психическое здоровье*. 2010;8(6):33–45. [Linskij NV, Minko AN, Artemchuk AF et al. Addictive status and method of its integrated assessment using the AUDIT-like test system. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2010;8(6):33–45. (In Russ.)].
10. Разводовский Ю.Е., Орехов С.Д. Скрининг распространенности алкогольных проблем с помощью теста AUDIT. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2004;(4):28–31. [Razvodovskij YuE, Orekhov SD. Screening for the prevalence of alcohol problems with the AUDIT test. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2004;(4):28–31. (In Russ.)].
11. Смирнова В.Н. Скрининг алкогольных проблем в общей медицинской практике. *Наркология*. 2010;9(8):65–71. [Smirnova VN. Screening for alcohol problems in medical practice. *Narkologiya*. 2010;9(8):65–71. (In Russ.)].
12. Abrantes do Amaral R, Malbergier A. Effectiveness of the CAGE questionnaire, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume of red blood cells as markers for alcohol-related problems in the workplace. *Addict. Behav*. 2008;33:772–781.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

■ Автор для переписки

Царев Сергей Анатольевич

Адрес: Самарский областной
наркологический диспансер,
Южное шоссе, 18,
г. Самара, Россия, 443085.
E-mail: tsasergey@yandex.ru
Тел.: 8 (987) 920 03 14.

■ Corresponding Author

Tsarev Sergey Anatol'evich

Address: Samara Regional Narcological
Dispensary, 18 Yuzhnoe shosse,
Samara, Russia, 443085.
E-mail: tsasergey@yandex.ru
Tel: 8 (987) 920 03 14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Царев С.А. – к.м.н., заместитель
главного врача Самарского областного
наркологического диспансера.
E-mail: tsasergey@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3679-8806

Щербань А.В. – к.м.н., главный
врач Самарского областного
наркологического диспансера.
E-mail: guzsond@mail.ru
ORCID 0000-0001-8127-97784

Суслин С.А. – д.м.н., заведующий
кафедрой общественного здоровья
и здравоохранения СамГМУ.
E-mail: sasuslin@mail.ru
ORCID 0000-0003-2277-216X

Катин А.А. – заведующий подростковым
отделением Самарского областного
наркологического диспансера.
E-mail: katinalex@mail.ru
ORCID 0000-0002-8097-1813

Сиротко И.И. – д.м.н., профессор,
руководитель управления организации
социально значимой и высокотехнологичной
медицинской помощи министерства
здравоохранения Самарской области.
E-mail: sirotkoll@samregion.ru
ORCID 0000-0002-8884-7016

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tsarev SA – PhD, Deputy Chief
Physician of the Samara Regional
Narcological Dispensary.
E-mail: tsasergey@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3679-8806

Shcherban AV – PhD, Chief
Physician of the Samara Regional
Narcological Dispensary.
E-mail: guzsond@mail.ru
ORCID 0000-0001-8127-97784

Suslin SA – PhD, Head of Chair
of Public Health and Healthcare,
SamSMU.
E-mail: sasuslin@mail.ru
ORCID 0000-0003-2277-216X

Katin AA – Head of the adolescent
department of the Samara Regional
Narcological Dispensary.
E-mail: katinalex@mail.ru
ORCID 0000-0002-8097-1813

Sirotko II – PhD, professor,
Head of the department of socially
significant and high-tech medical care
of the Ministry of Health
of the Samara region.
E-mail: sirotkoll@samregion.ru
ORCID 0000-0002-8884-7016

ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РОССИИ

ESTABLISHING AND DEVELOPMENT OF HEMATOLOGY SERVICE IN RUSSIA

Р.А. Шешунова

Regina A. Sheshunova

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава РФ (Самара, Россия)Samara State Medical
University (Samara, Russia)

Цель обзорной статьи — дать характеристику формирования, организации, развития и перспективных направлений гематологической службы в России.

Результаты. Представлена характеристика организации и развития гематологической службы в России с момента ее становления до настоящего времени. Рассмотрены проблемы и перспективы развития гематологической службы.

Ключевые слова: гематологическая служба, качество медицинской помощи, организация здравоохранения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — in this review of the hematology service in Russia we focus on its characteristic features in formation, structure, development and prospect.

Results. The review presents the characteristics of the Russian hematology service in whole period of existence — starting from its origin and leading to its modern condition. The problems and prospects for development of the hematology service are thoroughly considered.

Keywords: hematology service, quality of health service, healthcare management.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ЦЕЛЬ

Представить данные обзора научной литературы и нормативно-правовых документов по проблемам организации гематологической помощи в России с момента ее становления до настоящего времени с использованием контент-анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Гематологическая помощь — активно развивающееся направление специализированной медицинской помощи, которое обеспечивает лечебные, диагностические, реабилитационные мероприятия пациентам с заболеваниями крови. Период предпосылок к становлению гематологической помощи принято исчислять с 1829 года, когда немецкий врач и исследователь И.Л. Шенлейн выделил болезни системы крови в одну группу под названием «Гематозы» [1].

В середине и второй половине XIX века был описан целый ряд нозологических форм заболеваний крови опухолевого характера, таких как множественная миелома, лейкозы, лимфома Ходжкина, злокачественные

лимфомы, фолликулярная лимфома, истинная полицитемия, хронический лимфолейкоз [2].

Период предпосылок характеризуется накоплением объема знаний и умений в реализации лечебных и диагностических процедур при болезнях крови. Медицинская помощь пациентам гематологического профиля оказывается по месту выявления заболевания, в стационаре. Заболевания в то время диагностируются преимущественно в поздних стадиях, а лечение ограничивается симптоматической терапией, попытками лечения мышьяком и рентгеновским облучением. Результаты терапии опухолевых заболеваний крови в данный период были весьма низкими, например, средняя длительность жизни больных при хроническом миелолейкозе не превышала 3–4 лет. С организационной точки зрения основными итогами периода предпосылок являются формирование теоретической базы гематологической науки, обоснование создания специализированных организаций, изучающих заболевания крови, а также оказывающих медицинскую помощь гематологическим пациентам [3].

Следующий этап формирования гематологической помощи — период *ее возникновения*. Он связан с открытием первого в мире государственного института переливания крови. Институт открылся в 1926 году в Москве, однако до этого события переливание крови было проведено еще в 1919 году с использованием научных подходов. В 1920–30-е годы организуются первые станции переливания крови. На базе крупных стационаров, а также научных медицинских организаций создаются первые гематологические отделения и клиники, готовятся врачи-гематологи, лаборанты, открывается прием врачей в профильную ординатуру и аспирантуру. Идет поиск новых лекарственных средств и разработка методов лучевой терапии, химиотерапии, гормональных средств [4].

В 1940-е годы активно внедряются гемотрансфузии, уже в ходе Великой Отечественной войны страна имела достаточно развитую сеть отделений по переливанию крови. Также началось широкое применение антибактериальных препаратов для проведения симптоматического лечения инфекционных осложнений заболеваний крови [2].

В 1950-е годы отмечается усиление внимания со стороны организаторов здравоохранения к вопросам экспериментально-клинической разработки лейкозов, что отразилось в соответствующем приказе Министерства здравоохранения СССР от 29.04.1958 года №215. В организационном плане все большее внимание обращается на амбулаторный этап оказания гематологической помощи. Так, в 1959 году в Риге открылся первый в стране гематологический кабинет [5, 6].

1960-е годы характеризуются разработкой методик радикальной лучевой терапии при лимфолейкозах, концепции комплексного лечения гемобластозов в целом, методов хирургического лечения при множественной миеломе. В этот период применяются как лечебные мероприятия (электрофорез, иммуноэлектрофорез), так и диагностические методы исследования (цитохимические, электронно-микроскопические, кардиологические и др.) [7, 8].

Гематологическая помощь в данный период осуществляется в условиях стационаров (отделения гематологии крупных больниц, онкологические диспансеры, специально выделенные профильные койки в отделениях терапии). В ряде крупных НИИ, медицинских учреждений осуществляются амбулаторное наблюдение и поддерживающая терапия пациентов с учетом нарастающих успехов в лечении, сопровождающихся увеличением длительности жизни больных. Так, применение миелосана позволило значительно повысить качество жизни больных хроническим миелолейкозом, сохранить их трудоспособность и привычный образ жизни. Однако штатное обеспечение амбулаторного звена гематологической помощи в 1940–60-е годы еще не сформировалось. Врачи-гематологи в основном трудились в крупных многопрофильных стационарах, которые были центрами использования новых методик диагностики и лечения заболеваний системы крови [9, 10].

Начало следующего, третьего, этапа развития службы гематологии — *периода ее становления, или формирования* —

определил приказ Министерства здравоохранения СССР от 20 июня 1967 года №490 «О мерах по улучшению медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови». Этот документ ускорил развитие сети структурных подразделений гематологического профиля в стране, а также определил штатные нормативы гематологической помощи, как стационарной, так и амбулаторной. Следом вышел еще один приказ Министерства здравоохранения СССР от 25 января 1968 года №63 «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию лабораторной клинко-диагностической службы в СССР». Он позволил существенно расширить лабораторную службу гематологической помощи, включая разные виды диагностики лейкозов и гемопатий [11, 12].

В период формирования гематологической службы начинает активно развиваться амбулаторное направление в организации гематологической помощи, чему способствовал приказ Министерства здравоохранения СССР от 2 ноября 1979 года №1129. Он определил совершенствование диспансеризации больных в амбулаторно-поликлинических учреждениях. В амбулаторной практике активно используются трансфузионная и лучевая терапия, плазмаферез. Одновременно предлагается и организационная модель стационара с развитием гематологической интенсивной терапии и проведением реанимации. Комплекс мероприятий гематологического профиля (профилактических, лечебно-диагностических, реабилитационных, эпидемиологических) решено передать амбулаторному звену с лабораторным комплексом. Для обеспечения необходимого взаимодействия между поликлиникой и стационаром организуется система руководства в рамках объединенной больницы, что способствует более качественному оказанию медицинской помощи. На базе ряда крупных гематологических отделений создаются дневные стационары, стационары одного дня. Повышение значимости амбулаторного обслуживания гематологических больных способствовало улучшению профилактики инфекционных осложнений, с одной стороны, а с другой — позволяло более эффективно использовать коечный фонд стационаров. Кроме того, разработка реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе с использованием возможностей санаториев обеспечивала сохранение компенсаторных возможностей больных, их трудоспособности и повышение качества жизни [13–15].

Помимо развития амбулаторного звена осуществлялась и концентрация пациентов с заболеваниями крови в специализированных медицинских организациях. Также обеспечивалось централизованное научно-практическое руководство гематологической службой, что позволяло эффективно проводить научные исследования по актуальной проблематике. Период становления гематологической службы завершается в конце 1980-х годов, когда издается приказ Министерства здравоохранения СССР от 16 ноября 1988 года №824 «О мерах по дальнейшему совершенствованию качества медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови». Этот документ регулировал

работу гематологической службы вплоть до 2012 года. На смену ему вышел новый документ — Порядок оказания медицинской помощи по профилю «гематология». Следует отметить, что в течение двадцати лет, с 1967 по 1987 годы, число гематологических отделений в медицинских организациях СССР возросло более чем в 2,5 раза, при этом обеспеченность населения койками гематологического профиля возросла с 0,17 до 0,43 на 10 тыс. жителей [16, 17].

Итак, к концу 1980-х — началу 1990-х годов в стране была создана система оказания специализированной гематологической медицинской помощи. Данная система имела централизованное управление. Это способствовало, с одной стороны, экономному расходованию ресурсов, но, с другой стороны, затрудняло применение новых технологий и оперативное принятие управленческих решений. Данные обстоятельства снижали эффективность оказания медицинской помощи. Такая ситуация требовала реформирования гематологической службы с целью выработки более адекватных механизмов организации и управления качеством медицинской помощи [18].

С 1990-х годов на фоне политических и социально-экономических преобразований в обществе, невысокого уровня финансового обеспечения здравоохранения эффективность деятельности гематологической службы, как и других специализированных служб здравоохранения страны, снизилась, особенно в плане сохранения кадровых ресурсов и материально-технической базы, создания внутренних источников развития. Вместе с тем, несмотря на сложности переходного периода, в 1990–2000-е годы были разработаны основные подходы к лечению целого ряда заболеваний системы крови, преимущественно опухолевого характера, включая химиотерапию высоких доз, сопроводительного лечения (антибактериального сопровождения, парентерального питания, применения компонентов крови). Также были разработаны интенсивные режимы терапии с последующими программами реабилитации, включающими трансплантацию костного мозга. В этот же период активно создается нормативная база по организации отделений трансплантации костного мозга и соответствующие новые методики диагностики, включая позитронно-эмиссионную томографию [19, 20].

В 2000-е годы также внедряется ряд новых лекарственных средств, формулируются клинические классификации заболеваний крови преимущественно опухолевого характера. В целом период 1990–2000-х годов результативен и в научном плане: в России проводятся многоцентровые рандомизированные исследования по проблемам острых лейкозов и других заболеваний крови. Итогом периода 2000–2010-х годов можно считать создание протоколов лечения гематологических больных (преимущественно гемобластомами), что явилось серьезным фактором повышения качества медицинской помощи [21].

С середины 2000-х годов начали формироваться регистры пациентов, имеющих тяжелые болезни крови, такие как хронический миелолейкоз, лимфопролиферативные заболевания. Информация из регистров

позволяет определять частоту выявления заболеваний, получать подробности клинических вмешательств, оценить результаты и прогнозы медицинской помощи [6].

Медицинская помощь пациентам с заболеваниями системы крови в настоящее время в России оказывается целым рядом медицинских организаций. К ним относятся учреждения как общей лечебной сети, так и организации гематологической и онкологической служб. Профильная гематологическая помощь осуществляется в медицинских организациях (научных, научно-практических и клинических), включая федеральные научно-исследовательские центры и институты, кафедры высших учебных заведений, гематологические отделения больниц различного уровня и гематологические кабинеты амбулаторно-поликлинического звена. В медицинских организациях онкологического звена (научно-клинических центрах, стационарах, диспансерах и поликлиниках) преимущественно оказывается медицинская помощь пациентам с опухолями конкретных локализаций. Пациентам с гемобластомами медицинская помощь оказывается в основном в организациях гематологической службы, пациентам с дефицитными анемиями — в медицинских организациях общего профиля. Специализированная помощь оказывается врачом-гематологом, но при заболеваниях по кодам МКБ-10 C81-C85 (различные виды лимфом) также оказывается врачом-онкологом. Если речь идет о заболеваниях по кодам МКБ-10 D80-D89 (отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм), медицинская помощь оказывается врачом аллергологом-иммунологом; а при заболеваниях по кодам МКБ-10 D50, D53, D62-D64.2, D73.0, D73.2-D73.9 (железодефицитные анемии; анемии, связанные с питанием; острые постгеморрагические анемии; анемии при хронических болезнях; некоторые болезни селезенки) помощь оказывают врачи-терапевты. В субъектах РФ работают главные внештатные специалисты-гематологи, организующие и координирующие оказание медицинской помощи по профилю «гематология» [6, 22, 23].

Гематологическая помощь как специализированная медицинская помощь населению регламентируется Федеральным законом РФ от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором дается ее определение, так же, как и определение высокотехнологичной медицинской помощи. Рядом нормативно-правовых документов определены финансовые условия лекарственного обеспечения пациентов со злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, состояниями после трансплантации органов и тканей. К таким документам относится постановление Правительства РФ от 26 декабря 2011 года №1155 «О закупках лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей». Действуют федеральные программы государственной социальной помощи населению «Обеспечение необходи-

мыми лекарственными средствами», «Семь нозологий». Бюджеты субъектов РФ обеспечивают лекарствами лиц, страдающих орфанными заболеваниями, включенными в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (к которым относится большинство гематологических неоплазий) [17].

Таким образом, в рамках гематологической службы оказывается специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь по нескольким профилям: «гематология», «онкология», «трансплантация костного мозга». Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» (2012) определил ее регламент в виде первичной медико-санитарной помощи; скорой помощи, включая скорую специализированную медицинскую помощь; специализированной помощи, включая высокотехнологичную медицинскую помощь; паллиативной медицинской помощи. Медицинская помощь по профилю «гематология» может оказываться амбулаторно, в дневном стационаре и в условиях круглосуточного стационара. Порядок предусматривает стандарт оснащения медицинской организации и ее структурных подразделений (гематологических кабинетов, гематологических отделений, кабинета «Школа для больных с заболеваниями крови» и др.); правила организации деятельности медицинской организации и ее структурных подразделений, рекомендует штатные нормативы [17, 24, 25].

Порядки оказания медицинской помощи имеют важное значение для организации медицинской помощи, определения структурно-функциональных подходов к ее оказанию. Еще в 1990-е годы начали разрабатываться медико-экономические стандарты помощи, включающие усредненные данные о применении различных медицинских услуг, лекарственных средств, средней продолжительности пребывания пациента в стационаре при различных нозологиях. Данные документы имели существенное значение для организации и финансирования медицинской помощи. С развитием обязательного медицинского страхования стандарты стали применяться экспертами страховых медицинских организаций, органов управления здравоохранением для оценки качества медицинской помощи конкретным пациентам. Однако данный подход в силу усредненности медико-экономических стандартов и их нацеленности на объемы, а не качество медицинской помощи не прижился. В результате стали разрабатываться и утверждаться протоколы ведения больных, необходимые для адекватного лечебно-диагностического процесса и оценки его качества в конкретных случаях оказания медицинской помощи. До 2003 года такие протоколы утверждались Министерством здравоохранения РФ и были обязательными для исполнения, но финансово не подкреплялись, в результате чего на основании Федерального закона РФ «О техническом регулировании» протоколы стали носить рекомендательный характер [26–28].

С 2013 года в здравоохранении России начали активно разрабатываться клинические рекомендации,

которые содержали лаконичную информацию по диагностике, лечению, профилактике заболеваний и синдромов, помогающую врачу принимать правильные клинические решения. В клинических рекомендациях предлагаются безопасные технологии с доказанной эффективностью. Разработка клинических рекомендаций осуществляется профессиональными медицинскими общественными организациями, но пока еще без учета обеспеченности финансовыми ресурсами. Клинические рекомендации являются базовой информацией для медицинских организаций различного уровня, которые могут создавать планы или алгоритмы ведения пациентов в соответствии со своими условиями и ресурсами. За последние годы Российским гематологическим сообществом онкогематологов разработан ряд национальных отечественных клинических рекомендаций по лечению гематологических болезней [29–31].

Важную роль в системе гематологической медицинской помощи территорий играют межрайонные гематологические кабинеты, в которых наблюдаются и консультируются пациенты, включая больных со сложными случаями диагностики, лечения и прогноза злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственной им ткани. По данным Л.Ю. Жигулевой (2014), каждый шестой из таких пациентов имеет осложнения, а 75% — сопутствующие заболевания. Также проблемой организации гематологической помощи является достаточно высокая нагрузка медицинского персонала. Так, при анализе организации работы врачей-гематологов четырех стационаров Санкт-Петербурга в плане их фактической нагрузки и структуры трудозатрат установлено значительное превышение реальных трудозатрат относительно нормативных значений [22].

Перспективным направлением гематологической помощи является создание регистров доноров костного мозга, что требует значительных финансовых вложений. Сейчас в мире существует несколько сотен регистров, включающих информацию свыше чем о 22 млн потенциальных доноров. Крупнейший регистр доноров находится в США, имеет около 7 млн доноров, что позволяет выполнять значительный объем трансплантаций ежегодно. Среди европейских стран наибольшее число доноров зарегистрировано в регистре Германии (более 5 млн человек). В России количество регистров доноров пока находится на низком уровне, в стране существует несколько организаций, занимающихся поиском доноров костного мозга в международных базах данных, к которым относятся преимущественно научно-исследовательские медицинские организации Москвы и Санкт-Петербурга [6].

■ ВЫВОДЫ

Анализ источников литературы разных лет показывает поступательное развитие гематологической службы, причем каждому периоду развития соответствует определенный этап организации и степень эффективности оказания медицинской помощи. Профилактика, диагностика, лечение заболеваний системы крови в значительной степени зависят от имеющейся

нормативно-правовой базы оказания гематологической помощи, а также от рациональной организации медицинской помощи с учетом региональной специфики. Возможность достижения ремиссии заболевания и длительность безрецидивного периода, а также выживаемость гематологических больных определяются своевременным началом лечения, что, в свою очередь, зависит от ранней диагностики, выбора эффективной лечебной технологии, успешного предупреждения и лечения осложнений, адекватного выбора места лечения пациента, концентрации всех гематологических больных под наблюдением единой службы [32–34].

В то же время организационные подходы к оказанию медицинской помощи по гематологическому профилю на уровне субъектов РФ в настоящее время проработаны не в полной мере. Нет анализа показателей суммарной гематологической заболеваемости населения (болезнями крови и злокачественными новообразованиями крови). Отсутствует системность в организации и оценке гематологической помощи на территориальном уровне.

Создание организационной модели гематологической службы на региональном уровне с учетом специфики территории представляется одной из приоритетных задач развития специализированной гематологической помощи. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М.: Медицина; 1970. [Kassirskij IA, Alekseev GA. Klinicheskaya gematologiya. M., Medicina; 1970. (In Russ.)].
2. История гематологии (дата обращения 21.01.2019 г.). [Istoriya gematologii (the date of circulation 21.01.2019). (In Russ.)]. URL: http://meduniver.com/Medical/gematologia/istoria_izuchenia_anemii/htlmMedUniver
3. Фрейфильд Е.И. Гематология. М., Медгиз; 1947. [Frejfil'd EI. Gematologiya. M., Medgiz; 1947. (In Russ.)].
4. Дульцин М.С. Успехи советской гематологии за 50 лет. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1976;10:48–55. [Dul'cin MS. Successes of Soviet hematology for 50 years. *Problemy gematologii i perelivaniya krvi*. 1976;10:48–55. (In Russ.)].
5. Приказ Минздрава СССР от 24 апреля 1958 г. №215 «Об углубленной и всесторонней экспериментально-клинической разработке проблемы лейкозов и организации широкой лечебно-профилактической помощи населению». [Prikaz Minzdrava SSSR 24.04.1958 №215 "Ob uglublennoj i vsestoronnej ehksperimental'no-klinicheskoy razrabotke problemy lejkozov i organizacii shirokoj lechebno-profilakticheskoy pomoshchi naseleniyu". (In Russ.)].
6. Организация гематологической помощи: состояние, проблемы и перспективы (дата обращения 12.11.2018 г.). [Organizaciya gematologicheskoy pomoshchi: sostoyanie, problemy i perspektivy (the date of circulation is 12.11.2018). (In Russ.)]. URL: <http://meddaily.info/?cat=article&id=1235>
7. Алексеев Г.А., Савченко И.Г. Перспективы развития гематологической службы СССР и актуальные задачи специалистов по гематологии и трансфузиологии. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1968;11:3–7. [Alekseev GA, Savchenko IG. Prospects for the development of the hematological service of the USSR and the urgent tasks of specialists in hematology and transfusiology. *Problemy gematologii i perelivaniya krvi*. 1968;11:3–7. (In Russ.)].
8. Трофимов О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(4):355–364. [Trofimov OP, Tkachev SI, Yur'eva TV. The past and present of radiation therapy in oncology. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(4):355–364. (In Russ.)].
9. Лебедев В.Н. Опыт работы межрайонного гематологического кабинета в г. Сочи. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1962;12:55–56. [Lebedev VN. Experience in the interdistrict hematology office in the city of Sochi. *Problemy gematologii i perelivaniya krvi*. 1962;12:55–56. (In Russ.)].
10. Осеченская Г.В., Николаева Н.В., Бюр Л.С. Поликлиническое обслуживание гематологических больных (анализ работы научно-поликлинического отделения центрального института гематологии и переливания крови за 1958–1967 г.). *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1969;4:9–14. [Osechenskaya GV, Nikolaeva NV, Byur LS. Outpatient care for hematological patients (Analysis of the work of the scientific and polyclinic department of the Central Institute of Hematology and Blood Transfusion for 1958–1967). *Problemy gematologii i perelivaniya krvi*. 1969;4:9–14. (In Russ.)].
11. Приказ Минздрава СССР от 20 июня 1967 г. №490 «О мерах по улучшению медицинской помощи больным с заболеваниями крови». [Prikaz Minzdrava SSSR 20.06.1967 №490 "O merah po uluchsheniyu medicinskoj pomoshchi bol'nym s zabolevaniyami krvi". (In Russ.)].
12. Приказ Минздрава СССР от 25 января 1968 г. №63 «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию лабораторной клинко-диагностической службы в СССР». [Prikaz Minzdrava SSSR 25.01.1968 №63 "O merah po dal'nejshemu razvitiyu i sovershenstvovaniyu laboratornoj kliniko-diagnosticheskoy sluzhby v SSSR". (In Russ.)].
13. Приказ Минздрава СССР от 2 ноября 1979 г. №1129 «О введении в действие инструкции по дальнейшему совершенствованию диспансеризации больных в амбулаторно-поликлинических учреждениях для взрослых». [Prikaz Minzdrava SSSR 02.11.1979 №1129 "O vvedenii v dejstvie instrukcii po dal'nejshemu sovershenstvovaniyu dispanserizacii bol'nyh v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyah dlya vzroslykh". (In Russ.)].
14. Абдулкадыров К.М., Шабалин В.Н. Основные принципы амбулаторного лечения больных лейкозами. *Гематология и трансфузиология*. 1983;13:16–21. [Abdulkadyrov KM, Shabalin VN. The basic principles of outpatient treatment of patients with leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1983;13:16–21. (In Russ.)].
15. Потапов А.И., Шабалин В.Н. Служба крови, трансфузиологии и гематологии в системе здравоохранения Российской Федерации. Второй Всероссийский съезд гематологов. Челябинск. 1986:24–28. [Potapov AI, Shabalin VN. Sluzhba krvi, transfuziologii i gematologii v sisteme zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Vtoroj Vserossijskij s'ezd gematologov. Chelyabinsk. 1986: 24–28. (In Russ.)].
16. Приказ Минздрава СССР от 16 ноября 1988 г. №824 «О мерах по дальнейшему совершенствованию качества медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови». [Prikaz Minzdrava SSSR 16.11.1988 №824 "O merah po dal'nejshemu sovershenstvovaniyu kachestva medicinskoj pomoshchi bol'nym s zabolevaniyami sistemy krvi". (In Russ.)].
17. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "гематология"». [Prikaz Minzdrava Rossii 15.11.2012 №930n "Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi naseleniyu po profilu "gematologiya"". (In Russ.)].
18. Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство. Под ред. В.И. Стародубова, О.П. Шепина и др. М., ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie. Nacional'noe rukovodstvo. Ed. Starodubov VI, Shchepin OP et al. M., GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.)].
19. Приказ Минздрава РСФСР от 25 февраля 1991 г. №31 «О введении в практику здравоохранения трансплантации

- костного мозга». [Приказ Минздрава РСФСР 25.02.1991 №31 "О внедрении в практику здравоохранения трансплантации костного мозга". (In Russ.)].
20. Приказ Минздрава СССР от 11 марта 1990 г. №103 «О мерах по внедрению в лечебную практику метода трансплантации костного мозга». [Приказ Минздрава СССР 11.03.1990 №103 "O merah po vnedreniyu v lechebnuyu praktiku metoda transplantatsii kostnogo mozga". (In Russ.)].
 21. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М., 2012. [Sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolevanij sistemy krovi. Ed. Savchenko VG. M., 2012. (In Russ.)].
 22. Жигулева Л.Ю. Современная структура, организация и оценка эффективности специализированной амбулаторной медицинской помощи пациентам с заболеваниями крови в условиях мегаполиса. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(2):261–267. [Zhiguleva LYu. The modern structure, organization and evaluation of the effectiveness of specialized outpatient medical care for patients with blood diseases in a metropolis. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2014;95(2):261–267. (In Russ.)].
 23. Суслин С.А., Давыдкин И.Л., Шешунова Р.А. Организация гематологической помощи взрослому населению Самарской области. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6 (дата обращения 18.12.2016 г.). [Suslin SA, Davydkin IL, Sheshunova RA. Organization of hematological care for the adult population of the Samara region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6 (the date of appeal is 18.12.2016). (In Russ.)].
URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25538>
 24. Цыба Н.Н. Стационарзамещающие технологии в гематологии. *Терапевтический архив*. 2006;78(7):62–67. [Cyba NN. Hospital replacement technologies in hematology. *Terapevticheskij arhiv*. 2006;78(7):62–67. (In Russ.)].
 25. Приказ Минздрава России от 2 декабря 2014 г. №796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи». [Приказ Минздрава России 02.12.2014 №796н "Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizatsii okazaniya specializirovannoj, v tom chisle vysokotekhnologichnoj, medicinskoj pomoshchi". (In Russ.)].
 26. Приказ Минздрава России от 3 августа 1999 г. №303 «О введении в действие отраслевого стандарта «Протоколы ведения больных. Общие требования». [Приказ Минздрава России 03.08.1999 №303 "O vvedenii v dejstvie otraslevogo standarta "Protokoly vedeniya bol'nyh. Obshchie trebovaniya". (In Russ.)].
 27. Воробьев П.А. Качество медицинской помощи: проблемы оценки, контроля и управления. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2007;10:6–14. [Vorob'ev PA. Kachestvo medicinskoj pomoshchi: problemy ocenki, kontrolya i upravleniya. *Problemy standartizatsii v zdravooohranenii*. 2007;10:6–14. (In Russ.)].
 28. Федеральный закон от 27 декабря 2002 г. №184-ФЗ «О техническом регулировании». [Federal'nyj zakon 27.12.2002 №184 "O tekhnicheskome regulirovanii". (In Russ.)].
 29. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: методические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Polubenceva EI, Ulumbekova GEh, Sajtkulov KI. Klinicheskie rekomendatsii i indikatory kachestva v sisteme upravleniya kachestvom medicinskoj pomoshchi: metodicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.)].
 30. Линденбратен А.Л., Авксентьева М.В., Головина С.М. Менеджмент качества медицинской помощи: мировой опыт. *Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития*. 2011;3:118–126. [Lindenbraten AL, Avksent'eva MV, Golovina SM. Quality management of medical care: global experience. *Menedzhment kachestva v sfere zdravooohraneniya i social'nogo razvitiya*. 2011;3:118–126. (In Russ.)].
 31. Приказ Минздрава России от 15.07.2016 г. №520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». [Приказ Минздрава России 15.07.2016 №520н "Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshchi". (In Russ.)].
 32. Бедорева И.Ю., Садовой М.А., Старыгин А.В. Создание эффективного механизма управления учреждением здравоохранения на основе системы менеджмента качества. *Проблемы управления здравоохранением*. 2008;42(5):26–32. [Bedoreva IYu, Sadovoj MA, Starygin AV. Creating an effective mechanism for managing a health care institution based on a quality management system. *Problemy upravleniya zdravooohraneniem*. 2008;42(5):26–32. (In Russ.)].
 33. Тельнова Е.А. Особенности менеджмента как современной концепции управления. *Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития*. 2011;1:61–74. [Tel'nova EA. Features of management as a modern management concept. *Menedzhment kachestva v sfere zdravooohraneniya i social'nogo razvitiya*. 2011;1:61–74. (In Russ.)].
 34. Шалыгина Л.С., Бедорева И.Ю., Гецман Я.А. Формирование системы устойчивого развития медицинской организации на основе менеджмента качества. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. 2013;1:365–368. [Shalygina LS, Bedoreva IYu, Gecman YaA. Formation of a system of sustainable development of a medical organization based on quality management. *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*. 2013;1:365–368. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шешунова Регина Андреевна – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения СамГМУ. Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Тухачевского, 226, г. Самара, Россия, 443079. E-mail: regina_2006@inbox.ru Тел.: + 7 (902) 335 66 00
ORCID 0000-0003-3428-1974

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Sheshunova Regina Andreevna – postgraduate student, Chair of Public Health and Healthcare of SamSMU. Address: Samara State Medical University, 226 Tukhachevskii st., Samara, Russia, 443079. E-mail: regina_2006@inbox.ru Tel.: + 7 (902) 335 66 00
ORCID 0000-0003-3428-1974

УДК 616-053.31-08-039.5
© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 16.01.2019
Решение о публикации принято / Accepted: 22.02.2019

НОВЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В НЕОНАТОЛОГИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

NEW CLINICALLY RELEVANT BIOCHEMICAL AND FUNCTIONAL MARKERS IN NEONATOLOGY

Л.И. Захарова
Д.В. Печкуров
Г.Ю. Порецкова
Н.С. Кольцова

Lyudmila I. Zakharova
Dmitrii V. Pechkurov
Galina Yu. Poretskova
Nadezhda S. Koltsova

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Цель — установить маркеры функционального созревания печени, динамику циклических нуклеотидов в плазме крови, показатели мозговой гемодинамики у недоношенных детей в течение раннего и позднего неонатального периода.

Материал и методы. Обследовано 330 недоношенных детей 26–37 нед. гестации в раннем и позднем неонатальном периоде. Выделены 3 группы по профилю ведущей патологии — РДС (1 группа, 80 детей), желтушный и отечный синдромы (2 группа, 80 детей), ВЖК 1 ст. (3 группа, 46 детей). Подобраны 3 группы сравнения из 124 условно здоровых недоношенных детей.

Результаты. Обсуждается клиническая значимость впервые установленных количественных показателей АФП, системы сывороточного альбумина, циклических нуклеотидов, плазменного фибронектина у условно здоровых детей разных сроков гестации. Научно обосновано патогенетическое участие отклонений этих показателей в развитии РДС (снижение цАМФ, повышение цГМФ, снижение цАМФ/цГМФ), желтушного и отечного синдромов (повышение АФП, снижение ЭКА и ОКА), ВЖК 1 степени (снижение плазменного фибронектина и замедление оттока крови по вене Галена по данным НСДГ в первые сутки жизни).

Ключевые слова: недоношенные дети, респираторный дистресс-синдром, желтушный синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени, альфа-фетопротеин, система сывороточного альбумина, циклические нуклеотиды, фибронектин, нейросонодоплерография.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — to identify the markers of liver functional maturation, the dynamics of the cyclic nucleotide in blood plasma, the indicators of cerebral hemodynamics in premature infants during the early and late neonatal periods.

Material and methods. The study included 330 premature infants of 26th – 37th weeks of gestation, examined in early and late neonatal periods. There were 3 groups profiled according to the type of leading pathology — respiratory distress syndrome (RDS) (group I, included 80 children), newborn jaundice and edema syndrome (group II, included 80 children), intraventricular hemorrhage Grade I (IVH Grade I) (group III, consisted of 46 children). The groups in the study were matched by 3 comparison groups of 124 healthy preterm infants.

Results. The clinical significance of the first assayed quantitative indicators of AFP, serum albumin system, cyclic nucleotides, plasma fibronectin in conditionally healthy children of different gestation periods is discussed. The scientific credence was given to pathogenetic role of deviations of these indicators in the development of RDS (the decrease in cAMP, the increase in cGMP, the decrease in ratio cAMP/cGMP); in jaundice and edema syndromes (the increased AFP, the reduction in effective serum albumin concentration (EAC) and overall serum albumin concentration (OAC)), IVH grade I (the reduction of plasma fibronectin, and the blood flow speed in vein of Galen according to neurosonography with Doppler measurements (NSDG) in the first days of life).

Keywords: preterm infant, respiratory distress syndrome, jaundice syndrome, intraventricular hemorrhage grade 1, alpha-fetoprotein, serum albumin system, cyclic nucleotides, fibronectin, neurosonography with Doppler measurements.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

Вопросы возрастной физиологии в раннем онтогенезе, изучение которых стало возможным и необходимым благодаря развитию неонатологии и пренатологии, являются определяющими в понимании структуры и патогенеза заболеваний новорожденных, оценке диагностических тестов, эффективности лечения, влияния лекарственных средств [1]. Первоначальный подход к изучению плода (антенатальный онтогенез) по показателям материнского организма давал лишь косвенные сведения о плоде [2].

Очень тонкие взаимоотношения между матерью и плодом изучаются в системе материнской и плодовой части плаценты, в артериальной и венозной фракциях пупочной крови плода, получаемой при кордоцентезе. Однако этот метод инвазивный, трудоемкий и небезопасный [1, 2].

Наиболее плодотворным зарекомендовал себя в последние годы методологический подход к изучению плода на «модели» преждевременно родившихся детей с экстраполированием полученных данных на период внутриутробного развития [3].

Накопление данных об особенностях различных видов обмена веществ у новорожденных и недоношенных детей, их роли в реакциях постнатальной адаптации, а также о пределах адаптационной амплитуды этих показателей и их пограничных, экстремальных уровнях является не только актуальным, но и системообразующим направлением [1, 3].

У глубоко недоношенных детей возможности выживания лимитируются незрелостью легких (респираторный дистресс-синдром — РДС), печени (желтушный и отечный синдром), персистированием структур герминативного матрикса в перивентрикулярных областях [4]. В качестве индикаторов созревания этих органов могут быть использованы система сывороточного альбумина, циклических нуклеотидов крови, показатели мозговой гемодинамики и уровень плазменного фибронектина.

■ ЦЕЛЬ

Установить маркеры функционального созревания печени, динамику циклических нуклеотидов в плазме крови, показатели мозговой гемодинамики у недоношенных детей в течение раннего и позднего неонатального периода.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в условиях неонатологических отделений педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Середавина в течение 2004–2018 гг. находилось 330 недоношенных детей от 26 до 34 недель гестации. У 80 детей (1 группа) клинически диагностировался респираторный дистресс-синдром, у 80 детей желтушный и отечный синдромы (2 группа), у 46 детей (3 группа) были внутрижелудочковые кровоизлияния. Для каждой из этих групп детей подбирались группы сравнения из условно здоровых недоношенных детей соответствующих сроков гестации в количестве 44, 40, 40 человек соответственно.

Все дети получали комплексное обследование и лечение по протоколам Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). Из специальных методик исследования применялись: количественное определение сывороточного α -фетопротеина (АФП) в совокупности с системой альбумина (общая концентрация альбумина [ОКА]), эффективная концентрация альбумина [ЭКА]; циклические нуклеотиды — цАМФ, цГМФ и их соотношение; концентрация плазменного фибронектина (ПФ) методом твердофазного иммуноферментного анализа и антиагрегационная активность тромбоцитов (ААТ) с АДФ и коллагеном; проводилась нейросонодоплерография (НСДГ мозговых сосудов) на портативном ультразвуковом сканере LOGIQ e (Корея, 2010 г.) на первые и третьи сутки жизни.

Статистическая обработка полученных данных проведена с позиции доказательной медицины с помощью прикладного пакета программ Biostatistics, STATISTICA10 RUS (Лицензия №STA999K347156W). Анализ количественных признаков начинали с проверки их формы распределения и оценки ее соответствия нормальному закону по критериям Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. При анализе качественных признаков применяли анализ таблиц сопряженности. Для предсказания риска развития и патогенеза ВЖК применяли одномерную и многомерную логистическую регрессию.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено диагностическое значение сывороточного α -фетопротеина (АФП) в совокупности с системой альбумина (общая концентрация альбумина [ОКА], эффективная концентрация альбумина [ЭКА]) в оценке зрелости функционального состояния печени у недоношенных детей 30–37 нед. гестации в раннем и позднем неонатальном периоде [5]. В референсной группе условно здоровых недоношенных детей тех же сроков гестации эти показатели установлены впервые и могут считаться возрастными нормативами. При клинической интерпретации этих показателей выявлено, что становление белково-синтетической функции печени по содержанию АФП, ОКА и ЭКА в сыворотке крови протекает у недоношенных детей в зависимости от срока гестации. У условно здоровых детей установлен прогрессивный вариант этого процесса. В это понятие мы вложили временное сохранение уровня АФП как отражение незрелой белково-синтетической функции печени, и оно зависело от срока гестации. Так, уровень АФП составил у детей 30–34 нед. гестации в возрасте 7–8 суток $427,64 \pm 51,6$ МЕ/мл; у детей 35–37 нед. гестации — $343,1 \pm 37,7$ МЕ/мл ($p < 0,05$). К 21 дню жизни происходило снижение этого показателя в первой подгруппе до $389,45 \pm 47,3$ МЕ/мл ($p < 0,01$), во второй подгруппе — до $273,48 \pm 36,5$ МЕ/мл ($p < 0,01$). Выявлено также постепенное нарастание общего сывороточного альбумина с высокими функциональными возможностями — ОКА до $37,6 \pm 1,3$ г/л и ЭКА до $29,7 \pm 1,2$ г/л. Эти данные можно интерпретировать как благоприятный вариант созревания печени, с замещением синтеза

эмбриобелка АФП функционально активным альбумином, что позволяет защитить недоношенного ребенка от токсического влияния эндогенных метаболитов.

В то же время у менее зрелых детей 30–34 нед. гестации увеличение уровня альбумина к 3-недельному возрасту происходило при низкой способности связывать эндогенные метаболиты (ЭКА $25,6 \pm 1,3$ г/л, при $p < 0,05$), в сочетании с медленным угасанием синтеза эмбриоспецифического белка [5].

У детей 30–34 нед. гестации с отеками и выраженной гипербилирубинемией конъюгационного генеза (с повышением уровня непрямого билирубина до 130–150 мкмоль/л на 4–5 сутки и сохранением клиники до 14–21 дня жизни) наблюдали регрессивный вариант созревания белково-синтетической функции печени. При этом отмечалось продолжение постнатального синтеза АФП и сывороточного альбумина с невысокими значениями ОКА и ЭКА. Это свидетельствовало о более позднем переключении печени на полноценный постнатальный синтез альбумина. Наиболее неблагоприятные значения сывороточного альбумина отмечены у детей самых низких сроков гестации.

Полученные данные используются в работе неонатологических отделений, позволяя точнее оценить функциональное состояние печени как целевого органа, реагирующего на все патологические процессы и лекарственные воздействия. Особенно это важно при назначении недоношенным детям гепатотоксичных препаратов и растворов экзогенного альбумина из-за опасности торможения синтеза собственного альбумина по принципу «ультракороткой обратной регуляторной связи». Кроме того, это может быть тест-система для изучения препаратов-индукторов созревания ферментов печени [1, 5]. Так, нами предложены схемы лечебной методики индукции созревания ферментов печени с включением фенobarбитала (3–5 мг/кг в течение 7 дней). Это сокращало продолжительность желтушного синдрома и существенно повышало уровень ОКА и ЭКА.

Работа может быть продолжена в отношении детей с более низкими сроками гестации (менее 28 недель). Для этого достаточна микрометодика РИА «АльфаФП» и методика флуоресцентных зондов на анализаторе АКЛ-01 (для общей и эффективной концентрации альбумина).

Изучая уровень плазменных циклических нуклеотидов (ЦН) (цАМФ, цГМФ), которые являются внутриклеточными посредниками в осуществлении многообразных физиологических функций, мы выявили ряд особенностей у недоношенных детей в раннем онтогенезе и при манифестации РДС [6].

Впервые определены количественные показатели в плазме крови цАМФ и цГМФ у условно здоровых детей 28–36 нед. гестации на 3–5 день жизни. Они зависели от срока гестации и у детей 28–32 нед. гестации составили $28,96 \pm 1,45$ нмоль/л и $3,12 \pm 1,41$ нмоль/л (соотношение цАМФ/цГМФ=8,7). У более зрелых детей 33–36 нед. гестации показатель цАМФ был достоверно выше ($37,31 \pm 2,11$ нмоль/л; $p < 0,05$), а цГМФ — ниже: $2,79 \pm 0,41$ нмоль/л; $p < 0,01$; соотношение цАМФ/цГМФ равнялось 13,4, что в 1,5 раза выше, чем у детей более

ранних сроков гестации. Клиническое значение этих данных — в онтогенетических особенностях эффектов ЦН. Тот профиль, который выявлен в референсной группе глубоко недоношенных детей (28–33 нед. гестации), может моделировать склонность к снижению синтеза сурфактанта (этот процесс опосредуется цАМФ-эффектом) и повышенной склонностью к бронхоспазму (опосредуется цГМФ и снижением соотношения цАМФ/цГМФ).

Определение ЦН в плазме крови у недоношенных с РДС позволило получить новые научные данные. Наиболее низкие значения цАМФ были у детей 28–32 нед. гестации на 3–5 день жизни в период максимальных клинических проявлений РДС: $25,99 \pm 3,98$ нмоль/л ($p < 0,05$ в сопоставлении с группой сравнения). В этой же группе были самые высокие значения цГМФ: $4,15 \pm 0,52$ нмоль/л ($p < 0,05$). Значение индекса цАМФ/цГМФ было самым низким — 6,2 по сравнению с 8,7 в группе сопоставления.

Эти данные помогают понять перmissive роль глюкокортикоидов в метаболических эффектах циклических систем в антенатальной профилактике РДС у недоношенных детей. Впервые выявленное снижение цАМФ/цГМФ у глубоко недоношенных детей обосновывает применение препаратов метилксантиновой группы, реализующих свой эффект через угнетение внутриклеточной фосфодиэстеразы с последующим накоплением цАМФ (например, пентоксифиллин в режиме титрования 10 мг/кг/сутки внутривенно капельно). Определение ЦН в плазме крови может быть использовано в качестве критерия эффективности лечения РДС у недоношенных детей [7].

Изучая функциональные проявления персистирующего герминативного матрикса в перивентрикулярных отделах головного мозга глубоко недоношенных детей (метод НСДГ), мы установили два варианта мозгового кровотока в первые сутки жизни. Первая гемодинамическая ситуация характеризовалась нормальной скоростью оттока по вене Галена ($14,16 \pm 1,39$ см/сек) и не приводила к объемной гиперперфузии и развитию ВЖК. Вторая гемодинамическая ситуация отличалась замедлением кровотока по передней и среднемозговой артерии и выраженным снижением скорости оттока по вене Галена — до $9,69 \pm 0,79$ см/сек ($p < 0,05$). Это приводило к ВЖК 1 степени через стадии престаза, сладжирования форменных элементов крови, периваскулярного отека и эритродиапедеза [8].

Наряду с этим у детей данной группы выявлено снижение уровня плазменного фибронектина ($28,26 \pm 2,58$ мкг/мл, $p < 0,05$) и низкие функциональные характеристики тромбоцитов (снижение агрегационной активности с коллагеном до $31,67 \pm 4,67$ сек., $p = 0,045$). Такое сочетание приводило к нарушению содружественных эффектов полифункционального гликопротеина — фибронектина, а именно его гемостатического действия благодаря связи с рецепторами — лигандами тромбоцитов и эндотелиоцитов, а также с матриксом эндотелия.

По данным клинко-диагностических критериев, оцененных методом многомерной логистической

Предиктор в модели	Корректирующий шаг	Коэффициент регрессии, b	Экспоненциальный коэффициент регрессии (ОШ) и его 95% ДИ	p
Фибронектин (мкг/мл)	Снижение на 5 мкг/мл	-0,079	1,49 (1,15-1,93)	0,003
Фибриноген (мг/дл)	Повышение на 5 мг/дл	0,008	1,04 (0,00-1,09)	0,059
Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном (с)	Удлинение на 5 с	0,069	1,41 (1,10-1,82)	0,008
v. Галена (V кровотока см/с)	Снижение на 5 см/с	-0,224	3,07 (1,56-6,03)	0,001
ПМА (V кровотока) (см/с)	Снижение на 5 см/с	-0,079	3,07 (1,56-6,03)	0,014
Константа	–	4,726		0,016

Модель статистически значима: хи-квадрат=54,2, $p < 0,001$; чувствительность модели составляет 85%, специфичность – 82%.

Таблица 1. Характеристика патогенетической модели развития ВЖК по данным обследования новорожденного

регрессии, нами разработана патогенетическая модель развития ВЖК 1 степени в первые сутки жизни у глубоко недоношенных детей (таблица 1) [9].

Патогенетическая модель развития ВЖК 1 степени помогает конкретизировать длительность курса вазопрессорной и гемостатической терапии под контролем данных НСДГ сосудов головного мозга.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние научно обоснованных и внедренных в практику работы неонатологических отделений новых

биохимических и функциональных показателей выразилось в снижении частоты и тяжести изучаемой патологии у недоношенных и новорожденных детей.

По данным отчетов МЗ СО за 2018 год, на фоне снижения младенческой смертности до 4,5 на 1000 родившихся живыми снизился процент летальности недоношенных детей от ВЖК с 36% (2013 г.) до 5%. Изменилась структура смертности детей с экстремально низкой массой тела со снижением удельного веса РДС и ВЖК в раннем неонатальном периоде [10]. Повысился процент выживаемости детей с экстремально и очень низкой массой тела к моменту выписки из стационара без инвалидизации. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С. Амбулаторная неонатология: формирование здоровья ребенка первого года жизни. Практическое руководство для врачей-педиатров. М., Медпрактика, 2014. [Zakharova LI, Pechkurov DV, Kol'tsova NS. Ambulatornaya neonatologiya: formirovaniye zdorov'ya rebenka pervogo goda zhizni. Prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachev-pediatrov. M., Medpraktika, 2014. (In Russ.)].
- Избранные клинические рекомендации по неонатологии. Под ред. Байбариной Е.Н., Дегтярева Е.Н. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Izbrannye klinicheskie rekomendatsii po neonatologii. Ed. Baybarina EN, Degtyarev EN. M., GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.)].
- Захарова Л.И., Кольцова Н.С., Тупикова С.А., Куликова Н.И. Недоношенный ребенок – мультидисциплинарная проблема и особенности ее решения на современном этапе. *Практическая медицина*. 2016;8(100):19–22. [Zakharova LI, Kol'tsova NS, Tupikova SA, Kulikova NI. Premature newborn as a multidisciplinary problem and its solution at the present stage. *Prakticheskaya meditsina*. 2016;8(100):19–22. (In Russ.)].
- Захарова Л.И., Кольцова Н.С., Тупикова С.А. Причины танатогенеза недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде по данным перинатального центра. *Вопросы практической педиатрии*. 2010;5(1):24. [Zakharova LI, Kol'tsova NS, Tupikova SA. Causes of thanatogenesis in early neonatal period in preterm extremely low and very low birthweight infants: perinatal center statistics. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2010;5(1):24. (In Russ.)].
- Порецкова Г.Ю., Захарова Л.И. и др. Белково-синтетическая функция печени недоношенных новорожденных. Материалы IX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»; Февраль 10-12, 2004; Москва. [Poretskova GYu, Zakharova LI et al. Belkovo-sinteticheskaya funktsiya pecheni nedonoshennykh novorozhdennykh. Materialy IX Kongressa pediatrov Rossii "Aktual'nye problemy pediatrii"; February' 10-12, 2004; Moscow. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/materialy-ix-kongressa-pediatrov-rossii-aktualnye-problemy-pediatrii-moskva-10-12-fevralya-2004-g>
- Захарова Л.И., Ярцева И.Н. Метилксантиновые производные в лечении РДС у недоношенных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(5):58–59. [Zakharova LI, Yartseva IN. Methyl xanthine derivatives in treatment of RDS in premature infants. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2008;3(5):58–59. (In Russ.)].
- Ярцева И.Н., Захарова Л.И. Ранние исходы РДС у недоношенных детей при разных вариантах лечения. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(5):59. [Yartseva IN, Zakharova LI. RDS early outcomes in premature infants with different types of treatment. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2008;3(5):59. (In Russ.)].
- Тупикова С.А., Захарова Л.И. Особенности мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей в динамике раннего неонатального периода. *Медицинский альманах*. 2014;2 (32):111–114. [Tupikova SA, Zakharova LI. The peculiarities of cerebral blood flow of small premature infants in the dynamics of the early neonatal period. *Meditsinskiy al'manakh*. 2014;2 (32):111–114. (In Russ.)].
- Тупикова С.А., Захарова Л.И. Обоснование программы прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных детей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;2(9): 297. [Tupikova SA, Zakharova LI. The predict program for the risk of IHV in very early barked infants. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;2(9): 297. (In Russ.)].
- Захарова Л.И., Тупикова С.А. Возможности нейропротективной терапии в перинатологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017; 3:62–71. [Zakharova LI, Tupikova SA. Opportunities of neuroprotective therapy for perinatology. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2017; 3:62–71. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

■ Автор для переписки

Захарова Людмила Игоревна
Адрес: ул. Склярёнка, 13, кв. 4,
г. Самара, Россия, 443068.
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru
Тел: +7 (960) 816 28 20.

■ Corresponding Author

Zakharova Lyudmila Igorevna
Address: ap. 4, 13 Sklyarenko st.,
Samara, Russia, 443068.
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru
Tel: +7 (960) 816 28 20.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захарова Л.И. – д.м.н., профессор
кафедры детских болезней СамГМУ.
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3367-3573

Печкуров Д.В. – д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой детских
болезней СамГМУ.
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru
ORCID 0000-0002-5869-2893

Порецкова Г.Ю. – к.м.н., доцент,
доцент кафедры детских болезней СамГМУ.
E-mail: vra4_pediatr@mail.ru
ORCID 0000-0002-3131-1368

Кольцова Н.С. – к.м.н.,
доцент кафедры
детских болезней СамГМУ.
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zakharova LI – PhD, Professor
of the Department of Childhood
Diseases of SamSMU.
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3367-3573

Pechkurov DV – PhD, Professor,
Head of the Department of Childhood
Diseases of SamSMU.
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru
ORCID 0000-0002-5869-2893

Poretskova GYu – PhD,
Associate Professor, Department
of Childhood Diseases of SamSMU.
E-mail: vra4_pediatr@mail.ru
ORCID 0000-0002-3131-1368

Koltsova NS – PhD, Associate
Professor of the Department
of Childhood Diseases of SamSMU.
E-mail: kdsamgmu@yandex.ru

НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ БИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

NEW APPROACH TO ASSESSMENT AND CORRECTION OF INTESTINAL MICROBIOME IMBALANCE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Д.В. Печкуров¹
О.Н. Зайнуллина²
А.А. Тяжева¹
А.В. Лямин¹

Dmitrii V. Pechkurov¹
Olesya N. Zaynullina²
Alena A. Tyazheva¹
Artem V. Lyamin¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России (Уфа, Россия)

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Цель — изучение видового состава микрофлоры кишечника и обоснование дифференцированного подхода к лечению atopического дерматита (АтД) у детей.

Материал и методы исследования. Обследовано 60 детей с АтД и сопутствующим дисбактериозом кишечника в возрасте от 3 до 12 лет, из них 34 девочки и 26 мальчиков. Основную группу составили 30 детей, которым помимо стандартной терапии проводилась дифференцированная коррекция нарушений биоценоза кишечника с учетом результатов микробиологического исследования кала с идентификацией микроорганизмов с помощью метода масс-спектрометрии. Группу сравнения составили 30 детей с АтД, получавших стандартную терапию.

Результаты. У всех детей с АтД были выявлены нарушения микробиоценоза различной степени. Установлено, что при АтД происходит увеличение доли энтеробактерий различных видов, в том числе как за счет обладающих выраженным патогенным потенциалом, так и за счет менее агрессивных видов. Была установлена прямая корреляционная взаимосвязь ($K_{\text{корр}}=0,69$) между степенью тяжести АтД и степенью дисбактериоза. В результате комплексного лечения в основной группе снизился удельный вес детей с тяжелой степенью дисбактериоза с 60,0% до 20,0%, со средней степенью дисбактериоза — с 26,6% до 20,0%.

При сравнении показателей результатов лечения отмечается сокращение сроков лечения: при стандартном лечении срок составляет от 21 дня, по заявленному случаю — 14 дней. Клиническое выздоровление отмечалось у 26,7% детей.

Заключение. Проведенное исследование показало необходимость дифференцированного подхода к лечению АтД у детей. Он основан на предварительном микробиологическом исследовании кала с видовой идентификацией всех выделенных культур микроорганизмов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. Подбирать пробиотик нужно в соответствии с недостатком или избытком у пациента представителей конкретных видов микроорганизмов. Это обеспечивает повышение эффективности терапии, увеличивает длительность ремиссии.

Ключевые слова: atopический дерматит, микрофлора кишечника, дети.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — to study intestinal microbiota species for differentiated approach to treatment of atopical dermatitis (AD) in children.

Material and methods. The study included 60 children, 34 girls and 26 boys aged from 3 to 12 years, with AD and concurrent intestinal dysbiosis. The experimental group consisted of 30 children assigned to differentiated correction of intestinal microbiome imbalance in addition to the standard therapy. Correction mode depended on the results of microbiological fecal examination of microbiota species using the mass spectrometry. The control group of 30 children received the standard treatment of atopical dermatitis.

Results. Gut microbiome imbalance of different severity was revealed in all children with AD. The study ascertained the increase of the enterobacteria of various types, including true pathogenic ones, in atopical dermatitis. The direct correlation was revealed between the AD severity and the degree of dysbiosis with the coefficient value 0.69. As a result of complex treatment in the experimental group, the ratio of children with severe dysbiosis reduced from 60.0% to 20.0%, the proportion of children with moderate dysbiosis also decreased from 26.6% to 20.0%.

The reduced treatment time was one of the study outcomes: 14 days in the experimental group and 21 days in the standard therapy group. Clinical remission was observed in 26.7% of children.

Conclusion. The study supported the rationale for the differentiated approach to the treatment of AD in children. The preliminary microbiological study of feces for microbiota species by MALDI-ToF mass spectrometry is necessary. Selection of probiotics depends on the deficit or overbalance of the specific types of microorganisms in a patient. Thus the treatment effectiveness is improved and the remission period is extended.

Keywords: atopical dermatitis, intestinal microflora, children.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) у детей является важной медико-социальной проблемой, значимость которой определяется неуклонным ростом заболеваемости. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность АтД в детской популяции достигает 30% [1]. Заболеваемость АтД наиболее выражена у детей первых месяцев жизни в периоде становления кишечной микробиоты и иммунной системы, когда закладываются основы физиологии и метаболизма ЖКТ, во многом программирующие здоровье детей в дальнейшем [2, 3].

АтД относится к мультифакторальным заболеваниям, значимую роль в развитии которого играет генетическая предрасположенность, неблагоприятные факторы окружающей среды, характер вскармливания на первом году жизни. В последнее время все больший интерес представляет патофизиологическая микробиологическая концепция патогенеза АтД. Во многих работах показано, что нарушения микрофлоры кишечника выявляются практически у 90% детей, больных АтД [4, 5, 6].

Считается, что кишечный микробиом играет ключевую роль в этиологии аллергических и иммунопатологических состояний, в том числе АтД у детей. Некоторые бактерии условно патогенной группы способны влиять на проницаемость кишечного барьера, оказывать непосредственное пусковое воздействие на клетки — мишени аллергии, образовывать биогенные амины, запускающие аллергический процесс [7, 8]. Целая группа условно патогенных микроорганизмов обладает гистамин-либерирующим влиянием.

До недавнего времени знания относительно состава кишечной микробиоты базировались на данных бактериологических исследований кала, возможности которых весьма ограничены. Однако такой подход не всегда обеспечивает эффективный результат, так как для правильной оценки состава микрофлоры кишечного содержимого необходимо учитывать видовую принадлежность бактерий, поскольку свойства и факторы патогенности могут значительно отличаться у различных представителей даже одного рода [9].

С развитием современных методов диагностики знания о микробиоме существенно расширились, идентификация вида бактерий стала технически достижима, в частности с помощью метода MALDI-ToF масс-спектрометрии.

Данный метод позволяет регистрировать белковый спектр чистой культуры бактерий, который при сравнении с базой данных дает возможность провести идентификацию с точностью до вида. Данная технология позволяет анализировать большое число бактериальных штаммов быстро и с высокой точностью [10].

В настоящее время в стандарты диагностики АтД не входит изучение состава микрофлоры кишечника с точной видовой идентификацией микроорганизмов, выделенных при обследовании на кишечный дисбактериоз и на условно патогенную микрофлору кишечника. В то же время проведение адекватной диагностической программы позволяет правильно оценить ситуацию и проводить как этиопатогенетическое лечение

основного патологического состояния, так и более эффективно осуществлять коррекцию микробиологических нарушений в кишечнике.

Модифицирование кишечного биотопа с использованием пробиотиков является перспективным направлением в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей [11].

■ ЦЕЛЬ

Изучение видового состава микрофлоры кишечника и обоснование дифференцированного подхода к лечению АтД у детей.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 60 детей с АтД и сопутствующим дисбактериозом кишечника в возрасте от 3 до 12 лет, находящихся на лечении в ГАУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», из них 34 девочки и 26 мальчиков. Длительность заболевания АтД составляла от 0,5 до 11 лет. Все пациенты обследованы по единому протоколу с информированным согласием родителей.

Основную группу составили 30 детей, которым помимо стандартной терапии в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями, 2013 [12] проводилась дифференцированная коррекция нарушений биоценоза кишечника с учетом результатов микробиологического исследования кала с идентификацией микроорганизмов с помощью метода масс-спектрометрии. Группу сравнения составили 30 детей с АтД, получавших только стандартную терапию.

Перед коррекцией микрофлоры у пациентов собирали кал в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [13] и проводили качественное и количественное исследование состава полостной микрофлоры кишечника.

Идентификацию всех выделенных культур микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT производства Bruker®. Подбор пробиотика осуществлялся в соответствии с выявленным недостатком или избытком представителей конкретных видов микроорганизмов из представителей нормальной микрофлоры.

Ранее проводимая терапия у детей, находящихся под наблюдением, с использованием антигистаминных препаратов, дезинтоксикационной терапии, системных и топических кортикостероидов не позволяла добиться полной клинической ремиссии заболевания.

При оценке клинической эффективности данного способа лечения atopического дерматита сопоставляли следующие критерии:

- 1) динамику объективных клинических проявлений (на основании изменения стандартизированного индекса тяжести — показателя SCORAD);
- 2) динамику показателей степени дисбактериоза;
- 3) показатели результатов лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартной компьютерной программой Microsoft Excel с автоматическим расчетом основных статистических показателей.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось при помощи t-критерия Стьюдента, сравнение количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, — с использованием критерия Манна — Уитни. Критической величиной достоверности различий считали $p \leq 0,05$. Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных детей наблюдались следующие клинические формы АтД: у 2 детей (3,3%) отмечалась *экссудативная форма* заболевания; у 9 детей (15,5%) была *эритематозно-сквамозная форма*, у 46 детей (76,7%) наблюдалась *эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией*, у 3 детей (5,0%) — *лихеноидная форма*.

Исследуемые группы были сопоставимы по степени тяжести АтД (индекс SCORAD).

Комплексным показателем оценки нарушений биоценоза является классификация дисбактериоза кишечника по степеням тяжести. Нарушения состава микрофлоры кишечника оценивали по Отраслевому стандарту с определением вида и степени микробиологических нарушений [14].

Согласно полученным данным, у всех обследованных детей с АтД были выявлены нарушения микробиоценоза различной степени (таблица 1).

У 100% больных определен значительный дефицит лактобацилл, у 85% выявлено снижение уровня бифидобактерий, у 20% — повышение уровня энтерококков. Снижение количества кишечной палочки с нормальными свойствами (*Escherichia coli*) отмечено у 37,5% пациентов. Лактозонегативная и кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью была выявлена у 11,7% пациентов. Особенно важным с микробиологической точки зрения было выделение *E.coli* с гемолитическими свойствами, которая была обнаружена у 25,0% обследованных пациентов.

Кроме описанных выше изменений, был проанализирован видовой состав условно патогенных энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий и энтерококков, выделенных из фекалий у обследованных пациентов.

Преобладающим видом энтеробактерий, выделенным из кишечного содержимого у пациентов, была *Klebsiella oxytoca* (была выделена у 26,7% обследованных). Также достаточно часто выделялись *Enterobacter cloacae* (16,7%), *Citrobacter freundii* (15,0%), *Raoultella ornithinolytica* (11,7%), *Klebsiella pneumoniae* (8,3%). Данные виды являются наиболее значимыми по их участию в гистаминолиберации и обладают широким спектром факторов патогенности, которые могут поражать слизистую оболочку кишечника. Таким образом, происходит увеличение доли энтеробактерий различных видов, в том числе как за счет обладающих выраженным патогенным потенциалом, так и за счет менее агрессивных видов, некоторые из которых являются комменсалами окружающей среды (например, *Citrobacter gillenii* или *Aeromonas caviae*) (рисунок 1).

Группы больных	Степень дисбактериоза					
	I степень		II степень		III степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=30)	2	6,7	21	70,0	7	23,3
Группа сравнения (n=30)	1	3,3	17	56,7	12	40,0
P	>0,05		>0,05		<0,05	

Таблица 1. Степень нарушений микрофлоры ЖКТ у детей с atopическим дерматитом

Приблизительно такую же микробиологическую картину можно наблюдать и при анализе распространенности неферментирующих грамотрицательных бактерий, среди которых наиболее значимой с точки зрения потенциального негативного влияния на слизистую оболочку кишечника является *Pseudomonas aeruginosa* (выделена у 6,6% обследованных). Другие бактерии из этой группы имеют менее выраженное влияние на слизистую оболочку кишечника. Частота выделения данной группы микроорганизмов из кишечника у детей с АтД представлена на рисунке 2.

Значительное разнообразие видов было получено при анализе распространения представителей рода *Enterococcus*. Если типовые виды *E.faecalis* (выделены у 41,7% обследованных) и *E.faecium* (5,0%) имеют низкий патогенный потенциал, то другие виды могут иметь определенное клиническое значение: *E.gallinarum* (8,3%), *E.durans* (11,7%), *E.casseliflavus* (3,3%).

Отдельно следует отметить низкое распространение в обследованных группах детей *Staphylococcus aureus* (1,7%) и *Candida albicans* (5,0%). Данный факт можно рассматривать в качестве условного признака изменения доминирующей микрофлоры, принимающей участие в колонизации ЖКТ у детей с АтД.

При оценке взаимного влияния микрофлоры ЖКТ и течения АтД была установлена прямая корреляционная взаимосвязь ($K_{\text{корр}}=0,69$) между степенью тяжести АтД и степенью дисбактериоза. С первой степенью дисбактериоза индекс SCORAD составил $17,0 \pm 4,5$, со второй степенью — $32,9 \pm 7,1$, с третьей степенью — $51,3 \pm 11,2$.

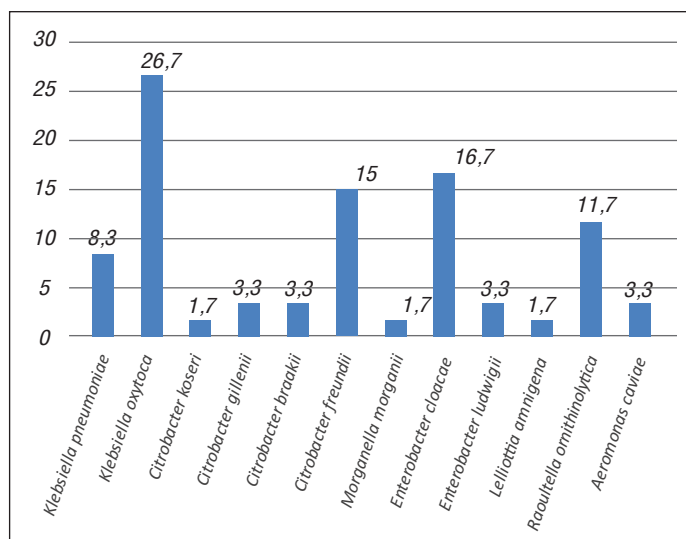


Рисунок 1. Условно патогенные энтеробактерии, выделенные из кишечника у детей с АтД (частота обнаружения в %).

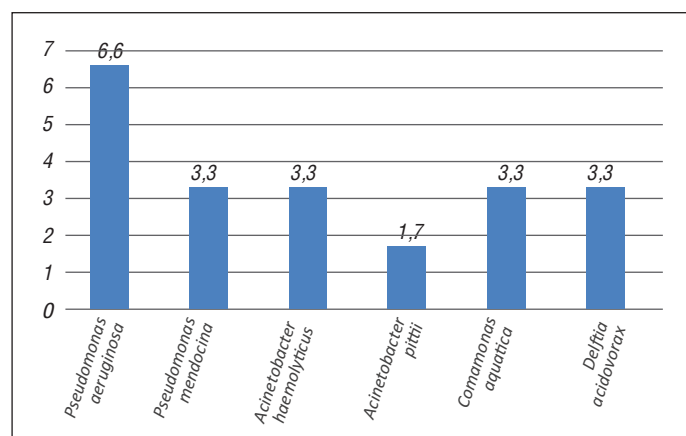


Рисунок 2. Неферментирующие грамотрицательные бактерии, выделенные из кишечника у детей с АтД (частота обнаружения в %).

Степень дисбактериоза	Основная группа				Группа сравнения			
	T0		T14		T0		T14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тяжелая	8	53,3	7	46,6	9	60,0	3	20,0**
Средняя	6	40,0	6	40,0	4	26,6	3	20,0*
Легкая	1	6,6	2	13,3	2	13,3	7	46,0**
Дисбактериоза нет	0	0	0	0	0	0	2	13,3

* – достоверность различий $p < 0,05$, ** – достоверность различий $p < 0,01$ в показателях начала и окончания лечения.

Примечание: T0 – нулевой период, то есть начальная точка лечения, T14 – 14-дневный период лечения.

Таблица 2. Динамика показателей степени дисбактериоза у детей с АтД

В основной группе детей с АтД при выявленном снижении уровня содержания *Lactobacillus acidophilus* к проводимой стандартной терапии был добавлен препарат, содержащий соответствующий вид лактобактерий (*Acidophilus probiotic*). Его следует принимать ежедневно за полчаса до еды по 1 капсуле средства, запивая половиной стакана воды 1 раз в день в течение 14 дней.

При снижении содержания *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus acidophilus* назначался препарат, имеющий в своем составе *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*

infantis, *Enterococcus faecium* (в виде капсул по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 14 дней).

В случае снижения уровня содержания *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, обнаружения ассоциаций условно патогенных микроорганизмов, имеющих по литературным данным патогенный потенциал при колонизации ЖКТ, к базовому курсу лечения тяжелой степени АтД было назначено противомикробное средство широкого спектра действия нифуроксазид (дети старше 7 лет по 2 капсулы по 100 мг 4 раза в сутки (200 мг 4 раза в сутки, всего 800 мг нифуроксазида/сут), дети до 7 лет по 2 капсулы 3 раза в сутки (200 мг 3 раза в сутки, всего 600 мг нифуроксазида/сут) и пробиотик, содержащий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium* по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 14 дней.

В основной группе детей с АтД на фоне комплексного лечения достоверно увеличилось количество бифидобактерий – с $4,2 \pm 0,4$ до $9,6 \pm 0,7$ ЛгКОЕ/мл, лактобактерий – с $3,7 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,5$ ЛгКОЕ/мл и эшерихий – с $3,9 \pm 0,6$ до $7,8 \pm 0,7$ ЛгКОЕ/мл. В группе сравнения статистически значимых сдвигов по нормализации микрофлоры кишечника не выявлено.

В результате комплексного лечения в основной группе снизился удельный вес детей с тяжелой степенью дисбактериоза с 60,0% (n=9) до 20,0% (n=3), со средней степенью дисбактериоза – с 26,6% (n=4) до 20,0% (n=3). В то же время число пациентов с легкой степенью дисбактериоза увеличилось с 13,3% (n=2) до 46,0% (n=7), у двух детей был снят диагноз дисбактериоз (таблица 2).

При сравнении показателей результатов лечения в первую очередь отмечается сокращение сроков лечения: при стандартном лечении срок составляет от 21 дня, по заявленному случаю – 14 дней. Клиническое выздоровление в основной группе отмечалось у 26,7% детей (n=4), в группе сравнения – у 43,2% детей (n=6). Значительное улучшение состояния отмечалось в основной группе у 26,7% детей (n=4), в группе сравнения – у 53,3% детей (n=8). Улучшение состояния наблюдалось в основной группе – у 46,6% детей (n=7) и у 6,7% (n=1) в группе сравнения. Длительность периода ремиссии составила в основной группе обследуемых детей 2–4 месяца, а в группе сравнения – от 8 до 12 месяцев (рисунок 3).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало необходимость дифференцированного подхода к лечению АтД у детей. Он основан на предварительном микробиологическом исследовании кала с видовой идентификацией всех выделенных культур микроорганизмов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. Подбор пробиотика осуществлялся в соответствии с недостатком или избытком у пациента представителей конкретных видов микроорганизмов из представителей нормальной и условно патогенной микрофлоры. Это обеспечило значительное повышение эффективности терапии, увеличило длительность ремиссии и может быть рекомендовано для применения в клинической практике. ■

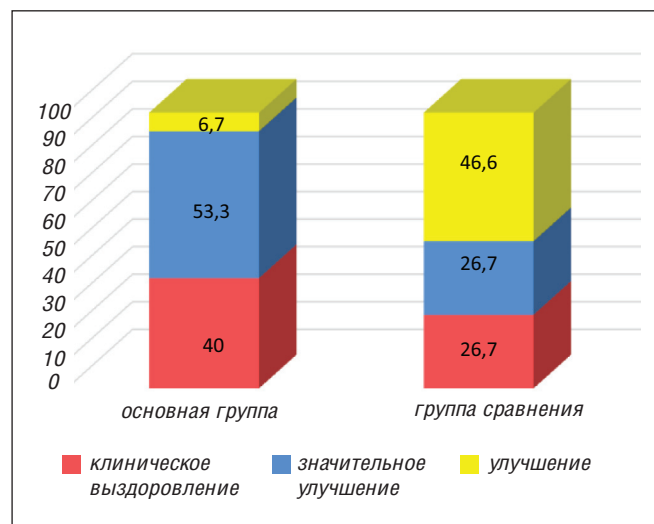


Рисунок 3. Результаты лечения АтД у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA et al. Atopic dermatitis in children: modern clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016;15(3):279–294. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566
2. Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Особенности формирования кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям. *Актуальная инфектология*. 2016;2(11):151–153. [Lityaeva LA, Nosyreva SYu. Peculiarities of the formation of the intestinal microbiota in children with hereditary predisposition to allergic diseases. *Aktualnaya infektologiya*. 2016;2(11):151–153. (In Russ.)].
3. Aagaard K, Ma J, Antony KM et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:237. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
4. Смирнова Г.И. Современные принципы патогенетической терапии атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(2):50–6. [Smirnova GI. Modern principles of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2006;5(2):50–6. (In Russ.)].
5. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р. Роль и особенности микробиоценоза кишечника у детей с атопическим дерматитом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;12.4(70):109–115. [Zaynullina ON, Pechkurov DV, Khismatullina ZR. The role and features of intestinal microbiocenosis in children with atopic dermatitis. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2017;12.4(70):109–115. (In Russ.)].
6. Печкуров Д.В., Турти Т.В., Беляева И.А., Тяжева А.А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений к предупреждению неинфекционных заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):377–383. [Pechkurov DV, Turti TV, Belyaeva IA, Tyazheva AA. Microbiota in children: from prevention to prevention of noncommunicable diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13(4):377–383. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v13i4.1611
7. Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Белицкая М.Ю. и др. Мукозальный иммунитет и микрофлора кишечника в патогенезе атопического дерматита у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2010;8:20–28. [Sencova TB, Denisova SN, Belickaya MYu et al. Mucosal immunity and intestinal microflora in the pathogenesis of atopic dermatitis in children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2010;8:20–28. (In Russ.)].
8. Kamada N, Nunez G. Role of microbiota in development and function of lymphoid cells. *J. Immunol.* 2013;190(4):1389–1395. doi: 10.4049/jimmunol.1203100
9. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. СПб: Информ-Мед, 2009. [Disbioz kishechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. Eds. Tkachenko EI, Suvorov AN. SPb: InformMed, 2009. (In Russ.)].
10. Nomura F. Proteome-based bacterial identification using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS): A revolutionary shift in clinical diagnostic microbiology. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1854(6):528–537.
11. Мигачева Н.Б., Печкуров Д.В., Зайнуллина О.Н. Иммунологические эффекты пробиотиков в профилактике аллергических заболеваний у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2016;14(6):25–32. [Migacheva NB, Pechkurov DV, Zainullina ON. Immunological effects of probiotics in the prevention of allergic diseases in children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2016;14(6):25–32. (In Russ.)].
12. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Монахов К.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. *Российское общество дерматовенерологов и косметологов*. М., 2013. [Chikin VV, Znamenskaya LF, Monahov KN et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh atopicheskim dermatitom. *Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov*. M., 2013. (In Russ.)]. URL: http://www.cniki.ru/docs/clin_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/
13. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91 500.11.0004-2003). М., 2003. [Otraslevoj standart "Protokol vedeniya bol'nyh. Disbakterioz kishechnika" (OST 91 500.11.0004-2003). M., 2003. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Печкуров Д.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней СамГМУ.
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru
ORCID 0000-0002-5869-2893

Зайнуллина О.Н. – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО БГМУ.
E-mail: olisenok@mail.ru
ORCID 0000-0002-6366-3595

Тяжева А.А. – к.м.н., ассистент кафедры детских болезней СамГМУ.
E-mail: aatyajeva@mail.ru
ORCID 0000-0001-8552-1662

Лямин А.В. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии СамГМУ.
E-mail: avlyamin@rambler.ru
ORCID 0000-0002-5905-1895

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Pechkurov DV – PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of SamSMU.
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru
ORCID 0000-0002-5869-2893

Zainullina ON – PhD, assistant of Dermatology Department with Dermatology and Cosmetology Courses of the Institute of Postgraduate Education of BSMU.
E-mail: olisenok@mail.ru
ORCID 0000-0002-6366-3595

Tyazheva AA – PhD, assistant of Department of Childhood Diseases of SamSMU.
E-mail: aatyajeva@mail.ru
ORCID 0000-0001-8552-1662

Lyamin AV – PhD, Associate Professor of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergy Department of SamSMU.
E-mail: avlyamin@rambler.ru
ORCID 0000-0002-5905-1895

■ Автор для переписки

Печкуров Дмитрий Владимирович
Адрес: 155, ул. Ташкентская, г. Самара, Россия, 443095.
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru
Тел. +7 (927) 204 65 20.

■ Corresponding Author

Pechkurov Dmitry Vladimirovich
Address: 155, Tashkentskaya st., Samara, Russia, 443095.
E-mail: dmpechkurov@yandex.ru
Tel: + 7 (927) 204 65 20

УДК 613.955

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 22.01.2019
Решение о публикации принято / Accepted: 20.02.2019

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА г. САМАРЫ

SCHOOLCHILDREN AND ADOLESCENTS HEALTH PROBLEMS IN SAMARA: CURRENT TRENDS

Г.Ю. Порецкова¹
А.А. Тяжева¹
И.К. Рапопорт²
Е.Н. Воронина¹

Galina Yu. Poretskova¹
Alena A. Tyazheva¹
Irina K. Rapoport²
Evgeniya N. Voronina¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

Цель — изучить динамику показателей состояния здоровья школьников г. Самары и структуру патологии.

Материал и методы. Использовали данные школьных медицинских карт детей 1–4 классов (2070 человек), диспансеризации подростков 14 лет (788 человек) и динамического наблюдения за школьниками 15–17 лет (1002 человека). Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ Windows (Excel, Word), Statistica по стандартной методике.

Результаты. Отмечено уменьшение числа здоровых детей от 1 до 4 класса с 27,2% до 8,8% и увеличение числа школьников, имеющих функциональные и хронические нарушения. Анализ заболеваемости детей 1 класса показал, что первые ранговые места занимали болезни нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения (289,3‰ и 241,6‰), третье место — патология костно-мышечной системы (200,0‰), четвертое — болезни органов дыхания (148,8‰), пятое — болезни глаза (144,1‰). К четвертому году обучения лидировали заболевания костно-мышечной системы (548,5‰), болезни глаза (374,4‰), болезни органов пищеварения (167,4‰). У старших школьников чаще других регистрировались патология костно-мышечной системы (376,0‰), патология зрения (346,6‰).

Заключение. С учетом нозологии и динамики распространенности нарушений здоровья школьников необходимо выявлять факторы риска их развития и реализовать целевые профилактические программы.

Ключевые слова: школьники, подростки, заболеваемость, состояние здоровья.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — to reveal the health dynamics in schoolchildren in Samara, to identify the types of pathological conditions.

Material and methods. We used data from school medical records of pupils in grades 1–4 (2070 children), clinical examination of adolescents aged 14 years (788 people), and data of dynamic monitoring of schoolchildren aged 15–17 years (1002 people). Statistical processing was carried out according to the standard procedure using a package of Windows applications (Excel, Word), Statistica.

Results. We revealed the decrease in the number of healthy children from 1st to 4th grade from 27.2% to 8.8%, and an increased quantity of pupils with functional and chronic health conditions. The morbidity analysis of the 1st grade schoolchildren demonstrated the high ranks of nervous system diseases, mental and behavioral disorders (289.3‰ and 241.6‰), the third place was taken by musculoskeletal system pathologies (200.0‰), in the fourth — diseases of the respiratory system (148.8‰), in the fifth — diseases of the eye (144.1‰). In the 4th grade the leader was the diseases of the musculoskeletal system (548.5‰), diseases of the eye (374.4‰), diseases of the digestive system (167.4‰). In adolescents the pathology of musculoskeletal system was most often registered (376.0‰), vision impairment was the following (346.6‰).

Conclusion. In respect to the nosology and dynamics of health problems in schoolchildren it is necessary to identify the risk factors and to implement targeted prevention programs.

Keywords: schoolchildren, adolescents, morbidity, health status.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из ведущих факторов, влияющих на состояние здоровья детей, является обучение в образовательных организациях. Воздействие факторов школьной среды систематично и длительно, оно имеет способность накапливаться и приводит к нарушениям соматического, психического, физического и репродуктивного здоровья [1, 2, 3]. В то же время хорошее образование способствует улучшению здоровья, а крепкое здоровье является предпосылкой получения надлежащего образования [4]. В связи с этим, а также с интенсификацией процесса обучения, которая произошла за последние 10–15 лет, обострилась проблема сохранения здоровья детей школьного возраста [5, 6]. Всемирная Организация Здравоохранения одним из приоритетных направлений развития («Здоровье-2020» и «Европейская стратегия охраны здоровья детей и подростков, 2015–2020») определяет поддержку здоровья на протяжении всей жизни, в том числе укрепление безопасности и благополучия детей и подростков [7].

Поэтому задачи по сохранению и укреплению здоровья современных школьников могут и должны решаться непосредственно в образовательной организации за счет внедрения целевых профилактических программ, а для этого необходима информация о состоянии здоровья обучающихся.

■ ЦЕЛЬ

Изучить динамику показателей состояния здоровья школьников г. Самары и структуру патологии.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно и проспективно изучены медицинские карты детей 1–4 классов, обучавшихся в период с 2001–2002 учебного года по 2016–2017 учебный год (2070 человек). Проведена оценка состояния здоровья подростков обоего пола 14 лет по итогам 2-летней диспансеризации 2011–2012 годов (788 человек), 15–17 лет в динамике проспективного наблюдения за период 2014–2018 годов (1002 человека).

Для статистического анализа данных использован пакет прикладных программ Windows (Excel, Word), Statistica с определением средних величин, стандартного отклонения и доверительного интервала ($M \pm m$). Достоверности различий между группами принимали при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным школьных медицинских карт, среди детей, приступающих к обучению (средний возраст $7,1 \pm 0,5$ года), I группы здоровья было 27,2% от общего числа. Детей с функциональными отклонениями (II группа здоровья) — 56,6% и с хроническими заболеваниями (III группа здоровья) — 16,7%. В динамике обучения с 1 по 4 класс удельный вес здоровых детей снижался до 8,8%, а детей II и III групп здоровья возрастал до 62,5% и 28,6% соответственно. Похожая динамика состояния здоровья выявлена среди учащихся 5–7 классов (11–13 лет). Так, среди учащихся 5 классов здоровых школьников было 10,1%, с функциональными

нарушениями здоровья — 53,9%, с хроническими заболеваниями — 35,9%. Среди школьников 7 классов к первой медицинской группе были отнесены только 5,7% детей, ко второй 56,2%, а 37,9% имели хронические заболевания и были отнесены к третьей медицинской группе здоровья.

В динамике школьного онтогенеза выявлены показатели, касающиеся наиболее распространенных среди школьников функциональных отклонений и хронических заболеваний, относящихся к следующим классам по МКБ-10: болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс M); болезни глаза и его придаточного аппарата (VII класс N); психические расстройства и расстройства поведения (V класс F); болезни нервной системы (VI класс G); болезни органов пищеварения (XI класс K); болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (IV класс E); болезни органов дыхания (X класс J) и болезни системы кровообращения (IX класс I) (функциональные отклонения).

Анализ распространенности заболеваний показал, что первые ранговые места у детей первого класса занимали болезни нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения и составляли 289,3‰ и 241,6‰ на 1000 учащихся соответственно. Третье ранговое место занимала патология костно-мышечной системы (200,0‰), четвертое — болезни органов дыхания (148,8‰), пятое — болезни глаза и его придаточного аппарата (144,1‰).

Было отмечено, что к четвертому году обучения менялось распределение классов заболеваний по ранговым местам. К концу начальной школы начинали лидировать заболевания костно-мышечной системы (548,5‰), заболевания глаза и его придаточного аппарата (374,4‰), болезни органов пищеварения (167,4‰). На четвертом месте по частоте находились заболевания нервной системы (149,8‰), на пятом — болезни органов дыхания (136,5‰). Следует отметить, что к концу обучения (10 класс) заболевания костно-мышечной системы, заболевания глаза и его придаточного аппарата сохраняли первые два ранговых места (376,0‰ и 346,6‰ соответственно). Болезни органов дыхания переместились на третье место (141,3‰). На четвертом месте по-прежнему были болезни нервной системы (112,0‰), на пятом — болезни органов пищеварения (34,6‰).

Анализ распространенности по группам заболеваний (рисунок 1) показал, что психические расстройства и расстройства поведения наиболее часто выявлялись с 1 по 3 класс и были более выражены у мальчиков, чем у девочек. Наиболее часто встречалась патология, связанная с отставанием речевого и общего психического развития. Различные нарушения речи у мальчиков первого класса отмечались с частотой 245,6‰, у девочек — 169,3‰ ($p < 0,05$), отставание общего психического развития у мальчиков — 29,5‰, у девочек — 9,2‰ ($p < 0,05$). Можно констатировать, что эти расстройства регистрировались лишь в первые годы обучения.

Оценивая динамику распространенности болезней нервной системы, можно отметить, что наибольшая

частота этой патологии приходилась на школьников 1–3 классов (289,3‰, 328,7‰ и 264,4‰), которая достоверно снижалась ($p < 0,05$) до уровня 149,7‰ среди детей 4 класса. В этой группе заболеваний наиболее часто фиксировались последствия перинатального поражения ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, доля которых снижалась в динамике школьного онтогенеза. Наоборот, частота встречаемости такой патологии, как вегетативная дисфункция, с возрастом школьников увеличивалась. Если среди учащихся первого класса вегетососудистая дистония (ВСД) была у 9,9 детей на 1000 среди мальчиков и 20,6 на 1000 среди девочек, то в пятом классе частота ВСД была 43,5‰ у мальчиков, 81,7‰ у девочек, в 10 классе — 54,0‰ среди юношей и 100,0‰ среди девушек. По динамике распространенности заболеваний нервной системы можно констатировать, что наиболее напряженными для функционирования являются первые 3 года обучения, пятый класс (переход к предметному обучению) и 8–10 классы (период завершения основного и полного общего образования).

Анализ структуры заболеваний костно-мышечной системы показал, что наиболее распространенными среди функциональных отклонений были нарушения осанки, деформация грудной клетки, уплощение стоп, среди хронических болезней — сколиоз и плоскостопие. Суммарно отмечено значимое увеличение указанной группы патологии с 200,0‰ у детей в первых классах до 548,5‰ в 4 классах ($p < 0,05$) и сохранение показателей распространенности на уровне 400‰ до конца периода обучения. Среди функциональных нарушений в первые два года обучения значительно увеличивалась частота нарушений осанки, в течение 3–5 годов обучения сохранялась на уровне 25–30‰. В динамике школьного онтогенеза значительно возрастала распространенность нарушений формирования свода стопы. Среди учащихся 1 класса частота таких нарушений составляла 146,4‰ среди мальчиков и 107,0‰ среди девочек, в четвертом классе — 508,6‰ и 405,4‰ соответственно ($p < 0,05$). В последующие периоды эта патология сохранялась с высокой частотой у школьников обоего пола. В динамике наблюдения прослеживался постепенный рост сколиоза с 16,6‰ суммарно у мальчиков и девочек 1 класса до 42,6‰ в 10 классе ($p < 0,05$), с более высокой частотой среди девочек.

У школьников была отмечена значительная частота нарушений зрения. Суммарно распространенность этой патологии возрастала за период обучения с 134,0‰ до 346,6‰ ($p < 0,05$). Так, распространенность миопии среди мальчиков возрастала более чем в 4 раза от 1 до 10 класса ($p < 0,001$) (с 29,8‰ в 1 классе до 129,7 в 10 классе); среди девочек более чем в 4,5 раза (с 22,9 ‰ до 110,5‰ от 1 до 10 класса ($p < 0,001$)). При этом увеличение частоты спазма аккомодации, которая может расцениваться как предмиопия, было особенно выражено с 1 по 4 класс. В наблюдении прослеживалась значительная распространенность гиперметропии. У мальчиков с 1 по 10 класс частота этой патологии возрастала в 2,8 раза — с 32,3‰ в начале обучения до 90,9‰ к концу обучения в школе ($p < 0,01$); у девочек

рост частоты отмечен в 2,5 раза — с 57,2‰ до 143,8‰ ($p < 0,01$).

При оценке распространенности патологии бронхолегочной системы установлено, что частота встречаемости этой группы заболеваний возрастала среди учащихся начальной школы (1–3 классы) и суммарно составляла 148,8‰, 182,7‰ и 178,9‰. Отмечено незначительное снижение этой патологии в 4 и 5 классах (136,6 и 122,2‰) и далее до уровня 30–50‰ в 6–10 классах. Высокая частота патологии органов дыхания обусловлена преимущественно распространенностью хронического тонзиллита и бронхиальной астмы у детей школьного возраста.

Анализ частоты встречаемости заболеваний пищеварительной системы в зависимости от возраста показал, что в динамике обучения имеют место две разнонаправленные тенденции: первая — значимый рост патологии пищеварительной системы с 1 по 3 класс, вторая — значимая тенденция к снижению с 5 по 10 класс обучения. Наблюдения показали, что регистрируемая у детей первого класса патология пищеварительной системы составляла суммарно 95,2‰ и значимо возрастала к 3 классу до 193,2‰ ($p < 0,01$). Далее фиксировалось снижение частоты этой патологии с 4 класса (167,4‰) до 10 класса (34,6‰) ($p < 0,01$). Отмечено, что во все возрастные периоды преобладали функциональные расстройства системы пищеварения. Установлено, что такие функциональные нарушения, как дискинезия желчевыводящих путей и функциональный запор, регистрировались среди девочек достоверно чаще, чем среди мальчиков до 6 класса ($p < 0,05$). Такая тенденция указывает на реализацию психосоматической дезадаптации у девочек через функциональные нарушения пищеварительной системы.

В структуре болезни эндокринной системы наиболее часто отмечались такие функциональные нарушения, как избыток, дефицит массы тела, нетоксический зоб. Из хронических эндокринно-обменных заболеваний преобладали ожирение, болезни щитовидной железы. Суммарно обменно-эндокринные нарушения отмечались с частотой 67,8‰ в первом классе, 87,5‰ во втором, 65,3‰ в третьем и 35,2‰ в четвертом. В средней и старшей школе эта группа заболеваний регистрировалась на уровне 20–35‰. Отмечено, что с первого по четвертый класс ожирение с большей частотой выявлялось среди девочек, чем среди мальчиков. В первом классе 25,2 и 14,9‰, во втором 45,7 и 24,7‰ ($p < 0,05$), в третьем — 48,8 и 10,6‰ ($p < 0,01$) соответственно. У школьников с 6 по 10 классы частота ожирения была выше среди мальчиков ($p < 0,01$). Углубленный осмотр 14-летних подростков показал, что ожирение выявлялось у 10,5% мальчиков и 5,8% девочек, а недостаток питания — у 8,5% и 4,9% соответственно. Все эти учащиеся нуждались в коррекционных мероприятиях относительно качества, характера и режима питания.

Анализ частоты патологии системы кровообращения показал, что у школьников преимущественно выявлялись функциональные сердечные шумы. Отмечено, что такая распространенная проблема среди учащихся, как артериальная гипертензия, при профилактических

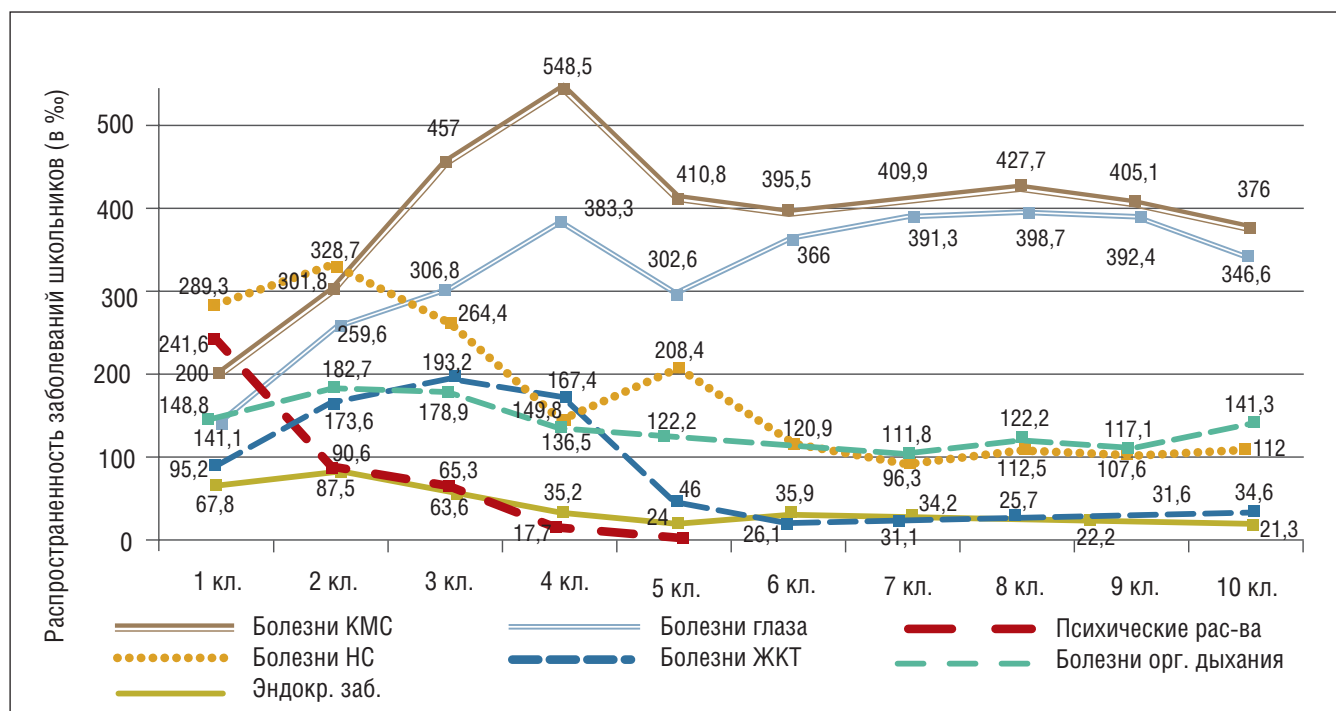


Рисунок 1. Динамика частоты заболеваний школьников (в %).

осмотрах практически не регистрировалась, вероятно, в силу недостаточной осведомленности педиатров.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ динамики и структуры патологии детей школьного возраста показал, что за период обучения в школе значительно снижалось число здоровых детей, возрастало число учащихся с функциональными нарушениями и хроническими заболеваниями.

Анализ распространенности заболеваемости школьников показал, что имеются сложные тенденции формирования отклонений в состоянии здоровья детей, зависящие от этиологии и патогенеза нарушений, пола, возраста и интенсивности обучения. Так, состояния, относящиеся к группе «психические расстройства и расстройства», частота которых преобладала в начале обучения, практически не регистрировались у школьников среднего и старшего звена. В то же время установлена высокая частота заболеваний нервной системы, большая часть которых имеет истоки в перинатальном периоде. В процессе школьного онтогенеза происходила трансформация неврологической патологии с преобладанием вегетативных расстройств, которые чаще регистрировались у девочек. Это может быть связано с избыточной (гиперсимпатикотония) или недостаточной (асимпатикотония) функцией симпатического отдела автономной нервной системы у младших школьников в условиях интенсификации умственной деятельности и дефицита отдыха [8]. По мнению ряда авторов, этот путь может привести к формированию артериальной гипертензии [9, 10]. Выявлена высокая частота нарушений у школьников костно-мышечной системы, в частности плоскостопия и сколиоза, формирование которых во многом зависит от условий обучения —

высокой образовательной нагрузки, длительной статической позы и нерационального питания [11, 12].

Прогрессирующая частота патологии зрения у детей школьного возраста установлена у мальчиков и девочек всех возрастов. Возникновение этой патологии во многом связано с неудовлетворительными показателями уровня освещенности в школах в сочетании с высокой образовательной нагрузкой и использованием технических средств обучения [11, 13].

Значительная частота патологии органов дыхания школьников в значительной мере обусловлена недостаточным вниманием к состоянию ЛОР-органов. Подтверждена высокая распространенность заболеваний легких аллергического генеза — бронхиальной астмы.

Анализ заболеваний пищеварительной системы у школьников выявил преобладание функциональных отклонений системы пищеварения, более выраженное у младших школьников, особенно девочек.

Уровень частоты обменно-эндокринной патологии указывает на необходимость большего внимания при профилактических осмотрах уровню физического развития учащихся для своевременного выявления ожирения, белково-энергетической недостаточности и их коррекции.

С учетом нозологии и динамики распространенности патологических состояний необходимо выявлять факторы риска и предикторы развития прежде всего тех патологических состояний, которые лидируют по частоте среди детей школьного возраста. Должны быть разработаны программы профилактики наиболее распространенной патологии, обусловленной обучением детей в школе, с учетом воздействующих факторов именно в рамках медицинского обеспечения образовательного процесса. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Милушкина О.Ю., Пивоваров Ю.П., Скоблина Н.А., Бокарева Н.А. Ведущие факторы риска нарушения морфофункционального состояния организма детей и подростков. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2014;2(51):26–31. [Milushkina OYu, Pivovarov YuP, Skoblina NA, Bokareva NA. Leading risk factors for morphofunctional state of the body of children and adolescents. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2014;2(51):26–31. (In Russ.)].
2. Основные тенденции здоровья детского населения России. Под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого. М., Союз педиатров России, 2011. [Osnovnye tendentsii zdorov'ya detskogo naseleniya Rossii. Ed. Baranov AA, Albitsky VYu. M., Soyuz pediatrov Rossii, 2011. (In Russ.)].
3. Баранов А.А., Ильин А.Г., Антонова Е.В. Медицинское обеспечение детей подросткового возраста. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2010;4:28–32. [Baranov AA, Il'in AG, Antonova EV. Medical care of adolescents. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdavoookhraneniya i istorii meditsiny*. 2010;4:28–32. (In Russ.)].
4. Health 2020 A European policy framework and strategy for the 21st century. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2013.
5. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медико-социальные проблемы воспитания подростков. М., «ПедиатрЪ», 2014. [Baranov AA, Kuchma VR, Sukhareva LM. Mediko-sotsial'nye problemy vospitaniya podrostkov. M., "Pediater", 2014. (In Russ.)].
6. Порецкова Г.Ю. Результаты диспансеризации школьников как основа для разработки индивидуальных профилактических программ в рамках медицинского обеспечения образовательного процесса. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2014;40(6):14. [Poretskova GYu. The results of the clinical examination of schoolchildren as a basis for the development of individual preventive programs in the framework of the medical support of the educational process. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2014;40(6):14. (In Russ.)].
7. Investing in children: the European child and adolescent health strategy 2015–2020. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2014:23.
8. Ледаев М.Я., Степанова О.В., Шахова Н.В. Синдром вегетативных дисфункций у детей: мифы и реальность. *Лечащий врач*. 2009;1:27–29. [Ledyayev MYa, Stepanova OV, Shakhova NV. Syndrome of autonomic dysfunction in children: myths and reality. *Lechashchii vrach*. 2009;1:27–29. (In Russ.)].
9. Печкуров Д.В., Порецкова Г.Ю., Емелина А.А. Распространенность и факторы риска развития артериальной гипертензии у школьников. *Практическая медицина*. 2010;6(45):98–101. [Pechkurov DV, Poretskova GYu, Emelina AA. The prevalence and risk factors for the development of arterial hypertension in schoolchildren. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;6(45):98–101. (In Russ.)].
10. Морено И.Г. Характер вегетативно-гуморальных нарушений у детей с артериальной гипертензией и ожирением. *Практика педиатра*. 2010; февраль: 16–20. [Moreno IG. The nature of the vegetative-humoral disorders in children with arterial hypertension and obesity. *Praktika peditra*. 2010; February: 16–20. (In Russ.)].
11. Суворова А.В., Якубова И.Ш., Мельцер А.В. Санитарно-гигиеническое обеспечение режима дня, учебно-воспитательного процесса в общеобразовательных организациях. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2017;1(62):12–19. [Suvorova AV, Yakubova ISh, Melzer AV. Sanitary-hygienic support of the daily routine, the educational process in educational institutions. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2017;1(62):12–19. (In Russ.)].
12. Мирская Н.Б., Коломенская А.Н. Особенности питания школьников Москвы как фактор риска костно-мышечной патологии. *Вопросы питания*. 2015;84(53):137. [Mirskaya NB, Kolomenskaya AN. Nutrition characteristics of Moscow schoolchildren as a risk factor for musculoskeletal pathology. *Voprosy pitaniya*. 2015;84(53):137. (In Russ.)].
13. Курганова О.В., Маркова Е.Ю., Безмельницына Л.Ю. и др. Миопия и другие аномалии рефракции у детей школьного возраста. *Практическая медицина*. 2018;3(114):106–109. [Kurganova OV, Markova EYu, Bezmelnitsyna LYu et al. Myopia and other anomalies of refraction in children of school age. *Prakticheskaya meditsina*. 2018;3(114):106–109. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Порецкова Г.Ю. – к.м.н.,
доцент, доцент кафедры детских
болезней СамГМУ.
E-mail: vra4_pediatr@mail.ru
ORCID 0000-0002-3131-1368

Тяжева А.А. – к.м.н., ассистент
кафедры детских болезней СамГМУ.
E-mail: aatyajeva@mail.ru
ORCID 0000-0001-8552-1662

Рапопорт И.К. – д.м.н., профессор,
главный научный сотрудник НИИ гигиены
и охраны здоровья детей и подростков
Национального медицинского
исследовательского центра здоровья детей.
E-mail: ikrapoport@yandex.ru
ORCID 0000-0002-6766-1482

Воронина Е.Н. – к.м.н.,
ассистент кафедры детских
болезней СамГМУ.
E-mail: eugesha2008@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7532-9351

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Poretskova GYu – PhD,
Associate Professor, Department
of Childhood Diseases of SamSMU.
E-mail: vra4_pediatr@mail.ru
ORCID 0000-0002-3131-1368

Tyajeva AA – assistant of
the Department of Childhood
Diseases of SamSMU.
E-mail: aatyajeva@mail.ru
ORCID 0000-0001-8552-1662

Rapoport IK – PhD, Professor,
Chief researcher, Institute of Hygiene
and Health of Children and Adolescents,
National Medical Research
Center for Children's Health.
E-mail: ikrapoport@yandex.ru
ORCID 0000-0002-6766-1482

Voronina EN – PhD, assistant
of the Department of Childhood
Diseases of SamSMU.
E-mail: eugesha2008@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7532-9351

Автор для переписки

Порецкова Галина Юрьевна
Адрес: Самарский государственный
медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: vra4_pediatr@mail.ru
Тел.: +7 (927) 717 65 03.

Corresponding Author

Poretskova Galina Yur'evna
Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
E-mail: vra4_pediatr@mail.ru
Phone: +7 (927) 717 65 03.

ХАРАКТЕРИСТИКА АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С ТОНЗИЛЛИТОМ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ADAPTIVE CAPACITY CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH TONSILLITIS IN COURSE OF ACUTE INFECTIOUS DISEASES

Г.В. Санталова
С.В. Плахотникова
Е.С. Гасилина

Galina V. Santalova
Svetlana V. Plakhotnikova
Elena S. Gasilina

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Цель — оптимизация подходов к оценке адаптационных возможностей детей с тонзиллитом при острых инфекционных заболеваниях по параметрам вегетативной нервной системы.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование, включающее клинико-анамнестические и лабораторные обследования детей с острыми инфекционными заболеваниями, протекавшими с синдромом тонзиллита. Проведен системный многофакторный анализ изучаемых показателей.

Результаты. Проведены оценка вариабельности сердечного ритма, сравнительный статистический анализ полученных результатов. При помощи построения математической модели определена степень влияния изученных показателей на адаптационный процесс. На основе построенных моделей предложен диагностический алгоритм.

Заключение. Математическое моделирование основных показателей функционирования ВНС у детей с синдромом тонзиллита при острых инфекционных заболеваниях разной этиологии позволило оптимизировать подходы к оценке адаптационных возможностей и выделить наиболее значимые факторы для выбора тактики обследования.

Ключевые слова: острый тонзиллит, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, адаптация, астенический синдром.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — to improve a method of assessment for adaptive capacity of children with tonsillitis in course of acute infectious diseases, based on the parameters of the autonomic nervous system.

Material and methods. The prospective study included clinical, anamnestic and laboratory examination of children with acute infectious diseases with concurrent tonsillitis syndrome. The factors under study underwent a systematic multivariate analysis.

Results. Heart rate variability was assessed with the following comparative statistical analysis of the acquired data. By mathematical modeling we estimated the influence of the studied factors on the adaptation process. Based on the developed models, a diagnostic algorithm was proposed.

Conclusion. Mathematical modeling of the basic ANS function parameters in children with tonsillitis and acute infectious diseases of different etiology has allowed to improve the assessment of the adaptive capacity and to identify the crucial factors which influence the choice of examination tactics.

Keywords: acute tonsillitis, autonomic nervous system, heart rate variability, adaptation, asthenic syndrome.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

Вегетативная нервная система занимает в организме исключительное положение. Регулируя и контролируя его функции, она оказывает существенное влияние на механизмы компенсации и адаптации к различным повреждающим факторам внешней и внутренней среды. Это определяет значение вегетативной нервной системы в формировании предпосылок возникновения и эволюции болезней [1, 2]. После острого периода заболевания они более или менее длитель-

но сохраняются и формируют клиническую картину астенического синдрома. Компенсаторные реакции, выходящие за пределы «нормативных» показателей и обусловленные расстройством деятельности высших вегетативных центров, но не достигающие при этом крайнего напряжения, составляют целый класс патологических процессов, известных как болезни регуляции [3], функциональный момент которых со временем трансформируется в структурный (органический) и приводит к формированию конкретной нозологической единицы

[4]. Вегетативная стигматизация свидетельствует о сохраняющемся напряжении адаптационных механизмов и указывает на возможность прогрессирования этих расстройств с вовлечением других органов. Эти положения теоретически обоснованы в трудах высокоавторитетных отечественных и зарубежных физиологов и клиницистов — Л.А. Орбели, П.К. Анохина, Г.Ф. Ланга, М.П. Кончаловского, Г.И. Маркелова, Г.Н. Крыжановского, Г. Селье, Р. Лериша и многих других.

Несмотря на многочисленные исследования показателей адаптации у детей, роли вегетативной нервной системы у детей с синдромом тонзиллита на фоне острого инфекционного заболевания уделено недостаточно внимания. Между тем острый инфекционный процесс, сопровождающийся указанным синдромом, является довольно значимым стрессовым фактором, приводящим к срыву адаптации.

■ ЦЕЛЬ

Оптимизация подходов к оценке адаптационных возможностей детей с синдромом ангины при острых инфекционных заболеваниях по параметрам вегетативной нервной системы.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 100 детей с инфекционными заболеваниями, протекающим с синдромом тонзиллита, в возрасте от 3 до 7 лет (1 группа), контрольную группу (2 группа) составили 100 практически здоровых детей того же возраста.

Инфекционные заболевания бактериальной этиологии были представлены острым стрептококковым тонзиллитом (ОСТ), инфекционным мононуклеозом (вирусная этиология), бактериальной колонизацией миндалин на фоне энтеровирусной инфекции (микст-инфекция). Диагноз во всех случаях был верифицирован.

Исследованы адаптационные возможности организма по параметрам вегетативной нервной системы. Методом спектрального анализа оценивалась вариабельность сердечного ритма (ВСР), исходный вегетативный тонус и вегетативная реактивность (ВР) определялись при помощи пульсоксиметра ЭЛОКС-01 (регистрационное удостоверение №29/08010403 от

12 сентября 2003 года) и программы «ELOGRAPH». Для оценки ВСР, согласно разработанным стандартам рабочей группы Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [5, 6], были выбраны следующие показатели: RMSSD, pNN50, ЧСС, VLF, ИН, TP и ВР, отражающие:

RMSSD — активность парасимпатического звена вегетативной регуляции;

pNN50 — степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим (относительное значение);

VLF — состояние нейрогуморального и метаболического уровней регуляции;

ИН — степень напряжения регуляторных систем;

TP — адаптационный потенциал организма;

ВР — способность вегетативной нервной системы быстро реагировать на внешние и внутренние раздражители.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были выявлены статистически достоверные различия между показателями ВСР у здоровых детей и детей с острым инфекционным процессом, протекающим с синдромом тонзиллита. При поступлении и при выписке оставался высоким ИН ($p < 0,001$), наблюдалось выраженное воздействие вегетативной нервной системы на ритм сердца (TP), $p < 0,001$, истощение парасимпатического отдела ВНС, $p < 0,009$ при всех формах инфекционного процесса в виде асимпатикотонического типа ВР.

Показатель	Бактериальный тонзиллит		Вирусный тонзиллит		Тонзиллит смешанной этиологии	
	поступление	выписка	поступление	выписка	поступление	выписка
SDNN, мс	0,0±0,01 2 – 19,7	-0,14±0,02 2 – 36,5	0,08±0,02 2 – 42,2	-0,02±0,00 2 – 31,7	-0,03±0,00 2 – 38,1	-0,04±0,01 2 – 50,2
RMSSD, мс	0,03±0,01 2 – 22,4	-0,17±0,04 2 – 36,5	0,13±0,03 2 – 57,4	-0,06±0,01 2 – 29,8	0,03±0,01 2 – 41,2	0,04±0,01 2 – 52,0
pNN50, %	-0,32±0,06 2 – 111,7	-0,33±0,05 2 – 115,8	-0,12±0,00 2 – 93,4	-0,25±0,07 2 – 112,9	-0,21±0,04 2 – 103,6	0,17±0,01 2 – 179,1
HRV, у.е.	-0,21±0,04 77,12	-0,18±0,04 69,55	-0,14±0,02 43,81	-0,12±0,01 40,40	-0,21±0,05 2 – 69,0	-0,11±0,01 46,2
TINN, мс	-0,21±0,04 77,12	-0,18±0,04 69,55	-0,14±0,02 43,81	-0,12±0,01 40,40	-0,21±0,05 2 – 69,0	-0,11±0,01 46,2
ЧСС, по ВСР, уд/мин	0,05±0,01 183,32	0,09±0,01 201,48	0,05±0,01 159,43	0,08±0,02 170,96	0,68±0,12 2 – 204,1	0,06±0,00 2 – 190,4
VLF, мс2	-0,93±0,03 2 – 211,1	-0,35±0,05 2 – 70,2	0,05±0,02 2 – 24,8	-0,29±0,07 2 – 100,6	-0,01±0,00 16,3	-0,16±0,01 121,8
TP, мс2	-0,2±0,02 2 – 75,9	-0,3±0,06 2 – 94,9	-0,23±0,04 2 – 114,5	-0,28±0,06 2 – 119,9	0,14±0,04 2 – 65,2	-0,15±0,03 2 – 69,1
ИН, у.е.	0,48±0,07 2 – 161,5	0,46±0,05 2 – 162,8	0,68±0,07 2 – 205,8	0,85±0,07 2 – 217,3	0,42±0,07 2 – 155,1	0,51±0,08 2 – 170,9
MB вегетативной составляющей, у.е.	-0,15	-0,12	0,03	-0,02	0,06	0,02

Таблица 1. Показатели системного многофакторного анализа вегетативной составляющей адаптационных реакций у детей с тонзиллитами различной этиологии (1 значение цифр – относительная разность параметров, 2 значение цифр – весовой коэффициент)

Процесс адаптации	Бактериальная инфекция 1	Вирусная инфекция 2	Микст-инфекция 3	p 1-2 X ² 1-2	p 1-3 X ² 1-3	p 2-3 X ² 2-3
Вегетативная составляющая	20,0%	33,3%	66,3%	X ² =3,7 P=0,05	X ² =41,3 P=0,0005	X ² =20,5 P=0,0005

Таблица 2. Показатели степени компенсации нарушений адаптационных реакций у детей с тонзиллитами в зависимости от этиологии

Так, при поступлении асимпатикотонический тип ВР в наибольшем проценте случаев отмечался у детей с бактериальной (45%) и микст-инфекцией (49%), а при выписке — при всех формах заболевания ($p < 0,05$). Наблюдаемая тенденция перехода детей из группы с гиперсимпатикотоническим типом ВР в асимпатикотонический свидетельствовала о снижении резервных возможностей организма. Это сопровождалось развитием астении в виде астено-вегетативного синдрома (что наблюдалось у 53% пациентов при бактериальной инфекции, у 52% при вирусной инфекции, у 60% при микст-инфекции) и проявлялось в гипергидрозе кистей и стоп, похолодании конечностей, раздражительности, плаксивости, нарушении терморегуляции, снижении аппетита, расстройстве сна.

В основу математического моделирования были положены основные показатели функционирования ВНС. Результаты системного многофакторного анализа адаптационных реакций у детей с тонзиллитами различной этиологии представлены в **таблице 1**.

На основании математической модели изучаемых реакций оценивалась степень компенсации возникших изменений (**таблица 2**).

Под воздействием патогенных микроорганизмов разной природы происходит угнетение адаптационных реакций. Их относительное восстановление можно отметить только при микст-инфекции. Это объясняется взаимными приспособительными реакциями в ответ на воздействие вирусов и бактерий, в частности перекрестного иммунного ответа на разные возбудители [7, 8].

Степень влияния изученных показателей на адаптационный процесс представлена коэффициентами влияния на **рисунках 1, 2, 3**.

В основе влияния вегетативной составляющей при поступлении самые высокие значения VLF ($P_i = 211,1$) и ИН ($P_i = 161,5$) были у больных с бактериальной инфекцией; ИН ($P_i = 155,1$) — с вирусной инфекцией и микст-инфекцией.

Состояние парасимпатического звена регуляции (pNN50) оказывало влияние на адаптационные реакции в равной степени при всех формах инфекционного заболевания (при бактериальной этиологии $P_i = 111,7$, при вирусной этиоло-

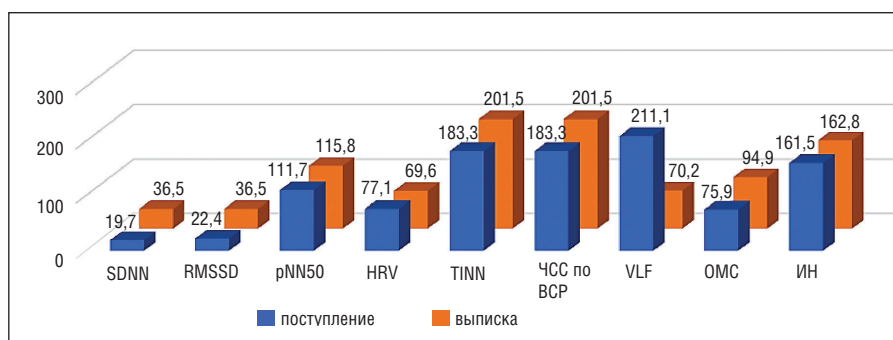


Рисунок 1. Коэффициенты влияния вегетативной составляющей при тонзиллите бактериальной этиологии.

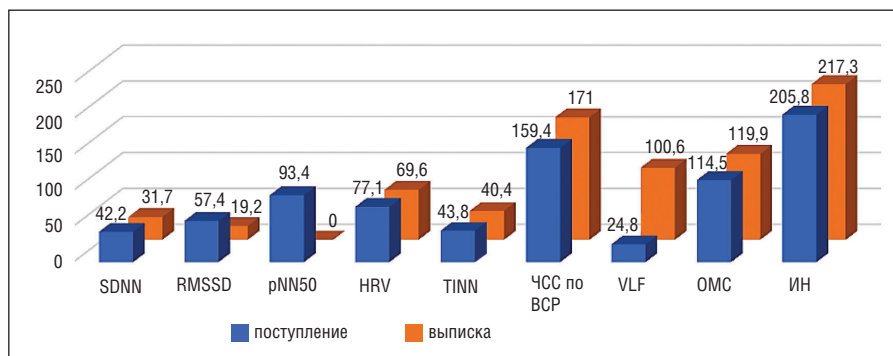


Рисунок 2. Коэффициенты влияния вегетативной составляющей при тонзиллите вирусной этиологии.

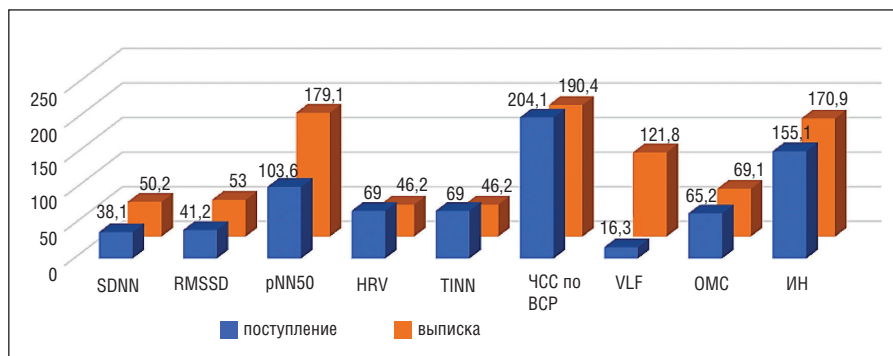


Рисунок 3. Коэффициенты влияния вегетативной составляющей адаптационного процесса при тонзиллите смешанной этиологии.

гии $P_i = 93,4$, при микст-инфекции $P_i = 103,5$). Влияние вегетативной составляющей оставалось высоким и при выписке больных детей. Так, значения ИН при бактериальной инфекции $P_i = 162,8$, при вирусной $P_i = 217,3$ и при микст-инфекции $P_i = 170,9$ свидетельствовали о сохраняющемся напряжении адаптационных реакций. Сохранялся и энергетический дисбаланс на нейрогуморальном и метаболическом уровне регуляции (значение VLF), особенно выраженный при вирусной и микст-инфекциях ($P_i = 100,6$ и $P_i = 121,8$ соответственно).

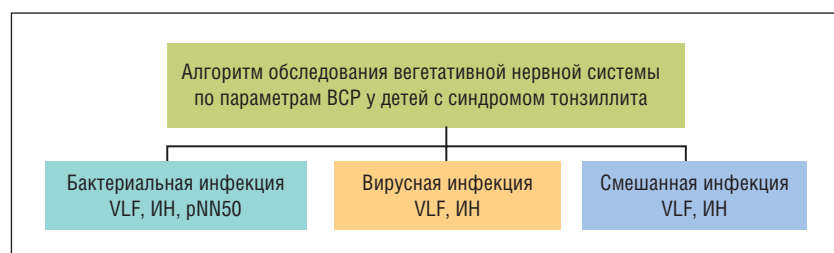


Рисунок 4. Алгоритм обследования ВНС.

На основании полученных значений факторов влияния с учетом поставленной цели был разработан алгоритм обследования детей с синдромом тонзиллита разной этиологии по параметрам ВНС (рисунок 4).

Из представленного алгоритма следует, что при инфекционном заболевании, протекающем с синдромом тонзиллита, вне зависимости от этиологии необходимо проводить оценку показателей variability сердечного ритма, таких как нейрогуморальный и метаболический уровни регуляции (VLF) и индекс напряжения (ИН), а при бактериальной этиологии еще и показателя парасимпатического звена регуляции (pNN50).

■ ВЫВОДЫ

Адаптационные возможности у детей с синдромом тонзиллита при острых инфекционных заболеваниях

разной этиологии зависят от степени влияния составляющих ВНС.

Математическое моделирование основных показателей функционирования ВНС у детей с синдромом тонзиллита при острых инфекционных заболеваниях разной этиологии позволило оптимизировать подходы к оценке адаптационных возможностей и выделить наиболее значимые факторы для выбора тактики обследования.

Детям с острым инфекционным процессом, протекающим с синдромом тонзиллита, вне зависимости от этиологии необходимо проводить оценку показателей variability сердечного ритма, таких как нейрогуморальный и метаболический уровни регуляции (VLF) и индекс напряжения (ИН), а при бактериальной этиологии еще и показателя парасимпатического звена регуляции (pNN50). ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вейн А.М., Данилов А.Б. Гендерная проблема в неврологии *Журнал неврологии и психиатрии*. 2003;10:5–15. [Vejn AM, Danilov AB. Gender problem in neurology. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii*. 2003;10:5–15. (In Russ.)].
2. Баранов А.А. Профилактическая педиатрия: руководство для врачей. М., Союз педиатров России, 2012. [Baranov AA. *Profilakticheskaya pediatriya: rukovodstvo dlya vrachej*. M., Soyuz pediatrov Rossii, 2012. (In Russ.)].
3. Адаптация и здоровье. Под ред. Казина Э.М. Кемерово, 2003:180–185. [Adaptatsiya i zdorov'e. Ed. Kazin EM. *Kemerovo*, 2003:180–185. (In Russ.)].
4. Неудакхин Е.В., Талицкая О.Е. Синдром вегетативной дистонии у детей: лекции по актуальным проблемам педиатрии. М., 2010:67–85. [Neudakhin EV, Taliczskaya OE. *Sindrom vegetativnoy distonii u detej: lekcii po aktual'nym problemam pediatrii*. M., 2010:67–85. (In Russ.)].
5. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation*, 1996;93:1043–1065.
6. Калакутский Л.И., Молчков Е.В., Бахтинов П.И. Фотоплетизмограф для клинического мониторинга сердечного ритма. *Известия ЮФУ. Технические науки*. 2012;11(136):87–91. [Kalakutskij LI, Molchokov EV, Bakhtinov PI. Cardiac rhythm clinical monitoring by photoplethysmograph. *Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki*. 2012;11(136):87–91. (In Russ.)].
7. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс. Клинические и патофизиологические аспекты. Санкт-Петербург, ЭЛБИ-СПб, 2006. [Gavrisheva NA, Antonova TV. *Infekcionnyj process. Klinicheskie i patofiziologicheskie aspekty*. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb, 2006. (In Russ.)].
8. Ignatovski TA, Kunkel SL, Spengler RN. Interactions between the alpha(2)-adrenergic and the prostaglandine response in the regulation of makrofag-derived tumor necrosis factor. *Clin. Immun.* 2000;96(1):44–45.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

■ Автор для переписки

Санталова Галина Владимировна
Адрес: Самарский государственный
медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: galina.santalova@mail.ru
Тел.: + 7 (960) 825 32 54.

■ Corresponding Author

Santalova Galina Vladimirovna
Address: Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: galina.santalova@mail.ru
Phone: + 7 (960) 825 32 54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Санталова Г.В. – д.м.н., профессор,
зав. кафедрой факультетской
педиатрии СамГМУ.
E-mail: galina.santalova@mail.ru
ORCID 0000-0002-6078-2361

Плахотникова С.В. – ассистент кафедры
факультетской педиатрии СамГМУ.
E-mail: plahotniksw@yandex.ru
ORCID 0000-0002-8827-8597

Гасилина Е.С. – д.м.н.,
профессор, зав. кафедрой
детских инфекций СамГМУ.
E-mail: gasilinaes@mail.ru
ORCID 0000-0002-9991-8430

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Santalova GV – PhD, Professor,
Head of the Department of Faculty
Pediatrics of SamSMU.
E-mail: galina.santalova@mail.ru
ORCID 0000-0002-6078-2361

Plahotnikova SV – assistant
of the Department of Faculty
Pediatrics of SamSMU.
E-mail: plahotniksw@yandex.ru
ORCID 0000-0002-8827-8597

Gasilina ES – PhD, Professor,
Head of the Department
of Pediatric Infections of SamSMU.
E-mail: gasilinaes@mail.ru
ORCID 0000-0002-9991-8430

АНАЛИЗ ГЕМОДИНАМИКИ И СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕЗИАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ГНАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОРТОГНАТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ANALYSIS OF HEMODYNAMICS AND STATE OF THE HEAD AND NECK VESSELS IN PATIENTS WITH GNATHIC FORM OF MALOCCLUSION CLASS III BEFORE AND AFTER THE ORTHOGNATHIC SURGERY (CLINICAL CASE)

М.А. Постников^{1, 2}

Д.А. Андриянов²

Е.И. Осадчая²

В.Д. Малкина¹

Mikhail A. Postnikov^{1, 2}

Dmitrii A. Andrianov²

Evgeniya I. Osadchaya²

Viktoriya D. Malkina¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²Многопрофильная клиника Постникова (Самара, Россия)

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Postnikov Multidisciplinary Clinic (Samara, Russia)

Цели — оценить и сравнить гемодинамику и состояние сосудов головы и шеи у пациентов с мезиальной окклюзией гнатической формы до и после проведения ортогнатической операции на нижней челюсти; найти взаимосвязь нарушения тока крови с патологией прикуса.

Материал и методы. Обследована пациентка с мезиальной окклюзией гнатической формы в возрасте 18 лет, ранее проходившая ортодонтическое лечение. Проведена операция на нижней челюсти. Применялись рентгенологические (ортопантомография (ОПТГ), телерентгенография (ТРГ) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ)), а также функциональные (ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, УЗДГ) методы диагностики до и после оперативного вмешательства на нижней челюсти.

Результаты. После оперативного вмешательства на нижней челюсти у пациентки с мезиальной окклюзией по данным ТРГ наблюдалось изменение угловых и линейных параметров, а также при помощи УЗДГ выявлены локальные гемодинамически значимые эффекты.

Заключение. Новый метод, повышающий качество диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий и состояния гемодинамики сосудов головы и шеи, можно рекомендовать для внедрения в практику врачей-стоматологов различных специальностей.

Ключевые слова: ультразвуковая доплерография, сосуды головы и шеи, ортогнатическая операция, мезиальная окклюзия гнатической формы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — to evaluate and compare the hemodynamics and the condition of the head and neck vessels in patients with gnathic form of malocclusion class III before and after the orthognathic surgery on the lower jaw; to find the relationship between the disturbance in blood flow and the occlusal pathology.

Material and methods. We examined an 18-year-old female patient with gnathic form of malocclusion class III who previously had received the orthodontic treatment. An operation on the lower jaw was performed. We used X-ray (orthopantomography (OPT), telerradiography), cone-beam computed tomography (CBCT) and functional diagnostic methods (Doppler ultrasonography of the head and neck vessels) before and after surgery on the lower jaw.

Results. After the surgery on the lower jaw there were changes in angular and linear parameters in the patient with malocclusion class III according to the telerradiography data. We also detected local hemodynamically significant effects using Doppler ultrasonography.

Conclusion. We can recommend this new method that improves the quality of diagnosis of maxillofacial anomalies and the state of hemodynamics of the head and neck vessels to dentists of various specialties.

Keywords: Doppler ultrasonography, head and neck vessels, orthognathic surgery, malocclusion class III.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

По оценкам специалистов, распространенность зубочелюстно-лицевых аномалий (ЗЧЛА) составляет до 95% [1]. При обследовании пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями гнатической формы часто наблюдаются нарушения гемодинамики в сосудах головы и шеи, особенно у пациентов молодого возраста [2, 3, 4, 5, 6]. Нарушения тока крови коррелируют с патологиями прикуса при длительно существующих ЗЧЛА [7, 8, 9, 10].

Понимание стоматологом-ортодонтом состояния гемодинамики сосудов головы и шеи у пациентов с патологией прикуса необходимо для выбора рациональной тактики лечения аномалий зубочелюстной системы и профилактики развития осложнений. При сложных скелетных аномалиях не всегда возможна ортодонтическая коррекция без применения хирургического вмешательства. Учитывая объем операций, остается открытым вопрос об изменении функционального состояния сосудов челюстно-лицевой области (ЧЛО) после проведенного лечения.

■ ЦЕЛИ

1. Оценить гемодинамику и состояние сосудов головы и шеи у пациентов с мезиальной окклюзией гнатической формы до и после проведения ортогнатической операции на нижней челюсти.
2. Сравнить показатели гемодинамики и состояния сосудов головы и шеи у пациентов с мезиальной окклюзией гнатической формы до и после проведения ортогнатической операции на нижней челюсти.
3. Найти взаимосвязь нарушения тока крови с патологией прикуса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены визуализация и анализ цефалометрических параметров челюстно-лицевой области у пациентки с гнатической формой мезиальной окклюзии при помощи метода ортопантомографии (ОПТГ) и телерентгенографии (ТРГ) с последующей расшифровкой полученного изображения в программе Dolphin Imaging (США). Далее

применяли ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов головы и шеи на аппарате Philips HD 15.

В ходе исследования в цветовом доплеровском режиме у пациентки оценивали следующие параметры: наличие цветовой картограммы потока; однородность заполнения просвета сосуда цветом (наличие зон турбулентности); равномерность заполнения просвета сосуда цветом (наличие дефектов заполнения на цветовой картограмме, патологического расширения цветовой картограммы). Также исследование проводилось в спектральном доплеровском режиме, что позволило получить объективную количественную информацию о наличии и характере изменения показателей локальной гемодинамики, таких как систолическая скорость кровотока (Vs), диастолическая скорость кровотока (Vd), индекс резистентности (индекс Пурсело, RI). В В-режиме выявляли препятствия в виде сосудистых мальформаций, которые влияют на кровоток, и измеряли диаметр (d) сосудов.

Исследовались с обеих сторон общая сонная артерия (ОСА), область бифуркации ОСА на наружную сонную артерию (НСА) и внутреннюю сонную артерию (ВСА), ветви НСА (лицевая, височная, задняя ушная артерии), позвоночная артерия. Обследование пациента проводилось в положении лежа на спине, голова повернута и ротирована в сторону, противоположную инsonируемым артериям. Общую сонную артерию лоцировали около долей щитовидной железы, медиальнее яремной вены. Наружную сонную артерию инsonировали по внутреннему краю грудинно-ключично-сосцевидной мышцы у угла нижней челюсти медиальнее внутренней сонной артерии, лицевую артерию — по краю нижней челюсти на 3–3,5 см кпереди от угла нижней челюсти. Поверхностную височную артерию лоцировали на 0,5 см вверх по биссектрисе угла с вершиной у козелка уха, направляя датчик кпереди. Заднюю ушную артерию — над верхним краем заднего брюшка двубрюшной мышцы позади ушной раковины.

Клинический случай

Пациентка Т., 18 лет (**рисунок 1**), обратилась в клинику с жалобами на неправильное положение



Рисунок 1. Лицо, улыбка, профиль пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы до операции на нижней челюсти.



Рисунок 2. Смыкание зубных рядов (слева, спереди, справа), верхний и нижний зубные ряды пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы до операции на нижней челюсти.

зубов, выпирание нижней челюсти вперед, нарушение эстетики лица, затрудненное пережевывание пищи. Из анамнеза выявлено, что пациентка в 13 лет проходила ортодонтическое лечение брекет-системой на верхней и нижней челюстях в течение двух лет. Врачом стоматологом-ортодонтом была диагностирована гнатическая форма мезиальной окклюзии. После проведенного ортодонтического лечения пациентке было рекомендовано оперативное вмешательство на нижней челюсти после 18 лет. До 18 лет рекомендовано ношение ретенционных аппаратов на верхней и нижней челюстях для стабилизации полученного результата.

После проведения клинического обследования и антропометрии гипсовых моделей челюстей выявлено соотношение зубных рядов по III классу Энгля



Рисунок 3. Ортопантомограмма пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы до операции на нижней челюсти.

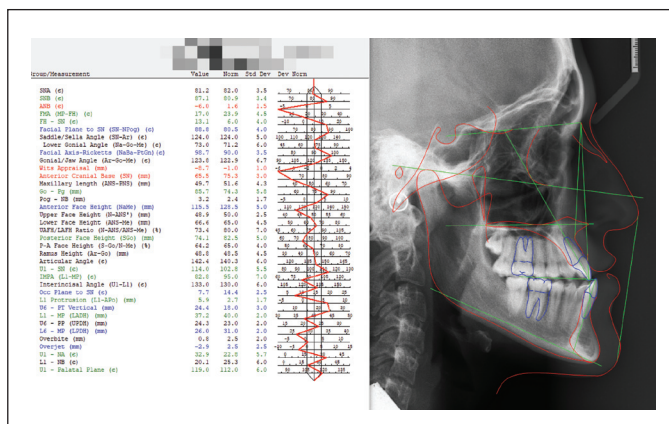


Рисунок 4. Телерентгенограмма головы в боковой проекции с расщипровкой в программе Dolphin Imaging пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы до операции на нижней челюсти.

(мезиальная окклюзия) (**рисунок 2**), правильные форма и размеры зубных дуг верхней и нижней челюстей.

На ОПТГ наблюдается 30 постоянных зубов, отсутствуют зубы 3.8, 4.8. **(рисунок 3)**. Анализ телерентгенограммы головы в боковой проекции (ТРГ) в программе Dolphin Imaging (США) **(рисунок 4)** показал: нормальные значения угла SNA = $81,2^\circ$ (норма = $82^\circ \pm 2$) и длины основания верхней челюсти (ANS-PNS) = 49,7 мм (норма = 51,6 мм); увеличение угла SNB = $87,1^\circ$ (норма = $80^\circ \pm 2$) и длины основания нижней челюсти (Pg-Go) = 85,7 мм (норма = 74,3 мм); отклонение и отрицательное значение угла ANB = -6° (норма = $1 \pm 1^\circ$); Wits-число равное -8.7 (в норме 1 ± 1), что подтверждает наличие скелетной формы мезиальной окклюзии, обусловленной передним положением и макрогнатией нижней челюсти при нормогнатии и правильном положении верхней челюсти относительно переднего отрезка черепа. Это позволяет предположить наличие изменений в сосудах головы и шеи и гемодинамики в них. Для подтверждения диагноза была проведена ультразвуковая доплерография (триплексное сканирование) сосудов головы и шеи справа и слева **(рисунок 5)**.

Исследовались с обеих сторон общая сонная артерия (ОСА), область бифуркации (разделения) ОСА на

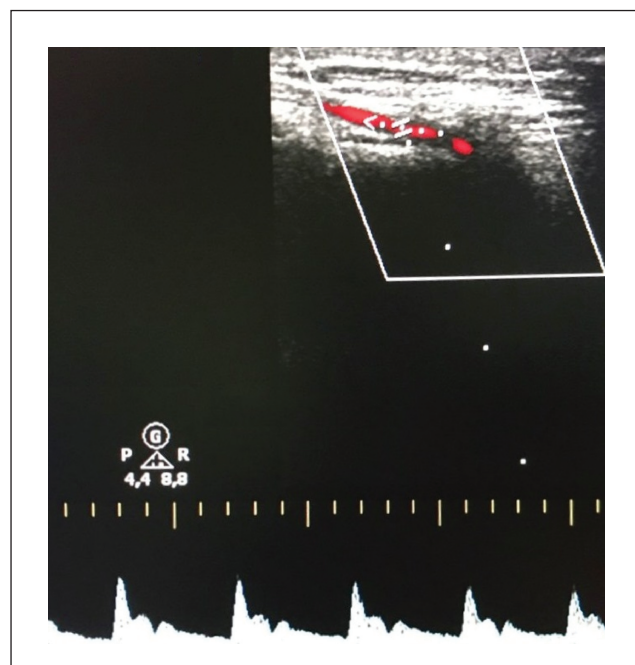


Рисунок 5. УЗДГ поверхностной височной артерии пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы до операции на нижней челюсти.



Рисунок 6. Лицо, улыбка, профиль пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы после операции.



Рисунок 7. Смыкание зубных рядов (слева, спереди, справа), верхний и нижний зубные ряды пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы после операции.

наружную сонную артерию (НСА) и внутреннюю сонную артерию (ВСА), ветви НСА (лицевая, поверхностная височная, задняя ушная артерии), позвоночная артерия. Полученные результаты представлены в **таблице 1**.

Было выявлено усиление максимальной систолической скорости в лицевой и задней ушной и поверхностно височной артериях. Диастолическая скорость кровотока выше нормы в НСА, поверхностной височной и задней ушной артериях. Имеется асимметрия, изменение кровотока более выражено слева. Индекс

Пурсело (показатель периферического сопротивления кровотока) выше среднестатистической нормы (0,7) в НСА, лицевой, поверхностной височной и задней ушной артериях. Также обнаружены гемодинамически незначимое изменение линейного хода позвоночных артерий с двух сторон.

Совместное использование приведенных методов позволило сделать заключение и поставить окончательный диагноз пациентке Т., 18 лет: мезиальная окклюзия (гнатическая форма), эхографические признаки гемодинамически значимых нарушений в бассейне НСА, а также ее мелких ветвей — лицевой, поверхностной височной, задней ушной артериях.

После диагностики и постановки диагноза был составлен план лечения: вертикальная двусторонняя остеотомия в области ветвей нижней челюсти и стабилизация полученного результата. Ношение ретенционных аппаратов на верхней и нижней челюстях после оперативного вмешательства.

Через 6 месяцев после операции были сделаны повторные исследования (**рисунки 6–9**).

По данным цефалометрии, показатели углов SNB = 85° и ANB = -1,8° уменьшились, Wits-число также уменьшилось и стало равным -1,5. Скоростные доплеровские характеристики по ОСА, ВСА и НСА существенно не изменились с двух сторон. Отметилось улучшение и относительная нормализация кровотока по 3 ветвям НСА, максимальная систолическая скорость уменьшилась в лицевой, поверхностной височной и задней ушной артериях с двух сторон. Индекс Пурсело (показатель периферического сопротивления

Артерия		d, мм	Vs, см/с	Vd, см/с	Индекс резистентности
ОСА	справа	6,4	110	27,5	0,75
	слева	6	119	28,2	0,744
ВСА	справа	4,8	62,4	16,3	0,732
	слева	5,8	57,2	6,69	0,867
НСА	справа	3,9	80,3	16,3	0,797
	слева	4,1	91,4	12,6	0,857
Лицевая	справа	1,8	95,1	5,94	0,9
	слева	1,9	92,1	20,8	0,747
Задняя ушная	справа	1,5	74,6	10,4	0,86
	слева	1,8	83,2	20,8	0,747
Поверхностная височная	справа	1,8	69,1	7,43	0,892
	слева	1,9	75	11,9	0,841
Позвоночная	справа	3,8	54,2	17,1	0,684
	слева	3,5	34,9	8,17	0,766

Примечание: d – диаметр; Vs – систолическая скорость кровотока; Vd – диастолическая скорость кровотока.

Таблица 1. Результаты, полученные по данным УЗИ до операции на нижней челюсти

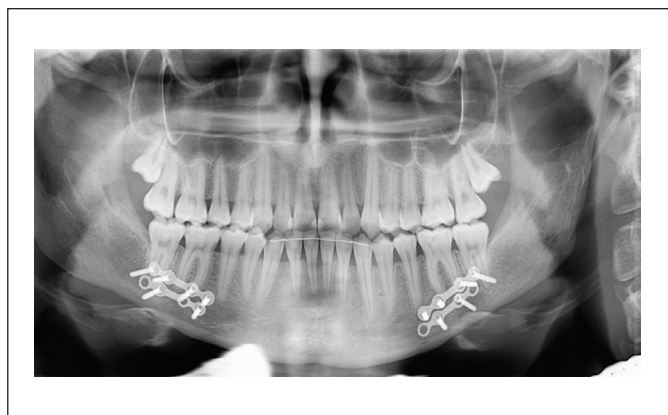


Рисунок 8. Ортопантомограмма пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы после операции на нижней челюсти.

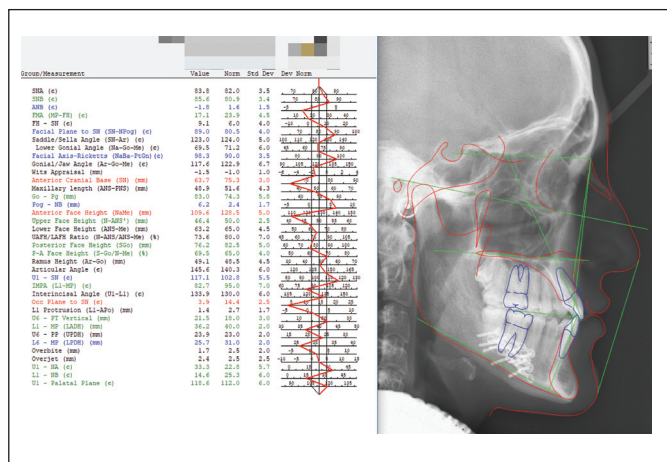


Рисунок 9. Телерентгенограмма головы в боковой проекции с расшифровкой в программе Dolphin Imaging пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы после операции.

кровотока) приблизился к нормальному состоянию в лицевой, поверхностной височной и задней ушной артериях. Существенных изменений по позвоночным артериям выявлено не было (таблица 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентки Т., 18 лет, по данным цефалометрического анализа выявлено увеличение угла SNB и длины основания нижней челюсти, отклонение и отрицательное значение угла ANB и Wits-числа больше допустимых значений, поставлен диагноз мезиальная окклюзия гнатической формы. При помощи УЗДГ выявлены локальные гемодинамически значимые эффекты в виде повышенной систолической и диастолической скорости кровотока, а также изменение индекса резистентности, который косвенно характеризует состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне, в НСА и ее ветвях (лицевой, поверхностной височной и задней ушной артериях). Это может быть вызвано передним положением нижней челюсти и как следствие — мышечным гипертонусом или спазмом жевательной мускулатуры, наблюдаемых у пациентов с мезиальной окклюзией.

По данным наших исследований, проведенных через 6 месяцев после ортогнатической операции, выявлено изменение показателей: уменьшение углов SNB

Артерия		d, мм	Vs, см/с	Vd, см/с	Индекс резистентности
ОСА	справа	6,4	112	26,5	0,75
	слева	6	117	27,2	0,744
ВСА	справа	4,8	63,4	16,3	0,732
	слева	5,8	58,2	16,69	0,777
НСА	справа	3,9	81,3	16,3	0,797
	слева	4,1	91,3	12,6	0,857
Лицевая	справа	1,8	75,3	8,92	0,8
	слева	1,9	65,4	11,9	0,8
Задняя ушная	справа	1,5	88,4	17,1	0,86
	слева	1,8	56,5	10,4	0,816
Поверхностная височная	справа	1,8	69,1	12,6	0,8
	слева	1,9	46,1	9,6	0,79
Позвоночная	справа	3,8	54,1	17,1	0,684
	слева	3,5	34,9	9,17	0,766

Примечание: d — диаметр; Vs — систолическая скорость кровотока; Vd — диастолическая скорость кровотока.

Таблица 2. Результаты, полученные по данным УЗДГ после операции двусторонней остеотомии на нижней челюсти у пациентки Т., 18 лет

и ANB, говорящее о нормализации межчелюстных взаимоотношений. Качественные параметры состояния гемодинамики (равномерное заполнение сосуда цветом, отсутствие дефектов заполнения на цветовой картограмме и патологических расширений) существенно не изменились. При этом выявлено изменение количественных характеристик кровотока в НСА и ее ветвях, которое более выражено слева — снижение систолической и диастолической скорости кровотока, уменьшение индекса резистентности. Мы можем предположить, что это связано с изменением межчелюстного соотношения и послеоперационной мышечной декомпенсацией. Значимых изменений в других сосудах ЧЛО обнаружено не было.

ВЫВОДЫ

У пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы помимо нарушений развития лицевого скелета имелись отклонения гемодинамики в НСА и ее ветвях — лицевой, поверхностной височной и задней ушной артериях с двух сторон, более выраженные слева. После проведенной операции двусторонней остеотомии на нижней челюсти у пациентки Т., 18 лет, с мезиальной окклюзией гнатической формы нормализовались соотношение челюстей между собой, положение нижней челюсти относительно переднего отрезка основания черепа, кровотоки в лицевой, поверхностной височной и задней ушной артериях. Разработан способ одновременной оценки морфологии и функции зубочелюстной системы с использованием методов ТРГ и УЗДГ.

Новый метод, повышающий качество диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий и состояния гемодинамики сосудов головы и шеи, можно рекомендовать для внедрения в практику врачей-стоматологов различных специальностей. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Проффит У.Р. Современная ортодонтия. Под ред. Л.С. Персина. М., МЕДпресс-информ, 2006. [Proffit UR. Sovremennaya ortodontiya. Ed. Persin LS. M., MEDpress-inform, 2006. (In Russ.)].
2. Воробьев В.А., Поточкая С.В., Плотникова И.В. Изменения кровотока в наружной сонной артерии и ее ветвях в зависимости от аномалии прикуса и ортодонтического лечения. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2008;1:96–98. [Vorob'ev VA, Pototskaya SV, Plotnikova IV. Study of bloodstream change in an outer carotid and its branches on an occlusion anomaly and orthodontic treatment.] *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2008;1:96–98. (In Russ.)].
3. Козлов В.А., Артюшенко Н.К., Шалак О.В. и др. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях. СПб.: Медицинская академия последипломного образования, 2000. [Kozlov VA, Artyushenko NK, Shalak OV et al. Ul'trazvukovaya dopplerografiya v otsenke sostoyaniya gemodinamiki v tkanyakh shei, litsa i polosti rta v norme i pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh. SPb.: Meditsinskaya akademiya posleddiplomnogo obrazovaniya, 2000. (In Russ.)].
4. Постников М.А., Ромаданова Е.С., Осадчая Е.И., Малкина В.Д. Диагностика зубочелюстно-лицевых аномалий с применением функционального метода доплерографии сосудов головы и шеи. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;1–2:116–120. [Postnikov MA, Romadanova ES, Osadchaya EI, Malkina VD. Doppler ultrasonography of head and neck vessels in diagnostics of maxillofacial anomalies. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya*. 2018;1–2:116–120. (In Russ.)]. doi: 10.17816/2075-2354.2018.18.116-120
5. Schoning M, Walter J, Sheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke*. 1994;25(1): 17–22.
6. Yilmaz S, Kiliec AR, Keles A. Reconstruction of an alveolar cleft for orthodontic tooth movement. *Am. Journal Orthod. Dentofacial Orthop*. 2000;117(2):156–163.
7. Астафьева Н.В., Писаревский Ю.Л., Кухаренко Ю.В. Применение ультразвуковой доплерографии для оценки эффективности ортодонтического лечения скученности зубов. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;2:43–45. [Astaf'eva NV, Pisarevskii YuL, Kukhareno YuV. Application of ultrasonic dopplerography for the estimation of efficiency of orthodontic treatments of crowding position of the teeth. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2009;2:43–45. (In Russ.)].
8. Доменюк Д.А., Орфанова Ж.С., Ведешина Э.Г. Сравнительная оценка регионарной гемодинамики тканей пародонта у пациентов с физиологическим прикусом и зубочелюстными аномалиями. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;3:37–45. [Domenyuk DA, Orfanova ZhS, Vedeshina EG. Comparative evaluation of regional periodontium tissue hemodynamics in patients with physiological occlusion and dentoalveolar anomalies. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2015;3:37–45. (In Russ.)].
9. Кухаренко Ю.В., Попова Е.С. Возможность использования ультразвуковой доплерографии в диагностике сосудистых нарушений тканей пародонта у пациентов с зубочелюстными аномалиями. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013;3:74–77. [Kukhareno YuV, Popova ES. Doppler ultrasonography in periodontal vascular disorders in patients with dento-maxillary anomalies. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2013;3:74–77. (In Russ.)].
10. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ul'trazvukovaya angiologiya. M.: Real'noe vremya, 2003. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Постников М.А. – д.м.н., доцент кафедры стоматологии ИПО СамГМУ, директор многопрофильной клиники Постникова.
E-mail: postnikovortho@yandex.ru
ORCID 0000-0002-2232-8870

Осадчая Е.И. – врач ультразвуковой диагностики в многопрофильной клинике Постникова.
E-mail: Janep4ela@gmail.com
ORCID 0000-0003-4161-0270

Андрянов Д.А. – врач-ортодонт в многопрофильной клинике Постникова.
E-mail: d.andrianov1994@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0436-6109

Малкина В.Д. – клинический ординатор кафедры стоматологии ИПО СамГМУ.
E-mail: malkinatory@mail.ru
ORCID 0000-0002-8045-3207

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Postnikov MA – PhD, Associate Professor of the Department of Postgraduate Dentistry SamSMU, director of the Postnikov Multidisciplinary Clinic.
E-mail: postnikovortho@yandex.ru
ORCID 0000-0002-2232-8870

Osadchaya EI – doctor of ultrasound diagnostics in the Postnikov Multidisciplinary Clinic.
Email: Janep4ela@gmail.com
ORCID 0000-0003-4161-0270

Andrianov DA – orthodontist in the Postnikov Multidisciplinary Clinic.
E-mail: d.andrianov1994@yandex.ru
ORCID 0000-0003-0436-6109

Malkina VD – intern of the Department of Postgraduate Dentistry SamSMU.
E-mail: malkinatory@mail.ru
ORCID 0000-0002-8045-3207

Автор для переписки

Постников Михаил Александрович
Адрес: СамГМУ, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: postnikovortho@yandex.ru
Тел.: +7 (960) 830 00 06.

Corresponding Author

Postnikov Mikhail Alexandrovich
Address: SamSMU, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: postnikovortho@yandex.ru
Tel: +7 (960) 830 00 06.