



18+

ISSN 1727-2378 (Print)  
ISSN 2713-2994 (Online)  
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU  
CARDIOLOGY  
INTERNAL MEDICINE**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 19, No. 11 (2020)**

**K.A. ZYKOV**

For an interview with a professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Science and Innovation Director of the Scientific and Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical and Biological Agency, see pages 4-5

## **Кирилл Алексеевич Зыков**

Интервью с профессором РАН, заместителем директора по научной и инновационной работе Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России  
читайте на с. 4-5

# Доктор.Ру

**КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 19, № 11 (2020)**

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия.  
Том 19, № 11 (2020)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2019 — 0,426

Главный редактор выпусков  
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия  
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы и рецензенты  
Барбараш О.Л., член-корреспондент РАН,  
д. м. н., профессор  
Визель А.А., д. м. н., профессор  
Гайдукова И.З., д. м. н.  
Губергриц Н.Б., д. м. н., профессор  
Демко И.В., д. м. н., профессор  
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор  
Калягин А.Н., д. м. н., профессор, МВА  
Сидорович О.И., к. м. н.  
Туровский А.Б., д. м. н.

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала  
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь  
Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературные редакторы  
Гагальчий О.П., Куртик Е.Г.

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 предоставлено  
Зыковым К.А.

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции  
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое  
партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,  
перерегистрировано Федеральной службой  
по надзору в сфере массовых коммуникаций,  
связи и охраны культурного наследия  
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU  
доступны полные тексты статей.  
Каждой статье присвоен DOI

За точность сведений об авторах,  
правильность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366.  
Цена свободная

Дата выхода в свет: 30.12.2020  
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».  
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,  
ул. Окский съезд, д. 2  
Периодичность: 11 номеров в год.  
Тираж Print-версии: 5 000 экз.  
Digital-распространение: ~ 15 000 адр.

# Доктор.Ру

## КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 19, № 11 (2020)

### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–5 Профессор РАН Зыков К.А.: О COVID-19 и других пульмонологических проблемах

### КАРДИОЛОГИЯ

6–11 Кардиологическая реабилитация в период пандемии COVID-19:  
обзор литературы

Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А.

12–16 Анализ экономической эффективности диспансеризации и диспансерного  
наблюдения в территориальной поликлинике Краснодара

Болотова Е.В., Ковригина И.В.

17–21 Клопидогрел: оригинальный препарат или дженерик?

Андреева А.В., Филиппов Е.В.

### ТЕРАПИЯ

22–26 Актуальные аспекты клиники и диагностики бронхиальной астмы

Московцева Н.И., Дмитриева М.К., Малеева Н.П.

27–31 Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме

Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н.

32–37 Заболевания органов дыхания и гипераммониемия

Бакулин И.Г., Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Павлова Е.Ю., Сушилова А.Г., Шейко А.Д., Алиева М.К.

38–41 Успешный опыт применения бронхиальной термопластики у пациентки  
с тяжелым течением бронхиальной астмы

Кукина Г.М., Сивокозов И.В., Макарянц Н.Н., Шмелёв Е.И.

42–45 Принципы рациональной антибиотикотерапии больных острым  
бактериальным риносинуситом

Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Лобачева В.В.

46–51 Трудный пациент: overlap-синдром, паранеопластический синдром  
или случайная полиморбидность?

Егоров И.В.

52–55 Хондрокальциноз как ранний признак первичного гиперпаратиреоза

Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В.

56–60 Результаты кожного тестирования у больных с аллергическими заболеваниями  
в Самаркандской области

Таджиева Г.З., Мирзаев О.С., Шадиева Х.Н.

# Doctor.Ru

## CARDIOLOGY INTERNAL MEDICINE

PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 11 (2020)

### INTERVIEW

- 4–5 **Professor of the Russian Academy of Sciences K.A. Zykov:** COVID-19 and other pulmonary diseases

### CARDIOLOGY

- 6–11 **Cardiological Rehabilitation and COVID-19 Pandemic: Literature Review**  
A.M. Schikota, I.V. Pogonchenkova, E.A. Turova, M.A. Rassulova
- 12–16 **Analysis of the Cost-effectiveness of Routine Medical Examinations and Follow-up at a Krasnodar Territorial Outpatient Clinic**  
E.V. Bolotova, I.V. Kovrigina
- 17–21 **Clopidogrel: An Original Drug or a Generic?**  
A.V. Andreeva, E.V. Filippov

### INTERNAL MEDICINE

- 22–26 **Actual Aspects of the Clinical Presentation and Diagnosis of Bronchial Asthma**  
N.I. Moskovtseva, M.K. Dmitrieva, N.P. Maleeva
- 27–31 **Biomarkers of Respiratory Tract Remodelling in Bronchial Asthma**  
N.L. Potapova, I.N. Gaimolenko
- 32–37 **Respiratory Diseases and Hyperammonemia**  
I.G. Bakulin, O.Yu. Chizhova, L.N. Belousova, E.Yu. Pavlova, A.G. Sushilova, A.D. Sheiko, M.K. Alieva
- 38–41 **Successful Use of Bronchial Thermoplastics in a Female Patient with Severe Bronchial Asthma**  
G.M. Kuklina, I.V. Sivokozov, N.N. Makaryants, E.I. Shmelev
- 42–45 **Rational Antibiotic Therapy in Patients with Bacterial Rhinosinusitis**  
V.M. Svistushkin, G.N. Nikiforova, V.V. Lobacheva
- 46–51 **Difficult patient: overlap-syndrome, paraneoplastic syndrome or random polymorbidity?**  
I.V. Egorov
- 52–55 **Chondrocalcinosis: An Early Sign of Primary Hyperparathyroidism**  
M.S. Eliseev, A.M. Novikova, O.V. Zhelyabina
- 56–60 **Skin Test Results in Patients with Allergies in Samarkand Region**  
G.Z. Tadjieva, O.S. Mirzaev, Kh.N. Shadieva

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine.  
Vol. 19, No. 11 (2020)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2019): 0.426

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine

Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors and reviewers:

O.L. Barbarash, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

A.A. Vigel, Professor, Doctor of Medical Sciences

I.Z. Gaidukova, Doctor of Medical Sciences

N.B. Gubergritz, Professor, Doctor of Medical Sciences

I.V. Demko, Professor, Doctor of Medical Sciences

T.V. Zabolotskih, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.N. Kalyagin, Professor, Doctor of Medical Sciences, MBA

O.I. Sidorovich, Candidate of Medical Sciences

A.B. Turovskiy, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editors

O.P. Galalchiy, E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of K.A. Zykov

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bldg.1a, Moscow 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 30.12.2020

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 15,000 emails

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Гепле Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдеев С.Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Аксёнова В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Арьков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия  
**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Боева О.И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дронов И.А.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Ильович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Канцовой Сергей**, MD, профессор, г. Балтимор, США  
**Карпова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Лукушкина Е.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Малфертейнер Питер**, MD, профессор, г. Магдебург, Германия  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мегро Фрэнсис**, профессор, г. Бордо, Франция  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**О'Морэйн Колм**, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Расулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Ревакина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Савельева Г.М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Тору Ито**, MD, профессор, г. Канадзава, Япония  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
**Фитце Инго**, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
**Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернуха Г.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS\*, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

**Aksenova, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Andreeva, E.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Antsiferov, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Arkov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Avdeev, S.N.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bakulin, I.G.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Belmer, S.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Boeva, O.I.**, MD, Stavropol, Russia  
**Bokeriya, O.I.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Borodin, D.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Borovik, T.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chazova, I.E.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Chernekhovskaya, N.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chernukha, G.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Dedov, I.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Dronov, I.A.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Evseneev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**Gorelov, A.V.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Gubaydullin, R.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Guens, G.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Gusev, E.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Ilkovich, M.M.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ilyina, N.I.**, MD, Moscow, Russia

**Kalinkin, A.L.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., Baltimore, USA  
**Karпова, E.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kon, I.Ya.**, MD, Moscow, Russia  
**Konduyrina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., Bordeaux, France  
**Misnikova, I.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Nechipay, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Odinak, M.M.**, Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ohanian, M.R.**, MD, PhD, Yerevan, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia

**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protsenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Scherbakova, M.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Serov, V.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shamrey, V.K.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Sheptulin, A.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shestakova, M.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shkolnikova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shulzhenko, L.V.**, MD, Krasnodar, Russia  
**Sizyakina, L.P.**, MD, Rostov-on-Don, Russia  
**Starkov, Y.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Stepanyan, I.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Kanazawa, Japan  
**Tsukanov, V.V.**, MD, Krasnoyarsk, Russia  
**Turbina, L.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Turova, E.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Vasilieva, E.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveshchensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## О COVID-19 и других пульмонологических проблемах

*Зыков Кирилл Алексеевич — профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.*

*Член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества, Американского торакального общества, международного паневропейского научного пульмонологического сообщества COPD platform.*

*Автор более 190 научных работ, 2 книг и 4 патентов. Под его руководством защищены 10 кандидатских и 1 докторская диссертации. Награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ «За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд».*



— Уважаемый Кирилл Алексеевич, с момента появления новой коронавирусной инфекции прошел практически год. В чем схожесть и отличия воздействия на организм человека нового вируса SARS-CoV-2 и возбудителя атипичной пневмонии SARS-CoV?

— В большинстве случаев  $\alpha$ - и  $\beta$ -коронавирусы вызывают сезонные ОРВИ, не отличающиеся тяжелым течением. Но в 2002–2003 гг. вспышка атипичной пневмонии, вызванная  $\beta$ -коронавирусом SARS-CoV, была ассоциирована с высокой летальностью — 9,6% пациентов. В 2012–2015 гг. отмечались вспышки ближневосточного респираторного синдрома, вызванного вирусом MERS-CoV, при которых летальность доходила до 36% заболевших. SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, отличается меньшей вирулентностью, но большей контагиозностью. Поэтому, учитывая значительно большее число заболевших (на настоящий момент более 96 млн человек в мире), даже при небольшой летальности (~2%), погибли более 2 млн пациентов. При этом недавно британские коллеги выявили новый штамм SARS-CoV-2 с более высокой контагиозностью, чем циркулирующий в настоящее время, что не может не беспокоить.

К сожалению, в настоящее время все еще отсутствуют средства этиотропной терапии SARS-CoV-2 с доказанной высокой эффективностью. Именно поэтому столь важны средства профилактики COVID-19. Вакцины от SARS-CoV и MERS-CoV не были созданы, но сейчас масштабы заболевания заставили активно

работать в этом направлении. В настоящее время основные надежды — на вакцинацию и социальное дистанцирование. К сожалению, некоторые говорят о неэффективности ношения масок, при том, что их защитный потенциал (особенно масок типа N95, которые имеют преимущество перед обычными хирургическими) доказан во многих качественных исследованиях.

— Насколько возросла нагрузка на НИИ пульмонологии ФМБА России в связи с пандемией COVID-19? Какие изменения произошли в его работе?

— Мы все сейчас работаем в условиях сильно возросшей нагрузки. Сотрудники НИИ осуществляют курацию многих клинических баз федерального и городского уровня, не ограничиваясь учреждениями ФМБА России. Конечно, большим подспорьем в лечении COVID-19 был бы ввод в эксплуатацию нового здания НИИ пульмонологии ФМБА России, которое планировал еще академик А.Г. Чучалин. Этот новый комплекс с высокотехнологичным оборудованием планируется открыть в 2021 году, сейчас идет его оснащение. Имея новые возможности, высокопрофессиональный коллектив сотрудников института сможет с гораздо большей результативностью решать задачи лечения и реабилитации пациентов с COVID-19. Мы, как и прежде, ведем амбулаторный прием, обследуем и консультируем больных с различными острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями, а также проводим реабилитацию пациентов после перенесенного COVID-19.

— Какие изменения наблюдаются в органах дыхания переболевших COVID-19 и обратимы ли они? Какова тактика ведения пациентов с сопутствующими хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА)?

— Мы наблюдаем постковидные изменения в легких, но фиброзных изменений не так много, как опасались ранее. Участки «матового стекла», консолидации, тяжистые изменения, видимые на компьютерной томограмме, со временем в большинстве случаев проходят. Выраженность изменений связана с тяжестью заболевания, а также наличием коморбидных респираторных патологий. Многие пациенты жалуются на проблемы с органами дыхания и после перенесенного COVID-19. Одним из осложнений являются нарушения диффузионной способности легких, которые могут быть диагностированы с помощью специальной аппаратуры.

Все знают, что многие вирусные инфекции становятся толчком для обострения БА. Но в данной ситуации это не так. БА не является фактором, утяжеляющим течение COVID-19, а COVID-19 не ведет к обострению БА. Коррекция противоастматической терапии в большинстве случаев не требуется. А вот ХОБЛ и COVID-19 — однозначно плохое сочетание. ХОБЛ — фактор риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции. ХОБЛ часто сопровождается большим количеством коморбидных (в первую очередь, сердечно-сосудистых) состояний, и врачам необходимо учитывать много факторов,

среди которых — полипрагмазия, снижение комплаенса.

— **Вы входите в состав Международного управляющего комитета и являетесь руководителем российской части европейского исследования POPE-study по фенотипированию ХОБЛ в условиях реальной практики в 11 странах Европы. Расскажите, пожалуйста, подробнее об этом исследовании и его результатах.**

— ХОБЛ — один из компонентов эпидемии неинфекционной патологии в мире. Она выходит на 3-е место среди причин смерти во многих странах. Ранее считали, что это заболевание исключительно старших возрастных групп, но сейчас мы понимаем, что развитие легких к 20-летнему возрасту определяет предрасположенность к формированию ХОБЛ в дальнейшем, то есть профилактику, по сути, необходимо проводить с детства.

Мы активно включились в исследование POPE-study по странам Центральной и Восточной Европы для того, чтобы составить портрет наших пациентов в условиях реальной клинической практики и понять, какую терапию они получают, сравнить эти данные с ситуацией в разных странах Европы. Мы обнаружили, что наш больной не сильно отличается от больного, например, в Испании или в других странах. Соответственно, мы можем применять методы терапии, которые хорошо себя зарекомендовали в других странах, и быть уверенными, что они подойдут и для наших пациентов.

Исследование POPE-study примечательно тем, что в нем объединены центры от Владивостока до Санкт-Петербурга, участвовали ведущие пульмонологи страны, а оплаты за большой объем работы не было. Коллеги проводили данное важное исследование исходя из научного и клинического интереса. В этом году опубликованы первые работы по результатам POPE-study в России, и наша команда готовит новые публикации на основании полученных сведений.

— **С каждым годом увеличивается число коморбидных пациентов, в том числе страдающих сочетанными бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Появились ли новые подходы к тактике ведения и лечения таких больных?**

— Свыше 92% больных ХОБЛ имеют более двух коморбидных заболеваний,

и на первом месте стоят ССЗ. Это сочетание зачастую представляет сложность для врачей: например, достаточно тяжело в реальной практике дифференцировать декомпенсацию сердечной недостаточности и обострение ХОБЛ, но лечение одного заболевания может негативно сказываться на течении другого. Коморбидность — огромная проблема. Чем дольше человек живет, тем больше у него заболеваний, тем больше препаратов он принимает. Для эффективного лечения таких пациентов необходимо введение четких алгоритмов. Они должны быть достаточно простыми и применимыми на практике.

Поэтому в образовательных программах для врачей в последнее время мы все больше внимания уделяем обсуждению не отдельных нозологий, а важных для пациента состояний, например, как лечить больного с одышкой. Если проводить дифференциальный диагноз при одышке, то здесь возможны не десятки, а сотни состояний. Разве может врач проанализировать их все на приеме? А если мы будем использовать алгоритмы и разберем, что является основными причинами одышки, то увидим несколько основных групп патологий: сердечные, легочные, сердечно-легочные и прочие. Диагностический алгоритм строится на результатах статистического анализа наиболее частых причин развития симптомов и представляет оптимальный путь к установлению причины проблемы.

Подобным образом надо подходить к решению большинства задач, но нельзя забывать и самые простые методы обследования, среди которых — качественный сбор анамнеза и физикальный осмотр. Они дают возможность получить информацию гораздо быстрее, без особых затрат и зачастую не менее полно, чем сложные методы обследования. Например, качественный сбор анамнеза в совокупности с физикальным осмотром дают до 60% диагнозов по основным причинам одышки.

— **Совпадает ли отечественная практика с мировой?**

— Да, сейчас, в эпоху глобализации, мы не можем быть оторванными от остального мира. Но важно не забывать наш накопленный опыт, благодаря которому в свое время наши разработки не только не уступали, но и опережали западные. В 1980-х гг. при создании концепции бронхообструктивной

патологии в СССР передовые положения были сформулированы благодаря исследованиям Глеба Борисовича Федосеева. Сейчас мы понимаем, что клиничко-патогенетические варианты (то есть персонализация терапии астмы) стали предтечей фенотипирования и даже эндотипирования бронхообструктивной патологии — тех подходов, которые используются при ведении пациентов с целью индивидуализации лечения. Важно не только заимствовать, но и объединять отечественные наработки с общемировой практикой.

— **Какие передовые научные исследования проводятся в НИИ пульмонологии ФМБА России?**

— Нами впервые предложен алгоритмический комплексный ступенчатый подход к терапии COVID-19, при котором наряду с этиотропной терапией осуществляются множественные воздействия на известные патогенетические механизмы развития COVID-19 (оксидативный стресс, гиперкоагуляцию и гипервоспалительный ответ), что обсуждалось в Российской академии наук.

Впервые в мире нами использованы ингаляции ультрамалых (на два порядка ниже терапевтических, вследствие чего отсутствуют побочные эффекты) доз алкилирующих препаратов для противовоспалительной терапии осложненных форм COVID-19. Изначально эта методика была разработана для лечения тяжелой астмы.

Инициативное клиническое исследование Low-doses Melphalan Inhalation in Patients With COVID-19 Pneumonia (MICOV) зарегистрировано на международном сайте ClinicalTrials.gov. У пациентов при лечении не отмечены побочные эффекты, на 2–3-й день происходило снижение интенсивности кашля, одышки, ознобов, слабости, восстановление обоняния.

Важные исследования ведутся по муковисцидозу, интерстициальным заболеваниям легких, ХОБЛ, по эпидемиологическим направлениям, функциональной диагностике у элитных спортсменов. Исследуются биохимические аспекты оксидативного и нитрозивного стресса, рецепторные взаимодействия  $\beta$ - и холинорецепторов с применением молекулярно-генетических и радиолигандных методов и многие другие работы.

Специально для *Доктор.Ру*  
Васинович М.А.



# Кардиологическая реабилитация в период пандемии COVID-19: обзор литературы

А.М. Щикота, И.В. Погонченкова, Е.А. Турова, М.А. Рассулова

ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** анализ литературных данных о потребности в кардиореабилитации у больных, перенесших COVID-19, и особенностях реабилитации пациентов с сердечно-сосудистой патологией в период пандемии.

**Основные положения.** Вирус SARS-CoV-2 имеет несколько механизмов кардиотропного действия и может вызывать повреждение миокарда. В результате пандемии COVID-19 возможно увеличение числа пациентов с острой и хронической кардиологической патологией, нуждающихся в реабилитации. Возможности традиционной кардиологической реабилитации в условиях пандемии ограничены; большинство экспертов рекомендуют реабилитацию в домашних условиях и использование телемедицинских технологий.

**Заключение.** Пациенты, перенесшие COVID-19, потенциально нуждаются в проведении кардиореабилитации. Применение дистанционных методов является основным вектором развития кардиологической реабилитации в период пандемии.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, кардиореабилитация, сердечно-сосудистые заболевания.

**Вклад авторов:** Щикота А.М. — анализ литературных источников, подготовка рукописи; Погонченкова И.В. — анализ литературных источников, утверждение рукописи для публикации; Турова Е.А., Рассулова М.А. — анализ литературных источников.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А. Кардиологическая реабилитация в период пандемии COVID-19: обзор литературы. Доктор.Ру. 2020; 19(11): 6-11. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-6-11



## Cardiological Rehabilitation and COVID-19 Pandemic: Literature Review

A.M. Schikota, I.V. Pogonchenkova, E.A. Turova, M.A. Rassulova

Moscow Scientific and Research Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sport Medicine at Moscow Department of Health; 53/1 Zemlyanoy Val Str., Moscow, Russian Federation 105120

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To review literature data on the need for cardiological rehabilitation of COVID-19 survivors and the features of rehabilitation of patients with cardiovascular pathologies during pandemic.

**Key Points.** SARS-CoV-2 virus uses several cardiotropic mechanisms and can damage the myocardium. The COVID-19 pandemic can result in an increase in the number of patients with acute and chronic cardiological pathologies who require rehabilitation. Traditional cardiological rehabilitation has a limited range of measures during a pandemic; the majority of experts recommend rehabilitation at home and using telemedicine.

**Conclusion.** COVID-19 survivors can need cardiological rehabilitation. Remote management is a key trend in cardiological rehabilitation during a pandemic.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, cardiological rehabilitation, cardiovascular diseases.

**Contributions:** Schikota, A.M. — review of literature, manuscript preparation; Pogonchenkova, I.V. — review of literature, approval of the manuscript for publication; Turova, E.A. and Rassulova, M.A. — review of literature.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Schikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Rassulova M.A. Cardiological Rehabilitation and COVID-19 Pandemic: Literature Review. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 6-11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-6-11

В декабре 2019 года в провинции Ухань Китайской Народной Республики произошла вспышка коронавирусной инфекции, вызываемой новым штаммом коронавируса, который 11 февраля 2020 года получил название SARS-CoV-2. 11 марта 2020 года эксперты ВОЗ признали

новую инфекцию пандемией; ей было присвоено название COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [1].

На середину июня 2020 года было зафиксировано более 7,9 млн случаев заражения COVID-19, в том числе более полу-миллиона человек — на территории Российской Федерации,

Щикота Алексей Михайлович (автор для переписки) — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГБУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7079-6505. E-mail: alexmschikota@mail.ru  
Погонченкова Ирэн Владимировна — д. м. н., директор ГБУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ; главный внештатный специалист по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8861-7367. E-mail: PogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru

Турова Елена Арнольдовна — д. м. н., профессор, заместитель по научной работе директора ГБУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9516-5283. E-mail: TurovaEA1@zdrav.mos.ru

Рассулова Марина Анатольевна — д. м. н., профессор, первый заместитель директора ГБУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9763-9952. E-mail: RassulovaMA@zdrav.mos.ru

с количеством погибших в мире свыше 400 тысяч. В то же время количество излечившихся от инфекции за этот период составило более 3,7 млн человек.

Отсроченное влияние перенесенной инфекции на организм человека изучено недостаточно, но с учетом уже имеющихся на сегодняшний день данных, а также анализа ситуации по предыдущим вспышкам инфекций, вызываемых другими коронавирусами (SARS-CoV и MERS-CoV), можно предполагать полиморфные физические, психологические и когнитивные нарушения в исходе заболевания, зачастую требующие реабилитационных мероприятий [1–3]. Несомненно, с учетом выраженной тропности вируса SARS-CoV-2 к клеткам бронхолегочной системы первоочередное значение имеют мероприятия пульмонологической реабилитации, однако не менее важной представляется кардиологическая реабилитация как у пациентов с кардиальными осложнениями инфекции, так и у хронических сердечно-сосудистых больных, перенесших COVID-19.

Целью этой статьи стал анализ данных научной медицинской литературы о потребности в кардиологической реабилитации у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, и особенностях реабилитационных мероприятий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в период пандемии.

## КАРДИОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2

Хорошо изучен механизм связывания вируса SARS-CoV-2 с рецептором АПФ 2-го типа (ACE2) эпителиоцитов дыхательных путей и легких; однако кардиомиоциты также содержат высокую концентрацию рецепторов ACE2, воздействуя на которые, вирус может оказывать прямое токсическое влияние на миокард. Еще одним рецептором, через который SARS-CoV2 может проникать в клетку, является кластер дифференцировки CD209; он экспрессируется в макрофагах, способствующих проникновению вируса в иммунные клетки в сердечной и сосудистой тканях [4], что также может приводить к поражению сердечно-сосудистой системы.

Другими механизмами кардиотропного действия SARS-CoV-2 считают гипоксию вследствие поражения легких и легочного тромбоэмболизма, блокирование рецептора ACE2, артериальную гипотензию, системную воспалительную реакцию, опосредованную цитокинами и другими провоспалительными агентами, возможное кардиотоксическое действие препаратов противовирусной терапии [3, 5] (рис. 1). Вследствие выраженного психотравмирующего воздействия пандемии нельзя исключить и случаи стресс-кардиомиопатии [5].

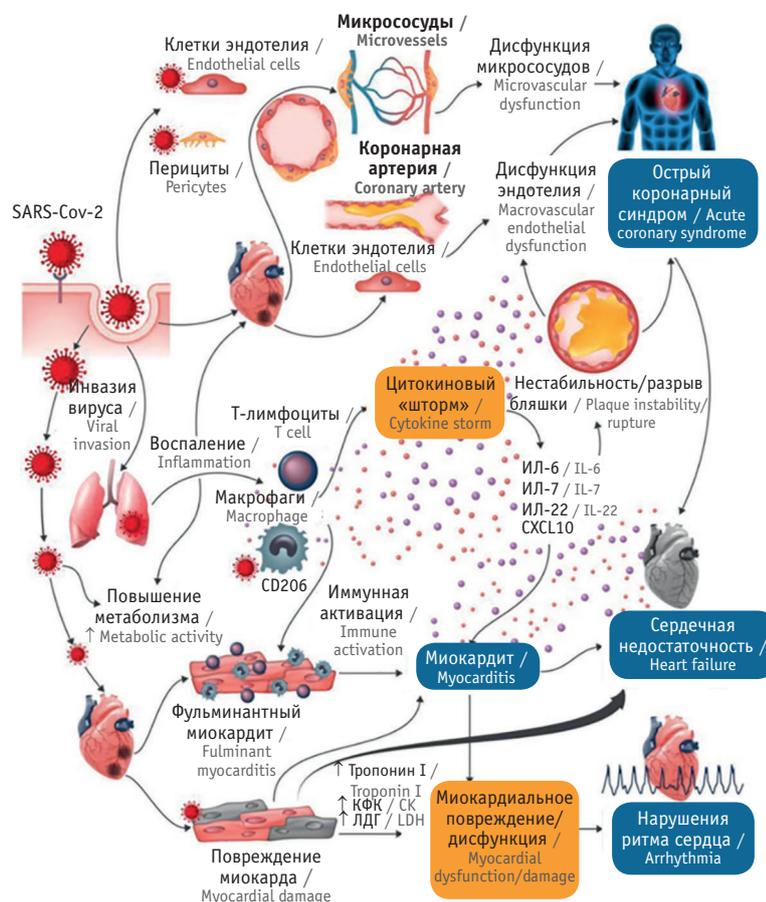
Клинико-лабораторные симптомы поражения сердца выявляются при COVID-19 достаточно часто; у некоторых пациентов были отмечены боль в груди и учащенное

Рис. 1. Клинические проявления и гипотетические механизмы поражения сердца при COVID-19 (адаптировано из ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic, доступно на сайте: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>).

Примечание: ИЛ — интерлейкин, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа

Fig. 1. Clinical presentations and hypothetical mechanisms of cardiac damage in COVID-19 (adapted from ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>).

Note: IL — interleukin, CK — creatine phosphokinase, LDH — lactate dehydrogenase



сердцебиение даже при отсутствии типичных респираторных симптомов [5]. Наиболее типичными кардиологическими проявлениями инфекции являются нарушения ритма сердца и повреждение миокарда [3, 6, 7].

Аритмии выявлялись у 16,7% больных, их частота доходила до 44,4% у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии [6, 7]. Миокардит диагностировали у около 7% больных, не всегда должным образом (МРТ, биопсия) верифицированный [4]; в Италии был описан единичный случай тяжелого миоперикардита с развитием сердечной недостаточности у пациентки с COVID-19 [8].

По данным китайских авторов, от 12% до 30% пациентов, госпитализированных с подтвержденным SARS-CoV-2, имели повышенный уровень тропонина [9]. Лабораторно подтвержденное острое повреждение миокарда у больных COVID-19 ассоциировано с повышенной летальностью, тяжелым течением заболевания и необходимостью проведения ИВЛ [3, 5, 10].

## РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ COVID-19

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании рекомендует начинать активные реабилитационные мероприятия при COVID-19 в подострый период, т. е. в течение первых 30 дней заболевания, для их максимальной клинической эффективности [3]. Перед формированием программы реабилитационных мероприятий необходима комплексная оценка клинического и функционального статуса пациента; согласно консенсусным положениям The Stanford Hall, поражение сердца требуется исключать у всех пациентов, перенесших COVID-19, при этом расширенная программа обследования лиц с выявленным поражением сердца должна включать анализ крови, ЭКГ в состоянии покоя, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), ЭхоКГ, кардиопульмональное нагрузочное тестирование и МРТ сердца с оценкой врачом-кардиологом.

Перенесшим миокардит, ассоциированный с COVID-19, рекомендован отказ от занятий спортом в течение первых 3–6 месяцев после заболевания с целью уменьшения риска формирования вторичной ХСН. Длительность периода «отдыха» зависит от степени систолической дисфункции сердца и выраженности воспаления миокарда по данным МРТ. Возобновление тренировок возможно при нормальной систолической функции ЛЖ, стойкой нормализации уровней биомаркеров повреждения миокарда, исключении нарушений ритма сердца по данным ХМ ЭКГ, удовлетворительных результатах функциональных тестов [3].

Авторы рекомендаций предупреждают о необходимости периодического обследования сердца в течение 2 лет после перенесенного миокардита из-за риска скрытого прогрессирования болезни.

Программы кардиологической реабилитации для пациентов, перенесших COVID-19, должны быть составлены с учетом индивидуальных особенностей их сердечных осложнений и функциональных нарушений.

## ПАЦИЕНТЫ С ХРОНИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Широко известна тесная связь сопутствующей патологии при COVID-19 с более тяжелым течением инфекции и высокой летальностью [1, 9, 10]. Основными сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 являются АГ (55%), ИБС и инсульт (32%), а также СД (31%) [11]. При этом сер-

дечно-сосудистая патология ассоциирована с более высоким уровнем смертности (13,2%) по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями, включая диабет (9,2%), хронические респираторные заболевания (8,0%) и рак (7,6%) [4].

У лиц с хроническими коронарными синдромами и бессимптомным коронарным атеросклерозом на фоне цитокинового «шторма» и гиперкоагуляции, характерных для тяжелых форм COVID-19, повышен риск разрыва бляшки, острого коронарного тромбоза и дистальной эмболизации [4].

В то же время в период пандемии основной потенциал здравоохранения большинства стран закономерно ориентирован на борьбу с COVID-19 и его последствиями; на фоне глобальной угрозы происходит определенное отвлечение внимания и ресурсов здравоохранения от других, не менее актуальных медицинских проблем, в частности от реабилитации больных с хронической кардиальной патологией. Этот факт вызывает обеспокоенность у многих авторов, занимающихся кардиологической реабилитацией: даже в условиях быстро растущего числа случаев COVID-19 по всему миру основной причиной заболеваемости и смертности остаются ССЗ (более 17,9 млн случаев смертей в год, по данным ВОЗ). Сингапурские авторы, исследовавшие эту проблему, прямо заявляют о необходимости «сохранить сердце» во время пандемии [12].

Кроме того, пациенты с хроническими ССЗ в период ограниченных противоэпидемических мер находятся в постоянном состоянии тревоги и стресса вследствие общего информационного фона и влияния самоизоляции, зачастую откладывают плановые визиты к кардиологу или прекращают прием лекарств [13]. Длительное снижение физической активности во время изоляции также негативно влияет на течение хронических ССЗ; могут усугубляться вредные привычки [12].

Учитывая вышеизложенное, можно предполагать увеличение частоты выявления новых и обострения хронических случаев ССЗ в ближайшее время и, соответственно, повышенную потребность в кардиологической реабилитации [3, 12]. В период пандемии работа служб кардиологической реабилитации большинства стран во многом ограничена или «заморожена», некоторые структурные подразделения временно закрыты, часть сотрудников направлена на работу с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2 [13]. Т.Д. Уео и соавт. в своей статье подтверждают, что большинство групповых и индивидуальных занятий по медицинской реабилитации выписанных из стационара пациентов с ССЗ приостановлены и откладываются на срок до 6 месяцев, что потенциально может привести к неоптимальному результату [12].

Итальянские авторы [13] также предсказывают повышенную нагрузку на реабилитационную кардиологическую службу в ближайшее время; они подчеркивают необходимость строгого соблюдения противоэпидемических мер: наличия отрицательных проб на SARS-CoV-2 у кардиологических пациентов перед началом реабилитации в специализированных отделениях и амбулаториях, соблюдения режима дистанцирования, ношения масок, минимизации реабилитационных мероприятий, сопряженных с очным визитом пациента в клинику, оценки соотношения пользы и риска перед планированием этих визитов.

## КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19: АКЦЕНТ НА ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Большинство специалистов считают ограничительные противоэпидемические меры в виде отмены большей части плановых мероприятий кардиологической реабилитации

или переноса их на более поздний срок оправданными; пациентам с хроническими ССЗ ввиду повышенных рисков крайне важно уберечься от инфицирования. Наиболее рациональным решением проблемы («лучом надежды» [12]) большинство экспертов считает активное проведение дистанционных занятий с использованием телемедицинских технологий, как сейчас, в разгар пандемии, так и в дальнейшем [12].

Значительная часть информации по медицинской кардиологической реабилитации может быть донесена до пациентов через веб-ресурсы, приложения для смартфонов и в формате видеоконференций. С помощью специальных приложений для смартфонов и контактных устройств для контроля активности больных могут быть назначены дистанционные упражнения и осуществлено мониторингирование основных жизненных показателей во время их выполнения.

Вовлечение в процесс реабилитационных мероприятий членов семьи пациента может оказать дополнительную поддержку в разработке и поддержании режима тренировок [14]. В долгосрочной перспективе «цифровое» здравоохранение является еще и экономически целесообразным, что также важно в контексте ухудшения экономической ситуации в большинстве стран.

Кардиологическое общество Австралии и Новой Зеландии (Cardiac Society of Australia and New Zealand, CSANZ) предлагает ряд рекомендаций для оптимизации вторичной профилактики и реабилитации пациентов с коронарным атеросклерозом в период пандемии COVID-19 [14]. Так, подчеркивается важность мониторинга факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе при помощи удаленного мониторингирования, и контроля комплаентности пациента в отношении лекарственных препаратов. В контексте пандемии сохраняются неизменными принципы физической активности для пациентов с ССЗ: рекомендуются упражнения как минимум умеренной интенсивности до 150 минут в неделю, включая по меньшей мере два занятия с отягощениями или силовыми упражнениями, с соответствующей коррекцией на имеющуюся патологию сердца.

Социальным службам следует быть внимательными к нуждам пожилых пациентов с хроническими ССЗ во время их карантина или изоляции; подчеркивается, что сама по себе инфекция COVID-19 не требует изменений диеты пациентов с ССЗ, но важно избежать ограничения их доступа к нужным пищевым продуктам, обеспечивающим здоровое сбалансированное питание [14].

Условия пандемии и социального дистанцирования тесно связаны с нарастанием психического и эмоционального напряжения в обществе вследствие ситуации неопределенности, страха болезни и смерти [15]. При этом психоэмоциональный стресс является доказанным фактором сердечно-сосудистого риска. Боязнь инфицирования COVID-19 может усугубить такие эмоции, как страх, беспокойство, уязвимость, беспомощность, безнадежность, тревогу и мысли о смерти, характерные для многих больных после ОКС [14], поэтому включение психосоциальной поддержки в повседневный мониторинг здоровья и сердца и программы кардиологической реабилитации является полностью оправданным. Данные из Китая свидетельствуют о том, что создание внешних групп экспертов по экстренной психологической и психиатрической помощи с предоставлением интерактивных образовательных программ, психологического консультирования и услуг горячей линии, возможно, помогли устранить многие негативные последствия для психического здоровья,

связанные с COVID-19, что может иметь решающее значение в долгосрочной перспективе лечения ССЗ [14].

Эксперты CSANZ констатируют факт закрытия в период пандемии большинства очных медицинских услуг и групповых реабилитационных программ, включая реабилитацию сердца, и подчеркивают важность использования телемедицинских технологий. В Австралии на национальном уровне были разработаны форматы доступа к телездоровоохранению, включающие использование телефонной связи, интернет-сайтов, приложений для смартфонов и обмен текстовыми сообщениями [14]. В рамках телемедицины сформированы программы по кардиологической реабилитации, такие как COACH, CATCH, программы контроля приверженности к медицинской реабилитации CARDIHAB.

Внедрен ряд гаджетов для контроля физической активности и ЧСС пациентов во время процедур реабилитации — преимущественно нательные носимые устройства отслеживания активности, «умные» часы и т. п. Национальным кардиологическим фондом Австралии учреждены программы, которые позволяют пациентам получать индивидуальную поддержку стратегий здорового образа жизни по телефону или электронной почте [14].

Канадские авторы в своем обзорном аналитическом исследовании относительно состояния национальной кардиологической реабилитации указывают на предполагающуюся повышенную нагрузку на этот сектор здравоохранения в процессе и после пандемии COVID-19, также позиционируя использование телемедицины в качестве решения проблемы. Кардиологическая реабилитация в виде программ самоконтроля, напоминания и уведомления пациентов входит в структуру виртуальной медицинской помощи Кардиологического отдела Университета Оттавы (<https://pwc.ottawaheart.ca/programs-services/virtual-care>), там же размещены обучающие программы для реабилитологов. Ключевыми в обеспечении полноценной реабилитации сердца в стране авторы обзора считают взаимодействие и обмен информацией между реабилитационными центрами, работавшими ранее с телемедицинскими технологиями, и медицинскими учреждениями, не имевшими подобного опыта [16].

A.S. Babu и соавт. в своей статье прямо говорят о фактической невозможности традиционной кардиологической реабилитации из-за необходимости социальной изоляции и дистанцирования и о приближении объема мероприятий по реабилитации сердца в Канаде и США к нулевому значению [17]. В числе альтернативных моделей кардиологической реабилитации ими также рассматривается использование различных средств связи (телефона, приложения для смартфонов, электронной почты, СМС-сообщений, веб-страниц в Интернете, веб-камер), создание групп социальной поддержки через социальные сети, других аналогичных методов в рамках home-based кардиологической реабилитации.

Для пациентов, находящихся в процессе кардиологической реабилитации в момент объявления пандемии, продолжение реабилитационных мероприятий в домашних условиях может являться единственным приемлемым вариантом. Отработанные за время пандемии методы и технологии телемедицины окажут, несомненно, позитивное влияние на развитие кардиологической реабилитации в целом, даже после окончания эпидемии.

В отношении содержания занятий авторы предупреждают о необходимости адаптации физических упражнений при самоизоляции дома: 3–5 еженедельных сеансов упражнений средней интенсивности не менее 30 минут при отсутствии

у пациента велотренажера или беговой дорожки должны быть заменены на альтернативные формы физической активности, например упражнения на стуле или упражнения на сопротивление и равновесие [17]. При соответствующей подготовке в лечебную физкультуру пациентов с ССЗ могут быть включены элементы йоги.

Определенной проблемой авторы считают по-прежнему сохраняющуюся необходимость морфофункционального тестирования новых пациентов перед включением их в программу кардиологической реабилитации — оно требует личного контакта больного с медицинским персоналом и поэтому эпидемиологически небезопасно.

Для решения этих проблем канадские авторы предлагают на период пандемии свою модель кардиологической реабилитации, «основанной на технологиях» (technology-driven) (рис. 2).

В рамках этой модели могут быть использованы различные технические устройства и способы их взаимодействия: смартфоны, мобильные приложения, Интернет, СМС-сообщения, электронная почта, веб-сайты, веб-камеры, носимые сенсорные датчики и др. При применении технических устройств и цифровых технологий должен быть осуществлен строгий контроль всех потенциальных рисков, связанных с выполнением физических упражнений [18].

В то же время авторы «технологической» модели кардиореабилитации осознают, что переход к ней сопряжен с целым рядом трудностей и может представляться «пугающим» для здравоохранения ряда стран. Нужны большие финансовые ресурсы, постоянный и устойчивый телефонный сигнал, высокоскоростной бесперебойный Интернет, обеспечение пациентов гаджетами и сенсорными устройствами. Однако исследователи считают, что постепенный переход на «технологическую» модель кардиореабилитации, инициированный временными сложностями из-за пандемии, может быть полезен и иметь многочисленные положительные аспекты в долгосрочной перспективе.

Е. Thomas и соавт. проанализировали результаты более 30 международных исследований, доказавших положитель-

ный эффект применения телемедицины в виде уменьшения числа госпитализаций и сердечно-сосудистых событий, при этом была отмечена ее экономическая целесообразность [18, 19]. По их мнению, telehealth является наиболее оптимальным и безопасным решением для пациента с сердечно-сосудистой патологией, его семьи и медицинского персонала в период пандемии COVID-19.

Предвидя определенные сложности, связанные с внедрением удаленных технологий взаимодействия с пациентом, авторы статьи отмечают, что многого можно добиться при использовании привычных бытовых электронных устройств и отлаженных каналов коммуникации: телефонных контактов, обмена текстовыми сообщениями, электронной почты и т. п. Возможно, использовать информационную поддержку пациента в виде файлов с иллюстрациями необходимых действий, консультативными и образовательными программами.

Ряд крупных кардиологических организаций (Cardiac College, British Heart Foundation) на своих сайтах предлагают онлайн-видео с курсами упражнений кардиореабилитации. Существуют сайты пациентов с онлайн-форумами программ поддержки.

Авторами подчеркивается необходимость соблюдения принципов конфиденциальности при использовании телемедицинских технологий. В целом, благодаря надежности и безопасности, программы телездоровоохранения представляются авторам статьи оптимальным решением для кардиореабилитации и вторичной профилактики в период пандемии [19].

В качестве постскриптума хочется упомянуть публикацию в European Journal of Preventive Cardiology, еще раз наглядно иллюстрирующую сложившуюся в период пандемии доминанту ведущих международных кардиологических сообществ в отношении телемедицинских технологий при реабилитации больных с ССЗ. Представители кардиологических и реабилитационных отделов нескольких крупных британских университетов (исследовательская группа REACH-HF) в своем официальном письме упрекают Европейскую ассоциацию профилактической кардиологии за отсутствие

Рис. 2. Модель кардиореабилитации, «основанной на технологиях» [17]

Fig. 2. Technology-based cardiological rehabilitation model [17]



Первичная оценка, основанная на технологиях / Primary technology-based assessment	Технологически опосредованные мероприятия кардиореабилитации / Technology-based cardiological rehabilitation	Технологически опосредованный контроль состояния пациента / Technology-based patient monitoring	Дальнейшее наблюдение, основанное на технологиях / Technology-based follow-up
Телефонные и видеозвонки, онлайн-осмотры, опросники / Phone and video calls, online examinations, questionnaires	Телефонные и видеозвонки, веб-сайты, электронная почта / Phone and video calls, web sites, email messages	Телефонные и видеозвонки, мобильные приложения, СМС-оповещения, веб-сайты, электронная почта, социальные сети, дистанционный мониторинг с помощью сенсорных технологий / Phone and video calls, mobile apps, SMS alerts, web sites, email messages, social networks, remote monitoring using sensor technologies	Телефонные и видеозвонки, электронная почта, онлайн-осмотры, опросники / Phone and video calls, email messages, online examinations, questionnaires

в их программном документе от 2020 года (М. Ambrosetti соавт.) «твердой рекомендации по реабилитации сердца в домашних условиях, несмотря на возросшее значение этих программ в эпоху коронавирусной инфекции COVID-19».

Представители REACH-HF мотивируют свою позицию перечисленными выше многочисленными свидетельствами пользы и безопасности телемедицинских технологий при кардиологической реабилитации, говоря о необходимости срочного обеспечения доступа пациентов к научно обоснованным мероприятиям по реабилитации сердца в безопасных домашних условиях — «нам нужно действовать сейчас» [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 вызвала небывалую перегрузку систем здравоохранения большинства стран с перераспределением ресурсов и снижением активности по определенным направлениям, в том числе

и при реабилитации сердца. В то же время кардиотропное действие SARS-CoV-2, а также тяжелое течение и повышенный риск осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19 при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний могут привести к появлению в ближайшее время большого количества пациентов, нуждающихся в мероприятиях кардиологической реабилитации. С учетом необходимости соблюдения противоэпидемических мер, обеспечивающих безопасность как уязвимых для вируса кардиологических больных, так и медицинских работников, основной вектор развития кардиореабилитации, по мнению большинства ведущих мировых экспертов, должен быть направлен на развитие телемедицинских технологий и реабилитации в домашних условиях.

Вынужденное наращивание ресурсов телемедицины в кризисный период может, по мнению большинства авторов, принести значительную пользу в долгосрочной перспективе, после завершения эпидемии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 от 03.06.2020. URL: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf) (дата обращения — 15.09.2020). [Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alexeeva E.I. et al. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and management of the new coronavirus infection (COVID-19). Revision 7. Dd 03/06/2020. URL: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf) (Accessed September 15, 2020). (in Russian)]
2. Иванова Г.Е., Баладина И.Н., Батышева Т.Т. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 2 от 31.07.2020. URL: [https://www.edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user\\_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR\\_medreabilitacija\\_COVID\\_versija2.pdf](https://www.edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_versija2.pdf) (дата обращения — 15.09.2020). [Ivanova G.E., Baladina I.N., Batsysheva T.T. et al. Medical rehabilitation in the new coronavirus infection (COVID-19). Revision 2. Dd 31/07/2020. URL: [https://www.edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user\\_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR\\_medreabilitacija\\_COVID\\_versija2.pdf](https://www.edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_versija2.pdf) (Accessed September 15, 2020). (in Russian)]
3. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54(16): 949–59. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
4. Шлякто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3801. [Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(3): 3801. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
5. Bhatia R.T., Marwaha S., Malhotra A. et al. Exercise in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: a question and answer session with the experts endorsed by the section of sports cardiology & exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 27(12): 1242–51. DOI: 10.1177/2047487320930596
6. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020; 31(5): 1003–8. DOI: 10.1111/JCE.14479
7. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
8. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 819–24. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
9. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
10. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
11. Kakodkar P., Kaka N., Baig M.N. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020; 12(4): e7560. DOI: 10.7759/cureus.7560
12. Yeo T.J., Wang Y.L., Low T.T. Have a heart during the COVID-19 crisis: making the case for cardiac rehabilitation in the face of an ongoing pandemic. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 27(9): 903–5. DOI: 10.1177/2047487320915665
13. Vigorito C., Faggiano P., Mureddu G.F. COVID-19 pandemic: what consequences for cardiac rehabilitation? *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2020; 90(1315): 205–6. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1315
14. Nicholls S.J., Nelson M., Astley C. et al. Optimising secondary prevention and cardiac rehabilitation for atherosclerotic cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: a position statement from the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). *Heart Lung Circ.* 2020; 29(7): e99–104. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.04.007
15. Xiang Y.-T., Jin Y., Cheung T. Joint international collaboration to combat mental health challenges during the Coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Psychiatry.* 2020; 77(10): 989–90. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1057
16. Percy E., Luc J.G.Y., Vervoort D. et al. Post-discharge cardiac care in the era of Coronavirus 2019: how should we prepare? *Can. J. Cardiol.* 2020; 36(6): 956–60. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.04.006
17. Babu A.S., Arena R., Ozemek C. et al. COVID-19: a time for alternate models in cardiac rehabilitation to take centre stage. *Can. J. Cardiol.* 2020; 36(6): 792–4. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.04.023
18. Clark R.A., Conway A., Poulsen V. et al. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015; 22(1): 35–74. DOI: 10.1177/2047487313501093
19. Thomas E., Gallagher R., Grace S.L. Future-proofing cardiac rehabilitation: transitioning services to telehealth during COVID-19. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 2047487320922926. DOI: 10.1177/2047487320922926
20. Dalal H., Taylor R.S., Greaves C. et al. (REACH-HF Study Group). Correspondence to the EJPC in Response to Position Paper by Ambrosetti M. et al. 2020: Cardiovascular rehabilitation and COVID-19: the need to maintain access to evidence-based services from the safety of home. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 2047487320923053. DOI: 10.1177/2047487320923053

Поступила / Received: 02.07.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.11.2020



# Анализ экономической эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения в территориальной поликлинике Краснодара

Е.В. Болотова<sup>1</sup>, И.В. Ковригина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка экономической эффективности профилактических мероприятий — диспансеризации и диспансерного наблюдения (ДН) — у пациентов IIIа группы здоровья с зарегистрированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в амбулаторно-поликлиническом отделении ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» г. Краснодар за 2015–2018 гг.

**Материалы и методы.** Использованы данные, зарегистрированные при проведении диспансеризации взрослого населения в 2015 и 2018 г., прикрепленного по территориально-участковому принципу к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» г. Краснодар, и при ДН пациентов IIIа группы здоровья с ССЗ с 2015 по 2018 г. Проведены комплексный анализ с расчетом количества потенциально предотвращенных смертей от болезней системы кровообращения (БСК) в пересчете на 10 лет среди лиц трудоспособного (ТВ) и экономически активного возраста (ЭАВ), расчет затрат на сохраненные годы жизни с учетом прямых затрат на проведение диспансеризации с помощью метода «затраты — полезность» в модификации анализа «затраты — эффективность» и сопоставление полных затрат на сохраненные годы жизни у пациентов с ССЗ со среднедушевым доходом населения.

**Результаты.** В результате проведения диспансеризации в 2015 г. суммарно предотвращены 33,25 смерти от БСК в пересчете на 10 лет: среди лиц в ТВ данный показатель составил 2,14 смерти за 10 лет, в ЭАВ (до 72 лет) — 5,90 смерти за 10 лет. В 2018 г. в результате диспансеризации и ДН за 3 года (у пациентов с ССЗ) суммарно предотвращены 38,36 смерти от БСК в пересчете на 10 лет: среди больных в ТВ — 3,77 смерти за 10 лет, а у населения ЭАВ — 13,21 смерти за 10 лет. За 2015–2018 гг. выявлен прирост показателя «сохраненные годы жизни» у пациентов ТВ с 22,74 до 49,05 года. У лиц ЭАВ показатель «сохраненные годы жизни» вырос с 25,04 до 63,80 года. Увеличение количества сохраненных лет жизни отмечено преимущественно у женщин (на 30,72 года — с 21,83 года в 2015 г. до 52,55 года в 2018 г.). Затраты на проведение 1-го этапа диспансеризации из расчета на одного пациента с 2015 по 2018 г. возросли на 36 руб 73 коп. Выявлено снижение стоимости сохраненного года жизни за 2015–2018 гг. на 50,65%, что свидетельствует об эффективности проводимой диспансеризации. Тенденция к снижению стоимости сохраненного года жизни наблюдалась у лиц в ТВ и в ЭАВ.

За период 2015–2018 гг. расходы на лечение пациентов с ССЗ из IIIа группы здоровья выросли на 81,48%. При расчете полной стоимости сохраненного года жизни с учетом прямых затрат на проведение диспансеризации и ДН пациентов с ССЗ IIIа группы здоровья за 2015–2018 гг. выявлено снижение анализируемого показателя на 42,1% (22 253 руб 95 коп.), что обусловлено ростом количества сохраненных лет жизни и увеличением числа пациентов в IIIа группе здоровья. Тенденция к снижению стоимости сохраненного года жизни выявлена у больных в ТВ и в ЭАВ. Установлено, что полная стоимость сохраненного года жизни у пациентов с ССЗ из IIIа группы здоровья уменьшилась одновременно с ростом среднедушевого дохода населения на 44,72% (с 31 440 до 45 499 руб) за период 2015–2018 гг.

**Заключение.** Проведение диспансеризации населения в 2015 и 2018 г. и 3-летнего ДН дало явный экономический эффект в виде снижения стоимости сохраненного года жизни у лиц в ТВ и ЭАВ на 50,65%, а у пациентов с ССЗ из IIIа группы здоровья, находящихся на ДН, — уменьшение полной стоимости сохраненного года жизни на 42,1%.

**Ключевые слова:** диспансеризация, диспансерное наблюдение, экономический эффект.

**Вклад авторов:** Ковригина И.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Болотова Е.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Болотова Е.В., Ковригина И.В. Анализ экономической эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения в территориальной поликлинике Краснодара. Доктор.Ру. 2020; 19(11): 12-16. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-12-16



## Analysis of the Cost-effectiveness of Routine Medical Examinations and Follow-up at a Krasnodar Territorial Outpatient Clinic

E.V. Bolotova<sup>1</sup>, I.V. Kovrigina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar, Russian Federation 350063

<sup>2</sup> Research Institute of the Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital No. 1 (a Government-funded Healthcare Institution), Ministry of Health of Krasnodar Territory; 167 Pervogo Maya St., Krasnodar, Russian Federation 350086

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4322-9985. E-mail: bolotowa\_e@mail.ru

Ковригина Ирина Валерьевна (автор для переписки) — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением для прикрепленного населения г. Краснодара ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края. 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, д. 167. E-mail: kovriginairina2010@mail.ru

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the cost-effectiveness of preventive measures —routine medical examinations and follow-up — for health group IIIa patients with known cardiovascular disease (CVD) at the ambulatory and outpatient department of the Research Institute of Territorial Clinical Hospital No. 1 (a Krasnodar Government-funded Healthcare Institution) in 2015-2018.

**Materials and Methods:** The study was conducted using data collected in 2015 and 2018 during routine medical examinations of adults registered in the territory covered by the ambulatory and outpatient department of Research Institute of Territorial Clinical Hospital No. 1 (a Krasnodar Government-funded Healthcare Institution), as well as 2015-2018 follow-up data on health group IIIa patients with CVD. Comprehensive analysis was done, including estimation of the number of potentially prevented deaths from cardiocirculatory diseases (CCD) of working-age (WA) and economically active (EA) persons for a ten-year period; estimation of costs of years of life saved, including the direct costs of regular medical examinations, using a cost-effectiveness modification of cost-benefit analysis; and comparison of the total cost of years of life saved for CVD patients with average per capita income.

**Study Results:** Regular medical examinations performed in 2015 prevented a total of 33.25 deaths from CCD in a ten-year period: 2.14 deaths within 10 years among WA persons and 5.90 deaths within 10 years among EA persons (up to age 72). Regular medical examinations performed in 2018 and three-year follow-up (of patients with CVD) prevented a total of 38.36 deaths from CCD in a ten-year period: 3.77 deaths within 10 years among WA persons and 13.21 deaths within 10 years among EA persons. For the period 2015-2018 the number of years of life saved in WA patients increased from 22.74 to 49.05. In EA persons the number of years of life saved increased from 25.04 to 63.80. The gain in years of life saved was observed primarily in women, for whom it increased by 30.72, from 21.83 in 2015 to 52.55 in 2018.

The costs of the first step of regular medical examinations per patient increased by 36 rubles and 73 kopecks from 2015 to 2018. Over this period the cost of a year of life saved decreased by 50.65%, which suggests that regular medical examinations are effective. This trend towards reduction in the cost of a year of life saved was observed in both WA and EA persons.

The cost of treatment for health group IIIa patients with CVD increased by 81,48% in 2015-2018. Calculation of the total costs of a year of life saved, including the direct cost of regular medical examinations and follow-up of health group III patients with CVD, showed that this parameter decreased by 42.1% (22,253 rubles and 95 kopecks) in 2015-2018. This is explained by the increased number of years of life saved and an increase in the number of health group IIIa patients. This trend towards reduction in the cost of a year of life saved was observed both in WA and EA patients. Reduction in the total cost of a year of life saved for health group IIIa patients with CVD was observed simultaneously with an increase in per capita income by 44.7% (from 31,440 rubles to 45,499 rubles) in 2015-2018.

**Conclusion:** Regular medical examinations in 2015 and 2018 and three-year follow-up had a clear economic effect, namely reduction in the cost of a year of life saved by 50.65% for WA and EA persons and reduction in the total cost of a year of life saved by 42.1% for health group IIIa patients with CVD who were followed up.

**Keywords:** regular medical examinations, medical follow-up, economic effect.

**Contributions:** Kovrigina, I.V. — collect clinical material, process, analyze and interpret data, do statistical processing of the data, and write the paper. Bolotova, E.V. — design the study, review critically important content, and approve the final version submit for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Bolotova E.V., Kovrigina I.V. Analysis of the Cost-effectiveness of Routine Medical Examinations and Follow-up at a Krasnodar Territorial Outpatient Clinic. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 12-16. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-12-16

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с неуклонным ростом социально-экономического бремени хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) во всех странах мира ВОЗ разработала и приняла Глобальный план по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними (2013–2020)<sup>1</sup>, одной из целей которого обозначено уменьшение преждевременной смертности от ХНИЗ на 25% к 2025 г. Для достижения этой цели требуется снизить распространенность модифицируемых факторов риска ХНИЗ как у отдельных людей, так и среди разных групп населения, а также создать необходимый потенциал для ведения здорового образа жизни [1].

Несмотря на достижение положительных результатов [2], смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в России остается одной из самых высоких в мире, и ее суммарный экономический ущерб составляет около 1 трлн руб. в год или 3% от валового внутреннего продукта [3].

Для выявления и последующей коррекции факторов риска необходимо проведение популяционного скрининга ХНИЗ на ранних стадиях, что является общепринятой практикой во всем мире, направленной на предотвращение постоянно возрастающих затрат здравоохранения на лечение поздних стадий ХНИЗ и потерь вследствие преждевременной смертности [4]. Для дальнейшего совершенствования профилактических мероприятий требуется изучение экономической составляющей эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения (ДН), в том числе на муниципальном уровне.

Поэтому целью исследования стала оценка экономической эффективности профилактических мероприятий (диспансеризации и ДН) у пациентов IIIa группы здоровья с зарегистрированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в амбулаторно-поликлиническом отделении ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» г. Краснодар за 2015–2018 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами использованы данные, зарегистрированные при проведении диспансеризации взрослого населения в 2015 и 2018 г., прикрепленного по территориально-участковому принципу для оказания первичной медико-санитарной помощи к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» г. Краснодар, и при проведении ДН пациентов IIIa группы здоровья с ССЗ с 2015 по 2018 г.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). При включении в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования № 07-05/17 от 14.12.2017 г. одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). С целью оценки экономической эффективности диспансеризации и ДН проведены комплексный анализ с расчетом количества потенциально предотвращенных смертей от БСК в пересчете на 10 лет среди лиц трудоспособного (ТВ) и экономически активного

<sup>1</sup> WHO. Noncommunicable diseases and mental health. Preparatory process to develop the terms of reference for the UN Interagency Task Force on NCDs. Resolution WHA66.10. URL: [www.who.int/entity/nmh/events/ncd\\_task\\_force/en](http://www.who.int/entity/nmh/events/ncd_task_force/en) (дата обращения — 11.11.2020).

возраста (ЭАВ), расчет затрат на сохраненные годы жизни в данных группах населения с учетом прямых затрат на проведение диспансеризации с помощью метода «затраты — полезность» в модификации анализа «затраты — эффективность» и сопоставление полных затрат на сохраненные годы жизни у пациентов IIIa группы здоровья (с учетом прямых затрат на проведение диспансеризации и ДН пациентов с ССЗ) со среднедушевым доходом населения г. Краснодар за 2015 и 2018 г.

На первом этапе экономического анализа вычислено количество потенциально предотвращенных смертей от БСК в пересчете на 10 лет по формуле [5]:

$$Ma = Mx \times Kd \times Ky \times Kc \times 10,$$

где Ma — число потенциально предотвращенных смертей от анализируемой группы болезней; Mx — количество смертей от анализируемой группы болезней, по данным официальной статистики в исследуемый период (год); Kd — доля населения, которая должна была пройти диспансеризацию в данном году, от общего количества взрослого населения; Ky — доля прошедших диспансеризацию от запланированного числа; Kc — коэффициент снижения смертности в течение 10 лет при массовом скрининге на анализируемую группу ХНИЗ, по данным литературы [6, 7].

Проведен расчет показателя сохраненных лет жизни среди лиц ТВ (ТВ — LYSwi) и экономически активного населения (ЭАВ — LYSei) [5].

Пациенты разделены на 5-летние возрастные группы среди ТВ — LYSwi и ЭАВ — LYSei. В этих группах на втором этапе исследования проведен анализ по возрастной снижению смертности от БСК на основании по возрастной статистики смертности в анализируемом году и количества предотвращенных смертей в течение 10 лет.

На основании числа предотвращенных смертей в каждой возрастной группе рассчитано количество потенциально сохраненных лет жизни в результате диспансеризации [5].

$$LYSwi = Mai \times Niw,$$

где LYSwi — количество сохраненных лет жизни людей в ТВ в i-возрастной группе; Mai — количество предотвращенных смертей в i-возрастной группе; Niw — количество лет, которые человек проживет в ТВ в i-возрастной группе.

$$LYSei = Mai \times Nie,$$

где LYSei — количество сохраненных лет жизни лиц в ЭАВ в i-возрастной группе; Mai — количество предотвращенных смертей в i-возрастной группе; Nie — количество лет, которые человек проживет в ЭАВ в i-возрастной группе.

На третьем этапе вычислены затраты на сохраненные годы жизни в ТВ и ЭАВ с учетом прямых затрат на проведение диспансеризации с помощью метода «затраты — полезность» в модификации анализа «затраты — эффективность» с расчетом затрат на 1 год сохраненной жизни по формуле [5]:

$$CUA = DC / Ut,$$

где CUA — соотношение «затраты — полезность»; DC — прямые затраты; Ut — показатель утилитарности.

Аналогично были рассчитаны показатели для пациентов из IIIa группы здоровья, которые включали в себя расходы как на диспансеризацию, так и на ДН и лечение ССЗ.

На конечном этапе проведено сопоставление полных затрат на сохраненные годы жизни у пациентов из IIIa группы здоровья (с учетом прямых затрат на проведение диспансеризации и ДН пациентов с ССЗ) со среднедушевым доходом населения г. Краснодар за 2015 и 2018 г. [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе экономической эффективности диспансеризации и ДН на базе амбулаторно-поликлинического отделения ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» (г. Краснодар) оценены плановые показатели. В 2015 г. проведение первого этапа диспансеризации было запланировано у 2251 человека, из них прошел диспансеризацию 2461 (12,22% от прикрепленного населения). Следовательно, план по первому этапу диспансеризации в 2015 г. выполнен на 109,33%. В 2018 г. планировали провести 1-й этап диспансеризации у 2310 человек, осмотрены 2727 (13,54% от прикрепленного населения), соответственно план осмотров первого этапа диспансеризации в 2018 г. выполнен на 118,05%.

Анализ экономической эффективности диспансеризации осуществлялся в несколько этапов. Так, на первом этапе экономического анализа рассчитано количество потенциально предотвращенных смертей от БСК в пересчете на 10 лет. Согласно полученным данным, в результате проведения диспансеризации в 2015 г. суммарно предотвращены 33,25 смерти в пересчете на 10 лет: у лиц ТВ показатель потенциально предотвращенных смертей от БСК составил 2,14 за 10 лет, а у населения ЭАВ (до 72 лет) — 5,90 за 10 лет.

По данным 2018 г., благодаря диспансеризации и, как следствие, проводимому ДН, за анализируемый период у пациентов IIIa группы здоровья суммарно предотвращены 38,36 смерти в пересчете на 10 лет: у населения ТВ показатель потенциально предотвращенных смертей от БСК составил 3,77 за 10 лет, а у населения ЭАВ — 13,21 за 10 лет.

На втором этапе экономического анализа с использованием данных официально опубликованных статистических материалов проведен расчет количества сохраненных лет жизни у прикрепленного населения в ТВ и ЭАВ. За 2015–2018 гг. выявлен прирост показателя «сохраненные годы жизни» у лиц ТВ с 22,74 до 49,05 года. Необходимо отметить, что рост количества сохраненных лет жизни в ТВ (на 15,27 года) наблюдался преимущественно у мужчин — с 12,61 в 2015 г. до 27,88 года в 2018 г. У женщин число сохраненных лет жизни с 2015 по 2018 г. увеличилось на 11,04 года, данный показатель возрос за счет возрастной группы 50–54 года, в остальных возрастных группах динамика отсутствовала (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

**Количество сохраненных лет жизни в трудоспособном возрасте за 2015 и 2018 г.**  
**Number of years saved for working-age people in 2015 and 2018**

Возраст, годы / Age, years	Количество сохраненных лет жизни / Number of years saved			
	мужчины / men		женщины / women	
	2015	2018	2015	2018
18–44	0	0	0	0
45–49	7,76	17,01	0	0
50–54	0	6,46	10,13	21,17
55–59	4,85	4,41	–	–
Vсего / Total	12,61	27,88	10,13	21,17

У пациентов ЭАВ за анализируемый период показатель «сохраненные годы жизни» повысился с 25,04 до 63,80 года. Увеличение количества сохраненных лет жизни (на 30,72 года) отмечено преимущественно у женщин — с 21,83 года в 2015 г. до 52,55 года в 2018 г. У мужчин в целом прирост числа сохраненных лет жизни с 2015 по 2018 г. составил 8,04 года, вместе с тем этот показатель у мужчин увеличился только в группе 60–64 года без динамики в остальных возрастных группах (табл. 2).

На третьем этапе анализа экономической эффективности диспансеризации вычислены затраты на сохраненные годы жизни у лиц в ТВ и ЭАВ с учетом прямых затрат на диспансеризацию.

При расчете затрат на проведение первого этапа диспансеризации установлено, что на одного пациента в 2015 г. потрачено 706 руб 72 коп, в 2018 г. — 743 руб 45 коп. Таким образом, затраты на проведение 1-го этапа диспансеризации из расчета на одного пациента с 2015 по 2018 г. возросли на 36 руб 73 коп. (5,2%).

При расчете стоимости сохраненного года жизни за период 2015–2018 гг. выявлено снижение показателя на 50,65%, что обусловлено ростом количества сохраненных лет жизни и свидетельствует об эффективности проводимой диспансеризации. Тенденция к уменьшению стоимости сохраненного года жизни наблюдалась у лиц в ТВ и в ЭАВ (табл. 3).

Таблица 2 / Table 2

**Количество сохраненных лет жизни в экономически активном возрасте за 2015–2018 гг.**

Number of years saved in 2015–2018 for people of an economically active age

Возраст, годы / Age, years	Количество сохраненных лет жизни / Number of years saved			
	мужчины / men		женщины / women	
	2015	2018	2015	2018
55–59	–	–	0	17,07
60–64	3,21	11,25	6,03	12,97
65–69	0	0	11,94	17,74
70–74	0	0	3,86	4,77
Всего / Total	3,21	11,25	21,83	52,55

Таблица 3 / Table 3

**Стоимость сохраненного года жизни за период 2015–2018 гг., руб/год**

Cost of a year of life saved in 2015–2018, rubles/year

Категории / Category	Стоимость сохраненного года жизни / Cost of a year of life saved	
	2015	2018
Трудоспособный возраст / Working age	76 483,64	41 333,09
Экономически активный возраст / Economically active age	69 458,38	31 777,24
Все возрастные группы / Total	36 400,96	17 965,33

На четвертом этапе анализа экономической эффективности высчитаны затраты на сохраненные годы жизни у пациентов из IIIа группы здоровья с учетом прямых затрат на диспансеризацию и ДН. Анализ стоимости лечения пациентов с ССЗ из IIIа группы здоровья показал, что в 2015 г. было потрачено 787 727 руб 71 коп., в 2018 году — 1 429 611 руб. За период с 2015 по 2018 г. расходы на лечение пациентов с ХНИЗ из IIIа группы здоровья выросли на 44,89%, на лечение пациентов с ССЗ — на 81,48, что согласуется с увеличением числа пациентов на 35,91% в 2018 г.

При расчете полной стоимости сохраненного года жизни с учетом прямых затрат на проведение диспансеризации и ДН пациентов с ССЗ IIIа группы здоровья за 2015–2018 гг. выявлено уменьшение анализируемого показателя на 42,1% (на 22 253 руб 95 коп.) (табл. 4), что обусловлено ростом количества сохраненных лет жизни и числа пациентов в IIIа группе здоровья. Тенденция к снижению стоимости сохраненного года жизни обнаружена у лиц в ТВ и в ЭАВ. Таким образом, несмотря на рост расходов на диспансеризацию и ДН в 2018 г., наблюдается выраженное уменьшение стоимости сохраненного года жизни, что свидетельствует о повышении эффективности проводимых мероприятий.

На пятом этапе анализа экономической эффективности сопоставлены полные затраты на сохраненные годы жизни у пациентов из IIIа группы здоровья (с учетом прямых затрат на диспансеризацию и ДН пациентов с ССЗ) со среднедушевым доходом населения г. Краснодар за 2015–2018 гг. Установлено, что полная стоимость сохраненного года жизни у пациентов с ССЗ из IIIа группы здоровья уменьшилась одновременно с ростом среднедушевого дохода населения на 44,7% (с 31 440 до 45 499 руб) за период 2015–2018 гг. Выявленные закономерности свидетельствуют о росте экономической эффективности диспансеризации и ДН пациентов амбулаторно-поликлинического отделения ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» г. Краснодар.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение диспансеризации прикрепленного населения и диспансерного наблюдения (ДН) лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) из IIIа группы здоровья на уровне амбулаторно-поликлинического отделения дало явный экономический эффект. На фоне роста среднедушевого дохода населения г. Краснодар за 2015–2018 гг. на 44,7% [8]

Таблица 4 / Table 4

**Полная стоимость сохраненного года жизни за 2015–2018 гг. у пациентов IIIа группы здоровья, руб/год**

Total cost of a year of life saved in 2015–2018 for health group IIIa patients, rubles/year

Категории / Category	Стоимость сохраненного года жизни / Cost of a year of life saved	
	2015	2018
Трудоспособный возраст / Working age	110 684,50	70 479,10
Экономически активный возраст / Economically active age	100 517,80	54 184,94
Все возрастные группы / Total	52 887,52	30 633,57

отмечается уменьшение стоимости сохраненного года жизни на 50,65%, а также снижение на 42,1% полной стоимости сохраненного года жизни с учетом затрат на ДН и лечение.

Выявленное уменьшение стоимости сохраненного года жизни обусловлено как ростом количества сохраненных лет жизни, так и увеличением числа пациентов в IIIa группе здоровья [9].

Несмотря на рост расходов на проведение диспансеризации и ДН, за период 2015–2018 гг. наблюдалось выраженное уменьшение стоимости сохраненного года жизни, что свидетельствует о росте эффективности проводимых профилактических мероприятий на основе алгоритмов, учитывающих пол и целевой возраст пациентов, а также частоту выявления факторов риска ССЗ и структуру их ассоциаций [10].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(1): 4–9. [Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018; 17(1): 4–9. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(4): 4–12. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A. et al. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006–2016. *Preventive Medicine*. 2018; 21(4): 4–12 (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20182144
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(1): 4–10. [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Preventive Medicine*. 2018; 21(1): 4–10. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20182114-10
4. Strong K., Wald N., Miller A. et al. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J. Med. Screen.* 2005; 12(1): 12–19. DOI: 10.1258/0969141053279086
5. Концевая А.В., Калинина А.М., Бойцов С.А. и др. Социально-экономическая эффективность диспансеризации 2013 года в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(3): 4–10. [Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Boytsov S.A. et al. Socio-economic effectiveness of health screening activity in 2013 in Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(3): 4–10. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-3-4-10
6. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е. и др. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7(2): 158–66. [Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E. et al. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011; 7(2): 158–66. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166
7. Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г. и др.; Бойцов С.А., ред. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. *Методическое пособие*. М.; 2015. 96 с. [Kalinina A.M., Shalnova S.A., Gambaryan M.G. et al.; Boytsov S.A., ed. Epidemiological methods for identifying the main chronic non-communicable diseases and risk factors in mass population surveys. *Methodological guide*. М.; 2015. 96 p. (in Russian)]
8. Курнякова Т.А., Богославская Л.В., Бутко М.В. и др., ред. Краснодарский край в цифрах. 2018: статистический сборник. Краснодар: Краснодарстат; 2019. 302 с. [Kurnyakova T.A., Bogoslavskaya L.V., Butko M.V. et al., eds. *Krasnodar territory in numbers*. 2018: Statistical digest. Krasnodar: Krasnodarstat; 2019. 302 p. (in Russian)]
9. Концевая А.В., Калинина А.М., Белоносова С.В. и др. Экономическая эффективность реализации программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в организованном коллективе сотрудников технического научно-исследовательского института. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6(4): 469–73. [Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Belonosova S.V. et al. Economic efficiency of the implementation of the program of cardiovascular diseases multifactorial prevention in the organized collective of technical research institute. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6(4): 469–73. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-469-473
10. Лопатина А.Л., Шаршакова Т.М. Алгоритм скрининга и мониторинга БСК среди целевых групп высокого кардиоваскулярного риска как путь снижения преждевременной смертности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011; 3(29): 137–40. [Lopatina A.L., Sharshakova T.M. Algorithm for screening and monitoring of blood circulation diseases among target groups of high cardiovascular risk as a way to decrease the untimely death rate. *Health and Environmental Issues*. 2011; 3(29): 137–40. (in Russian)] 

Поступила / Received: 23.11.2020

Принята к публикации / Accepted: 17.12.2020



# Клопидогрел: оригинальный препарат или дженерик?

А.В. Андреева<sup>1</sup>, Е.В. Филиппов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, г. Рязань

<sup>2</sup> ФБГОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Рязань

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** провести анализ исследований, посвященных оценке терапевтической эквивалентности оригинального клопидогрела и его воспроизведенных препаратов.

**Основные положения.** В большинстве работ при оценке терапевтической эквивалентности (влияния на агрегационную способность тромбоцитов и на риск развития инфаркта миокарда) оригинального и воспроизведенных клопидогрелов доказана их взаимозаменяемость. Однако в основном данные получены в небольших наблюдательных исследованиях, поэтому к их результатам стоит относиться с осторожностью.

**Заключение.** Для окончательного подтверждения терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенных клопидогрелов необходимо проведение более крупных клинических исследований.

**Ключевые слова:** клопидогрел, оригинальный препарат, дженерик, терапевтическая эквивалентность.

**Вклад авторов:** Андреева А.В. — сбор и обработка материалов, написание текста статьи; Филиппов Е.В. — создание концепции обзора, редактирование и утверждение текста статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Андреева А.В., Филиппов Е.В. Клопидогрел: оригинальный препарат или дженерик? Доктор.Ру. 2020; 19(11): 17–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-17-21

## Clopidogrel: An Original Drug or a Generic?

A.V. Andreeva<sup>1</sup>, E.V. Filippov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Cardiology Dispensary; 96 Stroykova Str., Ryazan, Russian Federation 390026

<sup>2</sup> Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, Russian Federation 390026

## ABSTRACT

**Objective:** To analyse studies assessing the therapeutic equivalence of the original Clopidogrel and its generics.

**Key Points.** Most studies assessing the therapeutic equivalence (impact on the platelets aggregation and the risk of myocardial infarction) of the original Clopidogrel and its generics demonstrated their interchangeability. Still, most of the results were generated in small observational studies, therefore they are not reliable enough.

**Conclusion.** For the final confirmation of the therapeutic equivalence of the Clopidogrel and its generics, larger studies are required.

**Keywords:** Clopidogrel, original drug, generic, therapeutic equivalence.

**Contributions:** Andreeva, A.V. — collection and processing of materials, manuscript preparation; Filippov, E.V. — concept, article editing, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Andreeva A.V., Filippov E.V. Clopidogrel: An Original Drug or a Generic? Doctor.Ru. 2020; 19(11): 17–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-17-21

Клопидогрел является представителем второго поколения ингибиторов аденозиндифосфата (АДФ) рецепторов тромбоцитов (P2Y<sub>12</sub>) и одним из наиболее часто назначаемых антиагрегантов в настоящее время. В крупных клинических многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях он доказал свою эффективность в снижении риска развития повторных ишемических событий при ишемическом инсульте, первичном инфаркте миокарда

и периферическом атеросклерозе артерий [1], а также в уменьшении риска осложнений (повторного инфаркта или инсульта) и смерти при назначении в комбинации с ацетилсалициловой кислотой при инфаркте миокарда [2, 3].

По данным на 15 июня 2020 года, в Российской Федерации зарегистрированы 32 торговых наименования клопидогрела: 1 оригинальный (референтный) препарат и 31 воспроизведенный препарат (дженерик)<sup>1</sup>.

Андреева Анна Викторовна — врач-кардиолог ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер». 390026, Россия, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96. eLIBRARY.RU SPIN: 6809-4395. <https://orcid.org/0000-0002-2941-9679>. E-mail: andreeva\_anna76@mail.ru

Филиппов Евгений Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 2809-2781. <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>. E-mail: dr.philippov@gmail.com

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Клопидогрел. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=Клопидогрел&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=0&order=RegDate&orderType=desc&RegType=1&pageSize=10&pageNum=1> (дата обращения — 15.06.2020).



Согласно Российскому Федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ и Федеральным законам от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ и от 27.12.2019 г. № 475-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”», под оригинальным лекарственным препаратом подразумевают препарат с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован в Российской Федерации или в иностранных государствах на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность (п. 10.1 в редакции Федерального закона от 27.12.2019 г. № 475-ФЗ).

Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) — это препарат для медицинского применения, который имеет эквивалентный референтному лекарственному препарату качественный и количественный состав действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме, либо лекарственный препарат для ветеринарного применения, который имеет тот же, что и референтный, качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме; их биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями (п. 12 в редакции Федерального закона от 27.12.2019 г. № 475-ФЗ).

При этом оригинальный лекарственный препарат и дженерики могут быть взаимозаменяемы (п. 12.3 введен Федеральным законом от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ). Принципиальным моментом является то, что для регистрации дженериков необходимо подтвердить только биоэквивалентность (достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения), а терапевтическая эквивалентность (достижение клинически сопоставимых показателей эффективности и безопасности) необязательна [4].

В то же время два дженерика не обязательно должны быть биоэквивалентны друг другу. При переходе с одного дженерика на другой может появиться так называемый дженерический shift or drift, означающий, что дженерики, которые биоэквивалентны оригинальному препарату, не биоэквивалентны друг другу, что может привести к снижению терапевтической эффективности и/или увеличению частоты побочных эффектов [5].

На данный момент прямые сравнения биоэквивалентности воспроизведенных клопидогрелов не проводились. Однако был выполнен не прямой математический анализ, который показал, что Agregex (Actavis), Clopidogrel Teva (Teva), Perclod (Pharmathen) и Zyllt (KRKA) биоэквивалентны друг другу [6].

Клопидогрел является пролекарством и требует комплексной метаболической активации в печени. Карбоксилэстеразы гепатоцитов могут превращать до 85% абсорбированного препарата в карбоновую кислоту клопидогрела. Это основной метаболит клопидогрела, циркулирующий в крови и не обладающий фармакологической активностью. Только 15% всосавшейся дозы клопидогрела превращается изоферментами цитохрома P450 (CYP) вначале в 2-оксо-клопидогрел (CYP 2C19, CYP 1A2, CYP 2B6) и далее в фармакологически активный тиоловый метаболит (CYP 2C19, CYP 2C9, CYP 2B6, CYP 3A) [7]. Более того, клопидогрел является субстратом белка-транспортера P-гликопротеина (ABCB1-белка), препятствующего его всасыванию в тонком кишечнике [8].

Активность изоферментов CYP и P-гликопротеина может существенно варьировать вследствие воздействия лекарственных препаратов, применяемых совместно с клопидогрелом, а также в результате однонуклеотидных замен в генах, кодирующих данные белки [8, 9].

С учетом вышесказанного и того, что биоэквивалентность оригинального клопидогрела и его дженериков оценивалась по основному действующему веществу [10], а не по активному метаболиту, особую актуальность приобретает исследование терапевтической эквивалентности данного вещества.

### ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО КЛОПИДОГРЕЛА И ЕГО ДЖЕНЕРИКОВ

В настоящее время выполнен ряд исследований, посвященных изучению фармакотерапевтической эквивалентности оригинального клопидогрела и его дженериков. В некоторых из них анализировалось влияние клопидогрела на агрегационную способность тромбоцитов, в других же оценивалось воздействие препарата на риск развития инфаркта миокарда.

В популяционном обсервационном исследовании у пациентов с ОКС старше 65 лет сравнивалось влияние оригинального клопидогрела и дженериков на риск инфаркта миокарда и рецидива ОКС в течение 1 года наблюдения. Всего в исследование включены 24 530 больных с ОКС, из них 12 643 получали оригинальный клопидогрел, а 11 887 — дженерики. Средний возраст пациентов — 77 лет, 57% составили мужчины, у 21% зафиксирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Через год у 17,6% участников на фоне приема оригинального клопидогрела и у 17,9% пациентов, которым назначали дженерики клопидогрела, наблюдались оцениваемые исходы (отношение рисков (OR) = 1,02; 95%-ный ДИ: 0,96–1,08; p = 0,005). Никаких существенных различий между показателями смертности, частоты рецидивов ОКС, развития инсульта, транзиторной ишемической атаки или кровотечений не было [11].

В другом проспективном одноцентровом открытом исследовании у пациентов с ОКС оценивалась эффективность оригинального и воспроизведенных препаратов клопидогрела. В исследование вошли 95 пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которые планировали пройти коронарографию. Больных наблюдали в течение 1 месяца, они были рандомизированы на группу оригинального препарата и группу дженерика. Завершили исследование 90 человек (62 мужчины, 28 женщин, средний возраст — 58 лет).

Смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация, тромбоз стента, тромбозис при инфаркте миокарда и кровотечения во время пребывания в стационаре или в течение 1 месяца наблюдения у участников обеих групп не зарегистрированы [12].

В одноцентровом проспективном исследовании оценивалась частота возникновения острого и подострого тромбоза стента в начальный период применения дженерического клопидогрела (80 дней). В качестве контроля использовались данные по назначению оригинального клопидогрела при таких же коронарных вмешательствах за 3 предыдущих года до начала исследования.

Во время назначения дженериков клопидогрела выполнены 1054 чрезкожных коронарных вмешательства, из них в 4 (0,38%) случаях в течение 30 суток наблюдался тромбоз стента. Для сравнения: выявлены 2 случая (из 1114)

30-дневного тромбоза стента в течение 80 дней, непосредственно предшествовавших использованию дженерика клопидогрела, а за 3 года, предшествовавших исследованию, тромбоз стента в течение 30 суток наблюдался у 0,14% больных (20 из 14 432), то есть в 2,7 раза реже, чем при применении дженериков ( $p = 0,076$ ).

Исключение из анализа лиц с тромбозом стента (некомплаентность, выраженный тромбоцитоз) в течение 3 лет приводило к увеличению различий до 3,2 раза ( $p = 0,05$ ). В то же время алгоритм прогнозирования тромбоза стента не показал различия в вероятности наступления события у пациентов, получавших оригинальный или воспроизведенный препарат [13].

У 30 больных со стабильной стенокардией, подвергшихся плановому чрезкожному коронарному вмешательству, изучалась эффективность еще одного дженерика клопидогрела. В ходе исследования установлено, что дженерический клопидогрел обладал клинической эффективностью, выражающейся в отсутствии ранних тромбозов стентов и рецидивов стенокардии в течение первого месяца лечения. Показано статистически значимое снижение агрегации тромбоцитов при дозе АДФ 1,25 мкг/мл у 87,33% больных. Побочных явлений терапии, геморрагических осложнений во время лечения не было [14].

В исследовании Y.M. Park и соавт. оценивалась сравнительная эффективность оригинального клопидогрела и его дженерика у пациентов с ИБС и имплантированным стентом с лекарственным покрытием. В период с июля 2006 года по февраль 2009 года в исследование включили 428 человек, которым были имплантированы стенты для лечения ИБС и которые находились больше года под врачебным наблюдением. Пациенты были разделены на группу оригинального клопидогрела ( $n = 217$ ) и группу дженерика ( $n = 211$ ).

Частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в течение одного года наблюдения составила 9% (2 случая смерти, 4 инфаркта миокарда, 2 инсульта и 11 реваскуляризации сосудов-мишеней) в группе дженерика против 7,4% (4 смерти, 1 инфаркт миокарда, 2 инсульта и 9 реваскуляризации) в группе оригинального клопидогрела ( $p = 0,66$ ). Частота тромбоза стента за весь период наблюдения в группе дженерика составила 0,5%, в группе оригинального препарата его не было вовсе ( $p = 0,49$ ) [15].

В другом исследовании анализировалось влияние оригинального и воспроизведенного клопидогрела на агрегацию тромбоцитов и на развитие сердечно-сосудистых осложнений. В нем участвовали 250 больных (50,4% с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, 41,2% с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и 8,4% с мультифокальным атеросклерозом). Их рандомизировали на две группы: оригинального препарата ( $n = 184$ ) и дженерика ( $n = 66$ ). За пациентами наблюдали в течение года.

Показано, что у больных, принимавших оригинальный клопидогрел, сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) возникали значимо реже (8%), чем у пациентов, получавших дженерик (15%,  $p < 0,05$ ). При этом агрегационная активность тромбоцитов в группах значимо не различалась [16].

В метаанализе исследований, выполненных до мая 2012 года, анализировались эффективность и безопасность оригинального препарата и его дженериков. Всего в анализ вошли три исследования, включавшие 760 пациентов: два рандомизированных контролируемых и одно когортное. ОР для основных сердечно-сосудистых событий составило 1,01 (95%-ный ДИ: 0,67–1,52). Частота нежелательных

явлений была одинаковой при применении оригинального препарата и дженериков (ОР = 0,85; 95%-ный ДИ: 0,49–1,48). Риск смерти, кровотечения и прекращения приема лекарств в группах также не различался [17].

В открытом проспективном когортном исследовании оценивалась остаточная агрегация тромбоцитов после перехода от воспроизведенного клопидогрела на оригинальный у пациентов мужского пола после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В исследование вошли 33 пациента. Все они получали двойную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут) и одним из шести препаратов клопидогрела (Thrombonet, Clopidogrel-P, Noklot, Zilt, Pharmagrel, Reodar) в суточной дозе 75 мг. Через 2 недели все пациенты были переведены на оригинальный клопидогрел. Агрегацию тромбоцитов, вызванную адреналином и АДФ, оценивали дважды: на 14-й день (до смены) и на 21-й день (после 1 недели терапии оригинальным препаратом).

В ходе исследования показано, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов не различалась при приеме разных препаратов клопидогрела. Напротив, остаточная агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в концентрации 5 мкМ, после приема оригинального клопидогрела отличалась от таковой после использования дженериков на 14% ( $28,0 \pm 2,5\%$  против  $23,9 \pm 2,1\%$ ;  $p = 0,03$ ). Когда в качестве агониста использовали 20 мкМ АДФ, разница была меньше ( $36,2 \pm 2,9\%$  против  $34,6 \pm 2,8\%$ ), но все еще значимая ( $p = 0,04$ ), в пользу оригинального препарата [18].

В аналогичном исследовании оценивалась агрегация тромбоцитов у 20 пациентов, получавших оригинальный клопидогрел, а затем они переводились на терапию воспроизведенным препаратом. Реакционную способность тромбоцитов определяли исходно и через 30 дней после переключения, используя обычную агрегометрию и анализ VerifyNow P2Y<sub>12</sub>. Максимальная до и после смены терапии и поздняя агрегация тромбоцитов при стимуляции 5 мкМ АДФ не различалась. Аналогично агрегация тромбоцитов, вызванная АДФ в концентрации 20 мкМ, у пациентов, получавших терапию дженериком, была сопоставима с таковой у больных, принимавших оригинальный препарат [19].

В параллельном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивались эффективность и безопасность оригинального клопидогрела и еще одного дженерика у пациентов с ИБС, у которых планировалось выполнение коронарографии. В исследование включены 49 больных: 24 получали оригинальный клопидогрел, а 25 — дженерик в дозе 600 мг. Агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкМ и 20 мкМ АДФ, измеряли с помощью светопропускной агрегометрии в начале исследования и через 6 часов после приема 600 мг клопидогрела.

Не найдены статистически значимые различия в снижении агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозином в дозах 5 и 20 мкМ, между исследуемыми группами. Паховая гематома обнаружена в одном случае (4,2%) в группе оригинального препарата [20].

При анализе частоты неблагоприятных (нежелательных) реакций после приема оригинального клопидогрела и его дженериков, по данным US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, получены следующие результаты. Среди общих нежелательных явлений ( $n = 9\ 466\ 679$ ) с приемом оригинального клопидогрела связаны 88 863, а с приемом дженериков — 36 559. При этом 18 328 нежелательных явлений ассоциировались с оригинальным клопидогрелом и лишь 3 987 — с дженериками.

На фоне приема дженериков отмечалось снижение смертности пациентов по сравнению с таковой при приеме оригинального препарата (ОР = 0,38; 95%-ный ДИ: 0,32–0,43;  $p < 0,0001$  за все время наблюдения и ОР = 0,40, 95%-ный ДИ: 0,37–0,45;  $p < 0,004$  за 2010–2017 годы). Напротив, сердечные (ОР = 1,12; 95%-ный ДИ: 1,0–1,25;  $p < 0,06$ ), геморагические (ОР = 1,45; 95%-ный ДИ: 1,33–1,57,  $p < 0,0001$ ) и кожные (ОР = 1,20; 95%-ный ДИ: 1,00–1,44;  $p < 0,05$ ) нежелательные явления чаще развивались на фоне назначения дженериков. Тромботические/эмболические осложнения регистрировались с одинаковой частотой.

Авторы связывают бóльшую смертность на фоне приема оригинального клопидогрела с тем, что производители дженериков неохотно сообщали о летальных случаях [21].

### СРАВНЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ СОЛЕЙ КЛОПИДОГРЕЛА

Клопидогрел по своей химической структуре представляет собой нестабильное основание из-за лабильного протона в хиральном центре, подверженное рацемизации и гидролизу группы метилового эфира. Кроме того, клопидогрел имеет низкую растворимость в воде, и его трудно очистить, поскольку он не образует твердую кристаллическую фазу [22]. Для улучшения физико-химических свойств клопидогрела были приготовлены его различные соли, такие как гидросульфат, бесилат, гидрохлорид, резинат и нападизилат.

Конкретный состав соли клопидогрела может влиять на степень его абсорбции, распределения и выведения из организма, следовательно, он определяет фармакокинетические свойства препарата и его фармакодинамическую активность. Таким образом, изменение состава соли клопидогрела может потенциально изменить его физико-химические свойства и повлиять на клиническую эффективность и безопасность [23].

Оригинальный клопидогрел представляет собой гидросульфат. Он находится в кристаллической форме и обладает улучшенной растворимостью по сравнению с основанием клопидогрела [24]. На данный момент в Российской Федерации все зарегистрированные дженерики клопидогрела являются клопидогрелом гидросульфатом. Однако в других странах разрабатываются и другие соли, проводятся исследования их фармакотерапевтической эквивалентности оригинальному клопидогрелу гидросульфату.

В проспективном двухэтапном многоцентровом открытом клиническом исследовании сравнивались эффективность и безопасность клопидогрела бесилата и клопидогрела гидросульфата (оригинальный клопидогрел). Скрининг прошли 1864 пациента, из них 1800 рандомизировали в группу клопидогрела гидросульфата и группу клопидогрела бесилата. В анализ включили 1557 больных. Первичная конечная точка эффективности была составной и включала инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сосудистых причин, а за первичную конечную точку безопасности принималась частота кровотечений.

Через 12 месяцев наблюдения не выявлены различия между клопидогрелом бесилатом ( $n = 759$ ) и клопидогрелом гидросульфатом ( $n = 798$ ) в первичных конечных точках эффективности и безопасности (ОШ = 0,70; 95%-ный ДИ: 0,41–1,21 и ОШ = 0,81; 95%-ный ДИ: 0,51–1,29 соответственно). Анализ эффективности и безопасности в подгруппах, которые были определены в соответствии с квалификационным диагнозом, также не показал значимые различия [25].

В другом исследовании сравнивалось антитромбоцитарное действие клопидогрела бесилата и клопидогрела

гидросульфата у пациентов со стабильной ИБС. Больные со стабильным заболеванием коронарной артерии ( $n = 101$ ) (стеноз поражения коронарных артерий, определяемый ангиографически, 30–70%) рандомизированы в группу клопидогрела гидросульфата ( $n = 50$ ) и группу клопидогрела бесилата ( $n = 51$ ). После рандомизации была назначена нагрузочная доза препарата 600 мг, а мониторинг антиагрегантного эффекта проводился через 12–14 ч с помощью теста VerifyNow. В ходе исследования не обнаружены различия в антитромбоцитарном ответе между группами [26].

В исследовании M. Oberhänsli и соавт. сравнивалась терапевтическая эффективность разных солей клопидогрела: клопидогрела бисульфата, клопидогрела гидрохлорида, клопидогрела бесилата и прасугрела. Пациенты с ИБС после имплантации стентов в случайной последовательности получали тестируемые вещества. Функцию тромбоцитов оценивали с помощью анализатора после начальной нагрузки (600 мг) и на 10-й день после каждого периода лечения. В исследование вошли 60 пациентов (средний возраст —  $69 \pm 10$  лет; 50 мужчин).

Разные соли клопидогрела вызывали аналогичное ингибирование реактивности тромбоцитов, а прасугрел обеспечивал лучшее подавление функции тромбоцитов ( $10 \pm 11$  Ед против  $31 \pm 25$  Ед для бисульфата клопидогрела,  $p < 0,001$ ) [27].

В ходе многоцентрового проспективного открытого рандомизированного исследования сравнивали антиагрегантную эффективность и переносимость дженерического препарата клопидогрела Нападизилата (соль 2-нафталинсульфоновой кислоты) и оригинального клопидогрела. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 20 до 85 лет, перенесшие чрезкожное коронарное вмешательство с имплантацией стента с лекарственным покрытием в течение более 3 месяцев до начала исследования. Пациенты были рандомизированы на группу оригинального клопидогрела ( $n = 56$ ) и группу дженерика ( $n = 59$ ). Все больные одновременно дополнительно получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут. Антиагрегантная активность изучена с использованием теста VerifyNow.

В ходе исследования не получены статистически значимые различия в антиагрегантной активности оригинального и воспроизведенного клопидогрела, а также в частоте случаев смерти, госпитализации по поводу повторного инфаркта миокарда и серьезных неблагоприятных событий [28].

В другом исследовании 86 пациентов с ОКС в анамнезе через месяц после обострения были рандомизированы на две группы для продолжения приема клопидогрела гидросульфата (оригинальный препарат) ( $n = 41$ ) или для перехода на клопидогрела бесилат в дозе 75 мг/сут ( $n = 45$ ). До рандомизации и через 6 месяцев после лечения у пациентов определяли агрегацию тромбоцитов, фосфорилирование сосудорасширяющего фосфопротеина, экспрессию Р-селектина и конъюгаты тромбоцитов с лейкоцитами. Никакой разницы ни в одном из изученных параметров тромбоцитов в группах не наблюдалось ни до рандомизации, ни после 6 месяцев лечения [29].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве исследований при оценке терапевтической эквивалентности (влияния на агрегационную способность тромбоцитов и на риск развития инфаркта миокарда) оригинального и воспроизведенных клопидогрелов доказана их взаимозаменяемость. Однако стоит обратить внимание, что в ряде случаев данные получены в небольших наблюдательных исследованиях, поэтому к их результатам

стоит относиться с осторожностью. Для окончательного подтверждения терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенных клопидогрелов необходимо проведение более крупных клинических исследований.

оригинального и воспроизведенных клопидогрелов необходимо проведение более крупных клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gent M., Beaumont D., Blanchard J. et al. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
- Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Effects of pretreatment with Clopidogrel and Aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE Study. *Lancet*. 2001; 358(9281): 527–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05701-4
- Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Eng. J. Med.* 2005; 352(12): 1179–89. DOI: 10.1056/NEJMoa050522
- Щулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы. *Наука молодых (Eruditio juvenum)*. 2016; 2: 30–5. [Shulkin A.V., Popova N.M., Chernykh I.V. The original and generic drugs: current state of the problem. *Science of the Young (Eruditio juvenum)*. 2016; 2: 30–5. (in Russian)]
- Anderson S., Hauck W.W. The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 34(9): 369–74.
- Pejić Z., Vučićević K., García-Arieta A. et al. Adjusted indirect comparisons to assess bio-equivalence between generic Clopidogrel products in Serbia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 85(9): 2059–65. DOI: 10.1111/bcp.13997
- Farid N.A., Kurihara A., Wrighton S.A. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 50(2): 126–42. DOI: 10.1177/0091270009343005
- Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-P в рациональной фармакотерапии в кардиологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9(6): 701–7. [Shulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(6): 701–7. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-6-701-707
- Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. и др. Метаболизм лекарственных средств. *Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 304 с. [Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A. et al. *Drugs metabolism. Science behind personalized medicine: manual for medical professionals*. М.: GEOTAR-Media; 2008. 304 p. (in Russian)]
- Di Girolamo G., Czerniuk P., Bertuola R. et al. Bioequivalence of two tablet formulations of Clopidogrel in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study. *Clinical Therapeutics*. 2010; 32(1): 161–70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.01.010
- Ko D.T., Krumholz H.M., Tu J.V. et al. Clinical outcomes of Plavix and generic Clopidogrel for patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018; 11(3): e004194. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004194
- Seo K.-W., Tahk S.-J., Yang H.-M. et al. Point-of-care measurements of platelet inhibition after Clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome: comparison of generic and branded clopidogrel bisulfate. *Clin. Ther.* 2014; 36(11): 1588–94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.07.018
- Kovacic J.C., Mehran R., Sweeny J. et al. Clustering of acute and subacute stent thrombosis related to the introduction of generic Clopidogrel. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014; 19(2): 201–8. DOI: 10.1177/1074248413510605
- Лоенко В.Б., Сорокина Е.А., Файль И.Л. и др. Оценка клинической и антиагрегационной эффективности генерического клопидогрела «Эгитромб» в рентгенохирургической практике. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 19(1): 19–23. [Loenko V.B., Sorokina E.A.,
- Fail I.L. et al. Assessment of clinical and antiaggregation efficacy of generic clopidogrel Egithromb in roentgenosurgical practice. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013; 19(1): 19–23. (in Russian)]
- Park Y.M., Ahn T., Lee K. et al. A comparison of two brands of clopidogrel in patients with drug-eluting stent implantation. *Korean Circ. J.* 2012; 42(7): 458–63. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.7.458
- Меситская Д.Ф., Никитина Ю.М., Ломакин О.В. и др. Влияние на прогноз оригинального и генерического клопидогрела в зависимости от различных полиморфизмов генов. *Терапевтический архив*. 2014; 86(9): 77–82. [Mesitskaia D.F., Nikitina Yu.M., Lomakin O.V. et al. Effect of original and generic clopidogrel on prognosis in relation to different gene polymorphisms. *Therapeutic Archive*. 2014; 86(9): 77–82. (in Russian)]
- Caldeira D., Fernandes R.M., Costa J. et al. Branded versus generic Clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013; 61(4): 277–82. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31827e5c60
- Syvolap V.V., Franskavichene L.V., Golukhova E.Z. et al. Switching from generic to brand Clopidogrel in male patients after ST-elevated myocardial infarction. *Cardiology*. 2014; 129(2): 103–5. DOI: 10.1159/000365140
- Jeong Y.H., Koh J.S., Kang M.K. et al. The impact of generic clopidogrel bisulfate on platelet inhibition in patients with coronary artery stents: results of the ACCEL-GENERIC study. *Korean J. Intern. Med.* 2010; 25(2): 154–61. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.2.154
- Srimahachota S., Rojnuckarin P., Udayachalerm W. et al. Comparison of original and generic clopidogrel 600 mg loading dose in the patients who planned undergoing coronary angiography. *J. Med. Assoc. Thai.* 2012; 95(12): 1495–500.
- Serebruany V.L., Hall T.S., Atar D. et al. Mortality and adverse events with brand and generic clopidogrel in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2019; 5(4): 210–15. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy035
- Zupančič V., Smrkolj M., Benkič P. et al. Preformulation investigation of some clopidogrel addition salts. *Acta Chim. Slov.* 2010; 57(2): 376–85.
- Davies G. Changing the salt, changing the drug. *Pharm. J.* 2001; 266(7138): 322–3.
- Di Girolamo G., Czerniuk P., Bertuola R. et al. Bioequivalence of two tablet formulations of clopidogrel in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized-sequence, open-label crossover study. *Clin. Ther.* 2010; 32(1): 161–70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.01.010
- Ntalas I.V., Kalantzi K.I., Tsoumani M.E. et al. Salts of clopidogrel: investigation to ensure clinical equivalence: a 12-month randomized clinical trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016; 21(6): 516–25. DOI: 10.1177/1074248416644343
- Hamilos M., Saloustris I., Skalidis E. et al. Comparison of the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogenosulfate and clopidogrel besylate in patients with stable coronary artery disease. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2015; 40(3): 288–93. DOI: 10.1007/s11239-015-1173-y
- Oberhänsli M., Lehner C., Puricel S. et al. A randomized comparison of platelet reactivity in patients after treatment with various commercial clopidogrel preparations: the CLO-CLO trial. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012; 105(11): 587–92. DOI: 10.1016/j.acvd.2012.06.001
- Kim S.H., Sung J.H., Shin J. et al. Assessment of the efficacy and tolerability of clopidogrel Napadisilate in Korean patients with coronary stenting: a multicenter, prospective, open-label, randomized trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015; 31(3): 449–57. DOI: 10.1185/03007995.2015.1006726
- Tsoumani M.E., Kalantzi K.I., Dimitriou A.A. et al. Antiplatelet efficacy of long-term treatment with clopidogrel besylate in patients with a history of acute coronary syndrome: comparison with clopidogrel hydrogen sulfate. *Angiology*. 2012; 63(7): 547–51. DOI: 10.1177/0003319711427697

Поступила / Received: 08.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.11.2020



# Актуальные аспекты клиники и диагностики бронхиальной астмы

Н.И. Московцева, М.К. Дмитриева, Н.П. Малеева

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Оренбург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать гендерный и возрастной состав, особенности клиники и функциональной диагностики у больных бронхиальной астмой (БА), находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении; изучить динамику клинических проявлений и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) за период с поступления в стационар до выписки после проведенной адекватной терапии, соответствовавшей тяжести заболевания.

**Дизайн:** одномоментное исследование типа «случай — контроль».

**Материалы и методы.** Проведен анализ структуры заболеваний у больных БА, госпитализированных в пульмонологическое отделение Оренбургской областной клинической больницы № 2 в 2016–2018 гг. В репрезентативной выборке из 200 историй болезни изучены возраст, гендерная принадлежность, симптомы, тяжесть заболевания, показатели ФВД у пациентов с БА при госпитализации и выписке из стационара.

**Результаты.** БА занимала 1-е место в структуре пульмонологической заболеваемости и чаще регистрировалась у пациентов в возрасте 30–49 лет. Мужчин с БА было на 14,0% больше, чем женщин, и заболевание у мужчин протекало тяжелее. При соблюдении протокола лечения Глобальной инициативы по астме (GINA) отмечалась положительная динамика как клинических показателей, так и ФВД.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют оптимизировать реабилитационную терапию у больных БА в Оренбургском регионе.  
*Ключевые слова:* бронхиальная астма, госпитализированные заболевания, клиника, функциональная диагностика.

**Вклад авторов:** Московцева Н.И. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Дмитриева М.К. — статистическая обработка данных, описание обследования и лечения пациентов; Малеева Н.П. — статистическая обработка и анализ материала, интерпретация данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Московцева Н.И., Дмитриева М.К., Малеева Н.П. Актуальные аспекты клиники и диагностики бронхиальной астмы. Доктор.Ру. 2020; 22–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-22-26



# Actual Aspects of the Clinical Presentation and Diagnosis of Bronchial Asthma

N.I. Moskovtseva, M.K. Dmitrieva, N.P. Maleeva

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460014

## ABSTRACT

**Study Objective:** To analyse gender and age composition, clinical presentation and functional diagnosis in patients with bronchial asthma (BA) treated in the pulmonary unit; to study the dynamics of the clinical presentation and respiratory function during the period from admission till discharge from the inpatient unit after an adequate therapy, depending on disease severity.

**Design:** Cross-sectional case-control study.

**Materials and Methods.** We analysed the disease structure of BA patients hospitalised to the pulmonary unit of Orenburg Regional Clinical Hospital No.2 in 2016–2018. The representative sample of 200 cases was analysed for the age, gender, symptoms, severity and respiratory function in BA patients at admission and discharge from the inpatient unit.

**Results.** BA is the most common pulmonology disease and is diagnosed mostly in patients of 30–49 years old. The number of male patients with BA is 14.0% higher than that of female patients; male patients have more severe disease. When the Global Initiative for Asthma (GINA) protocol was used, clinical representation and respiratory function demonstrated positive dynamics.

**Conclusion.** Study results allow optimising rehabilitation of BA patients in Orenburg region.

*Keywords:* bronchial asthma, hospitalisation cases, clinical representation, functional tests.

**Contributions:** Moskovtseva, N.I. — study design, thematic publications reviewing, text of the article; Dmitrieva, M.K. — statistical processing of information, description of patient examination and management; Maleeva, N.P. — statistical processing and analysis of information, data interpretation, text of the article, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Moskovtseva N.I., Dmitrieva M.K., Maleeva N.P. Actual Aspects of the Clinical Presentation and Diagnosis of Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 22–26. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-22-26

Московцева Нелля Иршатовна — к. м. н., доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: n.i.moskovtseva@orgma.ru

Дмитриева Марина Константиновна — к. м. н., доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4282-8203. E-mail: m.k.dmitrieva@orgma.ru

Малеева Нина Петровна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2762-4105. E-mail: ninamaleeva@list.ru

**Б**ронхиальная астма (БА) характеризуется ростом распространенности во всем мире. На фоне БА могут развиваться другие аллергические заболевания — атопический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит, поллиноз, что утяжеляет течение БА. Характер и отдаленный прогноз БА определяются возрастом больного, тяжестью заболевания, адекватностью и своевременностью проводимой терапии, качеством реабилитации [1, 2].

Прогноз БА, начавшейся в возрасте до 20 лет, как правило, благоприятный: астма протекает в легкой и среднетяжелой форме, приступы удушья купируются быстро (после 1–2 капельных введений препаратов), дыхательная недостаточность в межприступном периоде отсутствует, инвалидность по основному заболеванию обычно не устанавливается [3, 4]. В целом заболевание является хроническим, медленно прогрессирующим. Комплексное и своевременное лечение дает возможность контролировать симптоматику, но не влияет на причину возникновения БА [3]. Прогноз для жизни и трудоспособности при адекватной терапии условно благоприятный. Главное в ведении больных БА — повышение качества жизни пациентов, предупреждение прогрессирования заболевания на основе самоконтроля и элиминация аллергенов [4].

Стационарная пульмонологическая помощь (в рамках специализированной медицинской помощи) больным БА оказывается в следующих случаях: при обострении заболевания у пациентов с отсутствием эффекта от базисной терапии в течение 1–2 месяцев; при БА, впервые выявленной, и БА средней степени тяжести в стадии обострения (для подбора базисной терапии, лечения с применением немедикаментозных методов); при БА тяжелого течения в стадии обострения у пациентов с отсутствием эффекта от базисной терапии в течение одного месяца; при остром абсцессе легкого, плеврите; при интерстициальных заболеваниях легких на фоне БА (для проведения бронхоскопии, контрольного обследования, коррекции лечения при активном течении заболевания) [5, 6].

Целями терапии БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием. Контроль БА представляет собой комплексное понятие, которое, согласно рекомендациям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (англ. Global Initiative For Asthma, GINA)<sup>1</sup> и отечественным рекомендациям «Бронхиальная астма (МКБ-10: J.45, J.460)» 2018 г.<sup>2</sup>, охватывает совокупность показателей: минимальное количество хронических симптомов, включая ночные (в идеале — отсутствие симптомов); минимальное количество обострений или нечастые обострения; отсутствие необходимости в скорой медицинской помощи; минимальная потребность в лекарственных препаратах скорой помощи, в том числе гормональных (в идеале — неприменение препаратов); отсутствие ограничений активности, включая физическую нагрузку; циркарные вариации пиковой скорости выдоха (ПСВ) менее 20%; нормальная или близкая к нормальной ПСВ. Достижение контроля БА должно быть целью у всех пациентов, независимо от степени тяжести заболевания [7].

Несмотря на всестороннее изучение БА, открытыми и неосвоенными остаются региональные вопросы по госпи-

тализированным бронхолегочным заболеваниям, в том числе БА. В частности, требуют изучения особенности клиники и функциональной диагностики БА в Оренбургской области, характеризующейся степным резко континентальным климатом, наличием промышленных предприятий, наносящих вред экологии края. В литературе нет работ, в которых исследовались бы данные Оренбургского региона по структуре заболеваний бронхолегочной системы в областном пульмонологическом отделении, гендерному и возрастному составу пациентов с БА, тяжести астмы, клинической симптоматике, степени дыхательной недостаточности у больных БА в динамике — при поступлении и выписке.

Результаты таких исследований позволят более качественно проводить лечение больных БА, а также их реабилитацию, направленную на профилактику инвалидизации и улучшение качества жизни человека. Реабилитация строится на принципах раннего начала, непрерывности, создания индивидуальных комплексных программ. Методы реабилитации включают базисную терапию, немедикаментозную, психологическую и социальную поддержку [8, 9].

**Цель исследования:** проанализировать гендерный и возрастной состав, особенности клиники и функциональной диагностики у больных БА, находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении; изучить динамику клинических проявлений и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) от поступления в стационар до выписки после проведенной адекватной терапии, соответствовавшей тяжести заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2016–2018 гг. на базе пульмонологического отделения Оренбургской областной клинической больницы № 2 по принципу «случай — контроль». Все пациенты подписывали информированное согласие на участие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета.

Методом репрезентативной выборки были отобраны 200 историй болезни пациентов с БА (114 мужчин, 86 женщин в возрасте от 20 до 69 лет), которые далее анализировались по клинике, тяжести заболевания, показателям ФВД. Диагноз БА был установлен в соответствии с критериями GINA. Все больные регулярно получали терапию согласно стандартам и протоколам.

Пациенты были разделены на группы сравнения: 1-я группа — в возрасте 20–29 лет; 2-я группа — 30–39 лет; 3-я группа — 40–49 лет; 4-я группа — 50–59 лет; 5-я группа — в возрасте 60–69 лет. Все показатели изучались при поступлении больных на стационарное лечение и выписке из стационара.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом исследования явился анализ структуры заболеваний органов дыхания у больных в 2016–2018 гг. Как видно из *таблицы 1*, в указанный период в структуре больных с патологией бронхолегочной системы, госпитализированных в пульмонологическое отделение, пациенты с БА ежегодно занимали 1-е место.

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. 199 p. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (дата обращения — 20.09.2020).

<sup>2</sup> Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Бронхиальная астма (МКБ 10: J.45, J.460). Утв. МЗ РФ в 2018 г. 20 с. URL: <https://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf> (дата обращения — 20.09.2020).

Структура заболеваний органов дыхания  
у пациентов пульмонологического отделения в 2016–2018 гг.  
The structure of respiratory diseases in pulmonology patients in 2016–2018

№ п/п / No.	Заболевания / Disease	Количество пациентов / Number of patients					
		2016		2017		2018	
		абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
1	Пневмония / Pneumonia	194	14,2	217	14,7	372	26,7
2	Острый бронхит, ОРВИ / Acute bronchitis, ARVI	18	1,3	14	0,9	18	1,3
3	Бронхиальная астма / Bronchial asthma	730	53,4	799	54,0	609	43,7
4	Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	180	13,2	102	6,9	71	5,1
5	Хронический бронхит / Chronic bronchitis	157	11,5	217	14,7	186	13,4
6	Бронхоэктатическая болезнь / Bronchiectatic disease	20	1,5	23	1,6	14	1,0
7	Плевриты / Pleuritis	3	0,2	1	0,1	1	0,1
8	Интерстициальные заболевания легких / Interstitial lung diseases	18	1,3	45	3,05	60	4,3
9	Саркоидоз / Sarcoidosis	30	2,2	45	3,05	50	3,6
10	Муковисцидоз / Cystic fibrosis	5	0,4	4	0,3	8	0,6
11	Опухоли дыхательных путей / Respiratory tract tumours	10	0,7	6	0,4	2	0,1
12	Прочие / Other	1	0,1	5	0,3	1	0,1
<b>Всего / Total</b>		<b>1366</b>	<b>100,0</b>	<b>1479</b>	<b>100,0</b>	<b>1392</b>	<b>100,0</b>

Отмечалась положительная динамика: так, доля больных БА в числе пациентов с бронхолегочными заболеваниями снизилась с 53,4% в 2016 г. до 43,7% в 2018 г., что свидетельствует об оказании адекватной квалифицированной пульмонологической помощи при БА.

В исследуемой выборке мужчин с БА было больше, чем женщин (57,0% и 43,0% соответственно). Среди пациентов (как мужчин, так и женщин) преобладали лица молодого и зрелого возраста — от 30 до 49 лет (рис. 1).

Следующим этапом исследования был анализ БА по степени тяжести. Отмечено, что у женщин с БА преобладала легкая степень тяжести заболевания (51,2%), у мужчин — средняя степень тяжести (57,9%) (рис. 2). Более тяжелое течение БА у мужчин может быть связано с более частым наличием триггерных факторов: курения ( $n = 97$ ; 85,1%), контакта с бензином ( $n = 88$ ; 77,2%), профес-

сиональных вредностей — контакта с лакокрасочными и интенсивно пахнущими материалами ( $n = 22$ ; 19,3%). У 29 (25,4%) мужчин с БА имелось сочетание нескольких вредных факторов.

Результаты анализа клинических проявлений болезни и ассоциированных с БА бытовых проблем на момент поступления в стационар представлены в таблице 2. При госпитализации наиболее значимыми для пациентов были жалобы на отдышку в покое, непродуктивный кашель и приступы удушья.

Умеренные, то есть незначительные, отклонения ФВД на момент поступления в стационар отмечались только у 10,0% пациентов — это были больные с легкой формой БА и стажем болезни до трех лет. В остальных случаях наблюдались резкие и значительные отклонения ФВД, свидетельствовавшие о выраженной бронхиальной обструкции (рис. 3).

Рис. 1. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой по гендерному признаку и возрасту, абс.  
Fig. 1. Characteristics of patients with bronchial asthma: gender and age, abs.

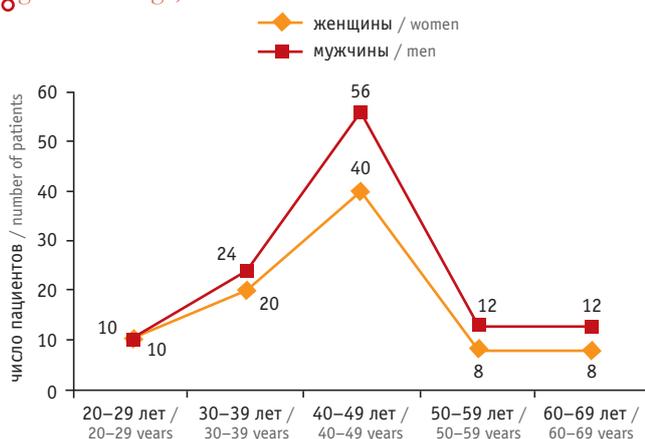
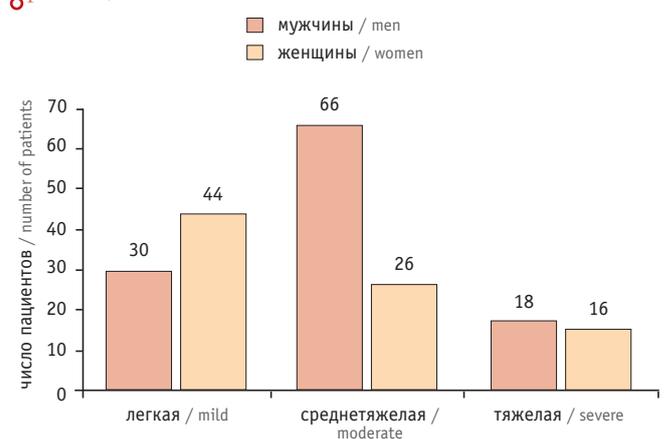


Рис. 2. Степень тяжести бронхиальной астмы у мужчин и женщин, абс.  
Fig. 2. Bronchial asthma severity in male and female patients, abs.



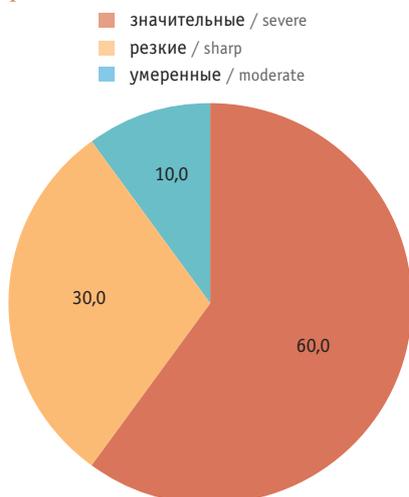
Для более глубокого изучения ФВД был проведен анализ ПСВ (рис. 4). У больных БА при поступлении в стационар показатель ПСВ находился в пределах от 30,0 до 79,9 л/мин. При этом у 85,0% пациентов ПСВ регистрировалась в диапазоне 30,0–59,9 л/мин, а у 40,0% — в диапазоне 50,0–59,9 л/мин., что подтверждает тяжелое течение заболевания.

Таблица 2 / Table 2

**Основные клинические симптомы и бытовые проблемы у больных бронхиальной астмой на момент поступления в стационар (n = 200)**  
**Major clinical symptoms and domestic problems in bronchial asthma patients upon admission (n = 200)**

№ п/п / No.	Симптомы и проблемы / Symptoms and problems	Количество пациентов / Number of patients	
		абс. / abs.	%
1	Одышка в покое / Dyspnea at rest	90	45,0
2	Непродуктивный кашель / Non-productive cough	82	41,0
3	Приступы удушья / Asthma attacks	80	40,0
4	Снижение физической активности / Reduced physical activity	40	20,0
5	Нарушение сна / Sleep disorders	26	13,0
6	Неумение пользоваться ингалятором / Inability to use an inhaler	24	12,0
7	Тяжесть в груди / Tightness of the chest	20	10,0
8	Дефицит самообслуживания / Poor self-care	20	10,0
9	Дефицит знаний о болезни / Poor disease awareness	19	9,5
10	Дискомфорт в носоглотке / Epipharynx discomfort	10	5,0

Рис. 3. Отклонения показателей функции внешнего дыхания по данным частоты дыхания при поступлении в стационар, %  
 Fig. 3. Deviations in respiratory function (respiratory rate) upon hospitalisation, %



Всем больным БА проводилась адекватная терапия согласно стандартам в зависимости от тяжести и длительности заболевания. Все больные выписывались с клиническим улучшением, однако с учетом заболевания полностью снять проблемы пациентов не представлялось возможным.

Сравнительный анализ клинических симптомов выявил выраженную положительную динамику при выписке больных из стационара: частота одышки в покое снизилась с 45,0% до 10,0%, непродуктивного кашля — с 41,0% до 3,0%, снижения физической активности — с 20,0% до 1,0%. Приступы удушья при выписке не регистрировались (рис. 5).

После проведенного лечения улучшились показатели ФВД (рис. 6): частота значительных отклонений уменьшились с 60,0% до 26,0%, а резких отклонений — с 30,0% до 10,0%; умеренные (незначительные) отклонения при выписке преобладали, что свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости под воздействием терапии.

Анализ ПСВ у больных БА показал, что при госпитализации, как отмечено выше, ее показатель находился в пределах от 30,0 до 79,9 л/мин и у 85,0% больных был менее 60,0 л/мин. При выписке ПСВ варьировала от 40,0 до 99,9 л/мин, при этом у 88,0% больных она составляла 50,0 л/мин и более, а у 64,0%

Рис. 4. Распределение пациентов по значениям пиковой скорости выдоха при поступлении в стационар, %  
 Fig. 4. Patient distribution depending on the peak expiratory flow rate upon hospitalisation, %

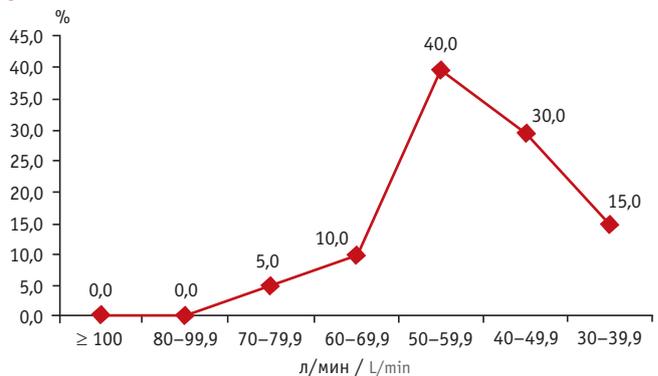


Рис. 5. Сравнительный анализ клинических симптомов бронхиальной астмы при госпитализации и выписке больных, %  
 Fig. 5. Comparative analysis of clinical symptoms of bronchial asthma upon patient admission and discharge, %

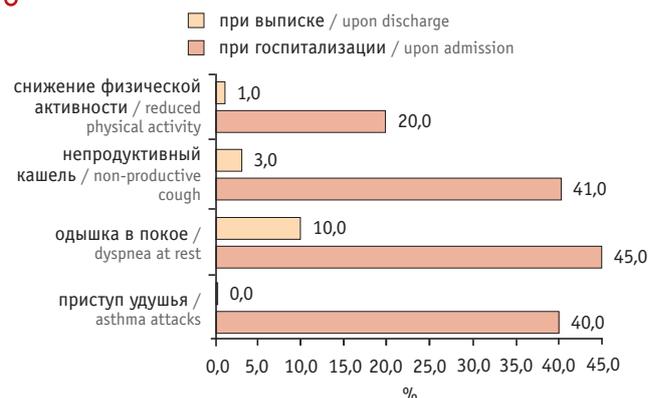
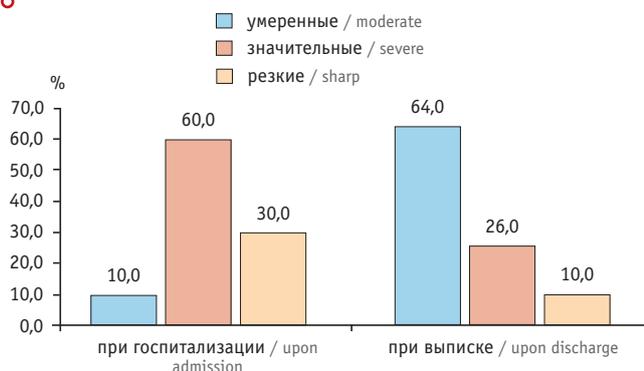


Рис. 6. Динамика функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в процессе лечения, %

Fig. 6. Respiratory function dynamics in bronchial asthma patients during therapy, %



определялась в диапазоне 60,0–69,9 л/мин, что свидетельствует об улучшении состояния пациентов и устранении бронхоспазма (табл. 3).

### Выводы

По данным исследования выявлены особенности БА по Оренбургскому региону.

1. БА занимает первое место в структуре госпитализированных заболеваний бронхолегочной системы.

2. Частота БА снижалась с 53,4% в 2016 г. до 43,7% в 2018 г.

3. Мужчины с БА встречаются на 14,0 чаще, чем женщины (57,0% и 43,0% соответственно).

4. Среди пациентов большинство составляют лица молодого и зрелого возраста — 30–49 лет (как среди мужчин, так и среди женщин).

5. У женщин преобладает легкая степень тяжести БА (51,2%), у мужчин — средняя степень тяжести (57,9%).

6. У 30,0% пациентов при поступлении в стационар были выявлены резкие отклонения ФВД по показателям частоты дыхания, у 60,0% — значительные отклонения, что свидетельствовало о выраженной бронхиальной обструкции.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ненашева Н.М. Бронхиальная астма: современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 304 с. [Nenasheva N.M. Bronchial asthma: a modern view of the problem. M.: GEOTAR-Media; 2018: 304 p. (in Russian)]
- Баур К. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 296 с. [Baur K. Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. M.: GEOTAR-Media; 2019: 296 p. (in Russian)]
- Булатов П.К. Бронхиальная астма. М.: Медицина; 2015: 326 с. [Bulatov P.K. Bronchial asthma. M.: Medicine; 2015: 326 p. (in Russian)]
- Коган Б.Б. Бронхиальная астма. М.: Медгиз; 2019: 35 с. [Kogan B.B. Bronchial asthma. M.: Medgiz; 2019: 35 p. (in Russian)]
- Юрнев П.Н., Семенович Н.И., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина; 2017: 154 с. [Yurenev P.N., Semenovich N.I., Chuchalin A.G. Bronchial asthma. M.: Medicine; 2017: 154 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 29.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.11.2020

Таблица 3 / Table 3

### Распределение пациентов по значениям пиковой скорости выдоха при выписке из стационара (n = 200)

Patient distribution depending on the peak expiratory flow rate upon discharge (n = 200)

Диапазоны ПСВ, л/мин / Range for PEFR, L/min	Количество пациентов / Number of patients	
	абс. / abs.	%
100 и выше / $\geq 100$	0	0,0
90,0–99,9	2	1,0
80,0–89,9	4	2,0
70,0–79,9	26	13,0
60,0–69,9	128	64,0
50,0–59,9	16	8,0
40,0–49,9	24	12,0
30,0–39,9	0	0,0

При выписке из стационара эти показатели снизились до 10,0% и 26,0% соответственно.

7. При поступлении в стационар у больных БА преобладающими симптомами были одышка в покое (45,0%), непродуктивный кашель (41,0%), приступы удушья (40,0%). При выписке приступы удушья прекратились, частота одышки в покое снизилась до 10,0%, непродуктивного кашля — до 3,0%.

8. На фоне адекватной терапии значительно улучшилась ФВД. При госпитализации у 85,0% больных показатель ПСВ был 59,9 л/мин и ниже, при этом только у 40,0% — в пределах 50,0–59,9 л/мин. При выписке из стационара у 88,0% больных ПСВ составляла 50 л/мин и более, а у 64,0% находилась в диапазоне 60,0–69,9 л/мин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют оптимизировать реабилитационную терапию у больных бронхиальной астмой в Оренбургском регионе.

Chuchalin A.G. Bronchial asthma. M.: Medicine; 2017: 154 p. (in Russian)]

6. Тюрин Н.А. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 2016: 234 с. [Tyurin N.A. Bronchial asthma in children. M.: Medicine; 2016: 234 p. (in Russian)]

7. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: МИА; 2015: 529 с. [Balabolkin I.I. Bronchial asthma in children. M.: MIA; 2015: 529 p. (in Russian)]

8. Фадеев П.А. Бронхиальная астма. М.: Мир и образование; 2019: 361 с. [Fadeev P.A. Bronchial asthma. M.: Peace and Education; 2019: 361 p. (in Russian)]

9. Spinelli E., Mauri T., Lissoni A., Crotti S., Langer T., Albanese M. et al. Spontaneous breathing patterns during maximum extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in subjects with early severe ARDS. *Respir. Care.* 2020; 65(7): 911–9. 

# Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме

Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обсуждение проблемы биомаркеров ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме (БА).

**Основные положения.** Поиск надежных и доступных маркеров изменения архитектуры бронхов при БА — актуальная проблема, ее решение связано с подбором таргетной терапии в зависимости от патогенетического варианта заболевания. Большое значение в ремоделировании дыхательных путей имеет развитие субэпителиального фиброза, обусловленного сложными взаимодействиями разных компонентов внеклеточного матрикса и ведущего к прогрессирующему снижению легочной функции. Разными исследователями предложены следующие биомаркеры: матриксные металлопротеиназы, фактор роста фибробластов, галектин 3, периостин, дипептидилпептидаза, хитиназаподобный белок YKL-40.

**Заключение.** Обсуждаемые биомаркеры имеют противоречивую оценку, связанную с недостаточным объемом, чувствительностью или сложностью исследований, в связи с чем продолжается активное обсуждение и исследование клинически применимых индикаторов ремоделирования дыхательных путей. Нам кажется, что в рамках решения данного вопроса повышение чувствительности и специфичности ряда предлагаемых биомаркеров могло бы быть достигнуто в результате использования некоторых методов статистической обработки (ROC-анализа, кластерного анализа) или статистической программы, что позволило бы создать комбинированный индекс.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ремоделирование дыхательных путей, биомаркеры.

**Вклад авторов:** Потапова Н.Л. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных; Гаймоленко И.Н. — разработка концепции, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме. Доктор.Ру. 2020; 19(11): 27–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31

## Biomarkers of Respiratory Tract Remodelling in Bronchial Asthma

N.L. Potapova, I.N. Gaimolenko

Chita State Medical Academy (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 39a Gorky St., Chita, Russian Federation 672000

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To discuss biomarkers of respiratory tract remodelling in bronchial asthma (BA).

**Key Points.** Search for reliable and available markers of structural changes in bronchi of BA patients is a burning issue; it requires target therapy depending on the disease pathology. Remodelling is greatly dependent on subepithelial fibrosis development due to complex interaction between various extracellular matrix components which results in progressive reduction in pulmonary functions. Various biomarkers were suggested: matrix metalloproteinases, fibroblast growth factor, galectin 3, periostin, dipeptidyl peptidase, chitinase-like protein (YKL-40).

**Conclusion.** The mentioned biomarkers are contradictory due to the lack, sensitivity or complexity of researches; therefore, clinical indicators of respiratory tract remodelling have been actively discussed and investigated. We think that, in order to resolve the situation, higher sensitivity and specificity of a number of suggested biomarkers can be possible when using some statistical methods (ROC analysis, cluster analysis) or a statistical application, thus making it possible to create a combined index.

**Keywords:** bronchial asthma, respiratory tract remodelling, biomarkers.

**Contributions:** Potapova, N.L. — thematic publications reviewing, data analysis and interpretation; Gaimolenko, I.N. — article concept, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Potapova N.L., Gaimolenko I.N. Biomarkers of Respiratory Tract Remodelling in Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 27–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31

**А**ктуальность проблемы изучения бронхиальной астмы (БА) продиктована колоссальным социально-экономическим бременем данного заболевания. В настоя-

щее время астмой страдают около 300 млн человек на Земле, и прогнозируется увеличение их числа к 2025 году еще на 100 млн [1].

Потапова Наталья Леонидовна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7460-4199. <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Гаймоленко Инесса Никандровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7875-0742. <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>. E-mail: ingaim@mail.ru



Основной причиной тяжелого и плохо поддающегося коррекции течения астмы является сложное необратимое изменение дыхательных путей. Ремоделирование представляет собой высокоорганизованный динамичный процесс, характеризующийся дисбалансом физиологических и патологических механизмов [2, 3].

Широкое обсуждение разных уровней развития данного процесса происходит в зарубежном и отечественном научном мире. Некоторыми исследователями выдвигаются предположения о первоначальной «дефектности» эпителия дыхательных путей, что ведет к быстрой инициации изменения их архитектуры [4]. В целом в настоящий период научных изысканий объем информации о данном процессе настолько велик, что представить даже ключевые моменты в рамках одной публикации не представляется возможным.

Наиболее проблемными, по нашему мнению, являются вопросы, сосредоточенные вокруг механизмов развития фиброза в стенке бронха при БА, а также достоверных биохимических биомаркеров указанного процесса [5].

### ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

Экстрацеллюлярный, или внеклеточный, матрикс (ЭЦМ) — это комплекс внеклеточных структур, отвечающих за механическую поддержку клеток; экстрацеллюлярные структуры выполняют сигнальные функции, участвуют в транспорте химических веществ, в реализации межклеточных контактов и передвижении клеток [6]. Перестройка ЭЦМ представляет собой ремоделирование и подразумевает любое изменение состава, распределения, толщины, массы или объема и/или количества структурных компонентов стенки дыхательных путей и их организации [7].

Традиционно выделяют физиологическое и патологическое ремоделирование. Физиологическое ремоделирование дыхательных путей включает регулярные структурные изменения в ходе нормального развития и роста легких, в результате формируется зрелая стенка дыхательных путей; также подобные изменения могут возникать как острая и преходящая реакция на травму или воспаление, но в итоге происходит восстановление физиологической структуры дыхательных путей. При длительном хроническом травмировании и/или воспалении развивается патологическое ремоделирование со стойкими структурными и функциональными изменениями органа [6].

Внеклеточный матрикс представляет собой ячеистую сеть, в которую погружены различные клетки, работающие в непрерывном режиме. Более 300 молекул внеклеточного матрикса управляют процессами локомоции, дифференцировки, пролиферации и сигнального взаимодействия клеток [8].

Выделяют два типа ЭЦМ. Первый тип — это базальные мембраны, являющиеся основой эпителиальных и эндотелиальных клеток, второй — интерстициальный ацеллюлярный матрикс соединительной ткани, окружающий клетки. Базальная мембрана представлена в основном гликопротеинами, протеогликанами и нефибриллярным коллагеном и обеспечивает барьерную функцию. В ацеллюлярной части матрикса максимально сосредоточены структурные белки — коллаген, эластин и неколлагеновые белки, основными производителями которых являются фибробласты.

Интерстициальный компонент способен самоупорядочиваться, создавая сложные фибриллярные конструкции для поддержания устойчивости тканей. При этом соотношение компонентов межклеточного матрикса таково, что в проксимальных отделах расположено больше коллагена (I, III

и IV типов), регулирующего воздушный поток, а на уровне дистальных отделов — ультратонкого эластина [9].

В норме равновесие матрикса характеризуется саморегулирующимся оптимальным балансом между деградацией «старых» или поврежденных белков матрикса матриксными металлопротеиназами (ММП) и продукцией матриксных белков, таких как фибулин 1, фибронектин, периостин [10, 11].

Ремоделирование дыхательных путей при БА можно определить как прогрессирующую патологическую реконструкцию их клеточного и молекулярного строения [12]. Данный процесс сопровождается разносторонними взаимосвязанными изменениями: морфологически отмечаются утолщение стенки бронхов за счет субэпителиального фиброза, гиперплазия и гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов, отек стенки, снижение барьерной функции базальной мембраны, накопление иммунных клеток и фибробластов, новообразование сосудов, метаплазия эпителия, ассоциированная с гиперплазией бокаловидных клеток, гиперсекреция слизи и потеря цилиарного аппарата.

Характер преобразований в ходе ремоделирования обуславливает прогрессирующую потерю функции легких вследствие необратимых фиброзных изменений, связанных с многоуровневой активацией трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) [13].

TGF- $\beta 1$  является центральным цитокином в дерегуляции эпителиально-мезенхимального перехода. В процессе эпителиально-мезенхимального перехода происходят потеря эпителиальными клетками их плотных соединений и дальнейшая трансформация в мезенхимальные с высокой способностью к миграции, далее переход фибробластов в миофибробласты, что в итоге приводит к субэпителиальному фиброзу, поддерживаемому нейтрофилами [14, 15].

В то же время миофибробласты продуцируют ММП, их ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназы, TIMP). Кроме того, они вторично запускают процесс синтеза ростовых факторов, интерлейкинов — TGF- $\beta 1$ , VEGF-A, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, оказывая влияние на клетки гладкомышечной ткани, процессы миграции и пролиферации [16–18].

При анализе биоптатов дыхательных путей пациентов с БА выявлено повышенное отложение коллагена I, III и V типов, фибронектина, тенасцина, гиалуроновой кислоты, люмикана и бигликана, тогда как уровни коллагена IV типа и эластина были снижены по сравнению с таковыми у здоровых людей [19].

Последние исследования показали, что существенным для манифестации эпителиально-мезенхимальной трансформации является факт выявления фенотипически «незрелого» эпителия дыхательных путей еще на первоначальном этапе, что свидетельствует о наличии эпигенетических изменений, предрасполагающих к более «легкому» переходу одних клеточных линий в другие [4]. Предполагается, что данный процесс дополнительно иницируется за счет дедифференциации или недостаточности стимулов дифференцировки эпителия вследствие длительного воспаления и повреждения аллергенами [20]. Существенное значение в реализацию эпителиально-мезенхимального дисбаланса и в ремоделирование бронхов вносит экспрессия фактора роста фибробластов (FGF), а именно повышение экспрессии FGFR1 и снижение таковой FGFR2 [21].

Замечено, что выраженный вклад в процесс нарушения эпителиального гомеостаза вносит целый ряд генов. Отмечается вовлеченность гена фактора роста эндотелия сосудов, генов рецептора инсулина (*INSR*, *IRS2*), а также гена  $\beta$ -катенина (*CTNNB1*) и рецептора нейротрофной

тирозинкиназы (*NTRK2*). В работе S. Vreht (2020) показано, что экспрессия данных генов связана с утяжелением БА, однако для установления точного механизма их влияния необходимо проведение дополнительных исследований [4].

Таким образом, нам становятся понятны следующие ключевые моменты:

- 1) ремоделирование определяется дисбалансом базального и ацеллюлярного компонентов внеклеточного матрикса с повышенным отложением коллагена в дыхательных путях;
- 2) предполагается, что основой эпителиальной дедифференцировки может стать наличие изначально фенотипически «незрелого» эпителия;
- 3) эпителиально-мезенхимальная трансформация может быть генетически запрограммирована.

## БИОМАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Для клинической практики актуально определение «клинически применимый биомаркер», включающий в себя такие характеристики, как «превосходящий» — превосходящий по диагностической ценности имеющиеся биомаркеры; «действенный» — позволяющий эффективно изменить тактику диагностики или лечения; «экономичный» — экономически выгодный; «клинически развертываемый» — доступный для использования в клинической лаборатории [22, 23]. Поиск биомаркеров продиктован необходимостью оценки эффективности таргетной терапии, они могли бы помочь в выборе препарата, прогнозе и контроле терапии [24].

Применение биомаркеров можно разделить на несколько классов: диагностика, стадирование/классификация, предикторы, прогнозирование и мониторинг. В связи с этим ведется очень серьезный отбор потенциальных биомаркеров [25, 26].

Обсуждая клинические исследования, посвященные поиску биомаркеров, необходимо сказать, что основной акцент при поиске критерия ремоделирования сделан на состояние ретикулярной базальной мембраны. Доказано, что утолщение базальной мембраны — один из самых ранних предикторов развития астмы у детей из групп риска [27]. Однако в настоящий момент методы, которые мы имеем для оценки ее состояния, являются либо инвазивными, либо пока недоступными для широкого использования [28].

Разными исследователями предложены следующие биомаркеры: ММП, FGF, галектин 3, периостин, дипептидилпептидаза, хитиназаподобный белок YKL-40 [25, 29].

В качестве биомаркеров ремоделирования также могут выступать белковые фрагменты, характеризующие определенный этап реконструкции дыхательных путей. С этих позиций в качестве потенциальных кандидатов на роль биомаркеров наиболее показательными признаны вещества, связанные с синтезом или деградацией коллагена. Например,  $\alpha$ -3-цепь коллагена IV типа освобождается в результате протеолиза ММП, а PRO-C3 — маркер, позволяющий количественно оценить пропептид коллагена III типа, высвобождающийся в процессе синтеза коллагена III типа [30]. Однако следует отметить, что пока эти маркеры широко изучены у больных ХОБЛ [31].

### Фактор роста фибробластов

FGF-2 статистически значимо коррелирует с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и тяжестью течения астмы. Очевидно, это связано с TGF- $\beta$  — фактором ремоделирования ткани, который индуцируется FGF-2 [21]. Интересно, что воспаление и ремоделирование дистальных отделов связаны с более легкой пролиферацией фибробластов в ответ на выработку TGF- $\beta$  по сравнению с таковой фибробластов из проксимальных дыхательных

путей; данный факт особенно значим для группы пациентов с фенотипом «малых дыхательных путей» [32].

### Матриксные металлопротеиназы

ММП представляют собой семейство ферментов, участвующих в деградации белков внеклеточного матрикса. Ингибирование активности металлопротеиназ осуществляется их тканевыми ингибиторами (TIMP), причем соотношение ММП-9/TIMP, как и уровень ММП-9, значимо увеличиваются у пациентов с прогрессирующим снижением ОФВ<sub>1</sub> и при тяжелом течении заболевания [33]. Исследование биоптатов бронхов показывает высокую корреляцию содержания ММП-9 с тяжестью астмы и толщиной базальной мембраны, что позволяет считать ее индикатором ремоделирования дыхательных путей [34].

В ходе исследования установлено, что обработка металлопротеиназы TGF- $\beta$ 1 в разной концентрации вызывала ее накопление в месте эпителиально-мезенхимального перехода и трансформацию эпителиальных клеток в фибробластоподобные, что также свидетельствует о вовлеченности ММП в процесс ремоделирования [16].

Тем не менее существуют работы, показывающие отсутствие динамики содержания ММП-9 при терапии БА ингаляционными ГКС, они ставят под сомнение возможность использования данного показателя в качестве биомаркера [35].

### Периостин

Периостин — белок внеклеточного матрикса, секретлируемый эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на выработку ИЛ-13 и ИЛ-4, расценивается как профибротический фактор за счет регуляции эпителиально-мезенхимальных взаимодействий [36, 37]. Экспрессия периостина повышена при эозинофильной БА как в мокроте, так и в сыворотке крови, и нарастает в ассоциации с увеличением продукции TGF- $\beta$  у пациентов с персистирующей обструкцией, неконтролируемой астмой. Выявлена обратная корреляция данного маркера с ОФВ<sub>1</sub>, что позволило расценить его как индикатор фиксированной обструкции дыхательных путей и даже как биомаркер оценки терапии БА, резистентной к лечению ингаляционными ГКС [38–40].

### Галектин 3

Галектин 3 — IgE-связывающий белок; позиционируется как надежный, стабильный биомаркер ремоделирования дыхательных путей, имеющий прогностическое значение; был исследован на биоптатах бронхов у пациентов с тяжелой БА, получавших омализумаб [41]. Приводятся данные о параллельном повышении уровней галектина 3, ИЛ-17 и TGF- $\beta$ 1, что свидетельствует о роли галектина 3 в регуляции оси ИЛ-17A при экспериментальной аллергической астме, но, к сожалению, имеющиеся данные немногочисленны и требуют дальнейшего изучения [42].

### Хитиназаподобный белок YKL-40

YKL-40 — это хитиназаподобный белок, регулирующий образование коллагеновых фибрилл и увеличение пролиферации гладкой мускулатуры. Циркулирующие уровни YKL-40 коррелируют с тяжестью астмы, толщиной субэпителиальной базальной мембраны, обострениями и функцией легких, что указывает на то, что YKL-40 является перспективным биомаркером тяжелых обострений БА [43, 44]. Тем не менее есть данные о более значительном повышении уровня YKL-40

при сочетании ХОБЛ и БА, чем при изолированной БА, что согласуется с преимущественно нейтрофильным воспалением и вызывает вопрос о специфичности данного маркера при atopической астме [45].

#### Дипептидилпептидаза 4

Дипептидилпептидаза 4 — сериновая протеаза, уровень которой повышается при активации ИЛ-13. Дипептидилпептидаза 4 была предложена в качестве маркера эффективности таргетной антиИЛ-13 терапии; для возможности оценки эффективности терапии с помощью ИФА установлены референсные уровни дипептидилпептидазы при неконтролируемой астме [46, 47]. Важную роль данный маркер играет в контроле уровня глюкозы в крови, что определяет неоднозначное отношение к нему при астме.

#### Тенасцин

Тенасцин — маркер миофибробластов, содержание которого повышается при тяжелом течении астмы [48]. Пролиферация фибробластов, синтез коллагена и одновременно отложение тенасцина и периостина в матриксе базальной мембраны могут происходить в ответ на вызов аллергена у больных астмой. Степень отложения тенасцина коррелирует с количеством эозинофилов, Т-лимфоцитов и ИЛ-4-позитивных клеток в слизистой оболочке бронхов у больных БА и значительно снижается при терапии меполизумабом, что позволяет считать его перспективным биомаркером для оценки эффективности терапии астмы [49].

#### МикроРНК

В качестве отдельной, новой, еще малоизученной группы веществ, отражающих этапы ремоделирования, приводятся микроРНК. МикроРНК — это группа регуляторных РНК, среди которых выделяют влияющие на эпителиально-мезен-

химальный переход (микроРНК-498, 187, 143, 874), на отек и гиперсекрецию вязкой слизи (микроРНК-126), на гипертрофию гладкомышечных элементов (микроРНК 26а), участвующие в пролиферации миофибробластов и индукции субэпителиального фиброза, продукции ИЛ-5 и ИЛ-13 (микроРНК-18а) [50]. Однако измерение уровня микроРНК достаточно проблематично, и в настоящий период продолжается активное изучение перечисленных видов микроРНК.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время достаточно четко определены индикаторы, позволяющие диагностировать бронхиальную астму (БА) и характер воспаления дыхательных путей. Тем не менее, несмотря на активное изучение маркеров в разных биологических средах, на сегодняшний день нет показателей, полностью удовлетворяющих критериям «клинически применимого биомаркера», отражающего реальную картину ремоделирования. Это значит, что мы не имеем адекватного показателя, позволившего бы нам оценить, спрогнозировать дальнейшее течение БА и подобрать эффективную терапию.

Потенциально важными вопросами также остаются сроки развития реконструкции бронхов, в том числе у детей раннего возраста; специфичность биомаркеров в отношении эозинофильного или нейтрофильного характера воспаления дыхательных путей; выбор 2–3 биомаркеров, в оптимальном варианте — неинвазивных и доступных для использования в системе национального здравоохранения в условиях как специализированного, так и первичного звена.

Нам кажется, что в рамках решения данных вопросов повышение чувствительности и специфичности ряда предлагаемых биомаркеров могло бы быть достигнуто в результате использования некоторых методов статистической обработки (ROC-анализа, кластерного анализа) или статистической программы, что позволило бы создать комбинированный индекс.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pery R., Braileanu G., Palmer T. et al. The economic burden of pediatric asthma in the United States: literature review of current evidence. *Pharmacoeconomics*. 2019; 37(2): 155–67. DOI: 10.1007/s40273-018-0726-2
2. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 56–62. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000441
3. Фетисова Н.В., Соколова Н.А., Говорин А.В. и др. Роль матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в крови больных острым инфарктом при различных типах ремоделирования левого желудочка. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 2: 5–9. [Fetisova N.V., Sokolova N.A., Govorin A.V. et al. The content of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood of patients with acute myocardial infarction in different types of early left ventricular remodeling. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016; 2: 5–9. (in Russian)]
4. Brecht S. Epithelial dysfunction in chronic respiratory diseases, a shared endotype? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26(1): 20–6. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000638
5. Richards L., Anne Neerinx A., Bragt J. et al. Biomarkers and asthma management: analysis and potential applications. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 18(2): 96–108. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000426
6. Елисеева Т.И., Туш Е.В., Красильникова С.В. и др. Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при бронхиальной астме. *Современные технологии в медицине*. 2018; 10(4): 220–34. [Eliseeva T.I., Tush E.V., Krasilnikova S.V. et al. Metabolism of the extracellular matrix in bronchial asthma (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2018; 10(4): 220–34. (in Russian)]. DOI: 10.17691/stm2018.10A25
7. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.* 2017; 367(3): 551–69. DOI: 10.1007/s00441-016-2566-8
8. Prakash Y.S., Halayko A.J., Gosens R. et al. An official American Thoracic Society research statement: current challenges facing research and

therapeutic advances in airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(2): e4–19. DOI: 10.1164/rccm.201611-2248st

9. Ito J.T., Lourenço J.D., Righetti R.F. et al. Extracellular matrix component remodeling in respiratory diseases: what has been found in clinical and experimental studies? *Cells*. 2019; 8(4): 342. DOI: 10.3390/cells8040342
10. Saglani S. Childhood severe asthma: new insights on remodelling and biomarkers. *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 24: 11–13. DOI: 10.1016/j.prv.2017.06.001
11. Bahnera T., Sand J.M.B., Weckmann M. Lost in transition: biomarkers of remodeling in patients with asthma? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26: 40–6. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000641
12. Cianchetti S., Cardini C., Puxeddu I. et al. Distinct profile of inflammatory and remodelling biomarkers in sputum of severe asthmatic patients with or without persistent airway obstruction. *World Allergy Organ. J.* 2019; 12(11): 100078. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100078
13. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- $\beta$  signaling in lung health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(8): 2460. DOI: 10.3390/ijms19082460
14. Walker E.J., Heydet D., Veldre T. et al. Transcriptomic changes during TGF- $\beta$ -mediated differentiation of airway fibroblasts to myofibroblasts. *Sci. Rep.* 2019; 9: 20377. DOI: 10.1038/s41598-019-56955-1
15. Haddad A., Gaudet M., Plesa M. et al. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells. *Respir. Res.* 2019; 20: 234. DOI: 10.1186/s12931-019-1186-8
16. Fang L., Wu J., Huang T. et al. TGF- $\beta$ 1 stimulates epithelial-mesenchymal transition mediated by ADAM33. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(1): 985–92. DOI: 10.3892/etm.2017.5478
17. Carthy J.M. TGF $\beta$  signaling and the control of myofibroblast differentiation: implications for chronic inflammatory disorders. *J. Cell Physiol.* 2018; 233(1): 98–106. DOI: 10.1002/jcp.25879
18. Salter B., Pray C., Radford K. et al. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma. *Respir. Res.* 2017; 18(1): 156. DOI: 10.1186/s12931-017-0640-8

19. Berankova K., Uhlak J., Honkova L. et al. Structural changes in the bronchial mucosa of young children at risk of developing asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014; 25(2): 136–42. DOI: 10.1111/pai.12119
20. Loffredo L.F., Abdala-Valencia H., Anekalla K.R. et al. Beyond epithelial-to-mesenchymal transition: common suppression of differentiation programs underlies epithelial barrier dysfunction in mild, moderate and severe asthma. *Allergy.* 2017; 72(12): 1988–2004. DOI: 10.1111/all.13222
21. Bissonnette É.Y., Madore A.M., Chakir J. et al. Fibroblast growth factor-2 is a sputum remodeling biomarker of severe asthma. *J. Asthma.* 2014; 51(2): 119–26. DOI: 10.3109/02770903.2013.860164
22. Diamant Z., Vijverberg S., Alving K. et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74(10): 1835–51. DOI: 10.1111/ALL.13806
23. Mogensen I., James A., Malinoschia A. Systemic and breath biomarkers for asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 20(1): 71–9. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000599
24. Barber D., Villaseñor A., Escríbese M.M. Metabolomics strategies to discover new biomarkers associated to severe allergic phenotypes. *Asia Pac. Allergy.* 2019; 9(4): e37. DOI: 10.5415/apallergy.2019.9.e37
25. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология.* 2017. 4: 3–9. [Nenasheva N.M. The role of biomarkers in diagnosis and treatment of asthma. *Journal of Practical Pulmonology.* 2017; 4: 3–9. (in Russian)]
26. Ненашева Н.М. Т2-астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология.* 2019; 29(2): 216–28. [Nenasheva N.M. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonology.* 2019; 29(2): 216–28. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
27. Bonato M., Tiné M., Bazzan E. et al. Early airway pathological changes in children: new insights into the natural history of wheezing. *J. Clin. Med.* 2019; 8(8): 1180. DOI: 10.3390/jcm8081180
28. Feroldi F., Willemse J., Davidoiu V. et al. In vivo multifunctional optical coherence tomography at the periphery of the lungs. *Biomed. Opt. Express.* 2019; 10(6): 3070–91. DOI: 10.1364/BOE.10.003070
29. Schleich F., Demarche S., Louis R. Biomarkers in the management of difficult asthma. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16(14): 1561–73. DOI: 10.2174/1568026616666151015093406
30. Nielsen M.J., Nedergaard A.F., Sun S. The neo-epitope specific PRO-C3 ELISA measures true formation of type III collagen associated with liver and muscle parameters. *Am. J. Transl. Res.* 2013; 5(3): 303–15.
31. Schumann D.M., Leeming D., Papakonstantinou E. et al. Collagen degradation and formation are elevated in exacerbated COPD compared with stable disease. *Chest.* 2018; 154(4): 798–807. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.028
32. Zhou X., Wu W., Hu H. et al. Genomic differences distinguish the myofibroblast phenotype of distal lung fibroblasts from airway fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(6): 1256–62. DOI: 10.1165/rcmb.2011-00650C
33. Chung F.-T., Huang H.-Y., Lo C.-Y. et al. Increased ratio of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)/tissue inhibitor metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in chronic asthma with a fast decline in FEV1 at 5-year follow-up. *J. Clin. Med.* 2019; 8(9): 1451. DOI: 10.3390/jcm8091451
34. Naveed S.U.N., Clements D., Jackson D.J. et al. Matrix metalloproteinase-1 activation contributes to airway smooth muscle growth and asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(8): 1000–9. DOI: 10.1164/rccm.201604-0822OC
35. Grzela K., Zagórska W., Krejner A. et al. Inhaled corticosteroids do not reduce initial high activity of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in exhaled breath condensates of children with asthma exacerbation: a proof of concept study. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016; 41(2): 221–7. DOI: 10.5114/ceji.2016.60998
36. Izuohara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin in inflammation and allergy. *Cell Mol. Life Sci.* 2017; 74(23): 4293–303. DOI: 10.1007/s00018-017-2648-0
37. Kanaoka M., Yamaguchi Y., Komitsu N. et al. Pro-fibrotic phenotype of human skin fibroblasts induced by periostin via modulating TGF- $\beta$  signaling. *J. Dermatol. Sci.* 2018; 90(2): 199–208. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.02.001
38. Takahashi K., Meguro K., Kawashima H. et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J. Asthma.* 2019; 56(3): 236–43. DOI: 10.1080/02770903.2018.1455855
39. Matsumoto H. Roles of periostin in asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1132: 145–59. DOI: 10.1007/978-981-13-6657-4\_15
40. Mansur A.H., Srivastava S., Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir. Med.* 2018; 143: 31–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.08.005
41. Riccio A.M., Mauri P., De Ferrari L. et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin. Transl. Allergy.* 2017; 7: 6. DOI: 10.1186/s13601-017-0143-1
42. Mammen M.J., Sands M.F., Abou-Jaoude E. et al. Role of galectin-3 in the pathophysiology underlying allergic lung inflammation in a tissue inhibitor of metalloproteinases 1 knockout model of murine asthma. *Immunology.* 2018; 153(3): 387–96. DOI: 10.1111/imm.12848
43. Liu L., Zhang X., Liu Y. Chitinase-like protein YKL-40 correlates with inflammatory phenotypes, antiasthma responsiveness and future exacerbations. *Respir. Res.* 2019; 20(1): 95. DOI: 10.1186/s12931-019-1051-9
44. Mazur M., Dymek B., Koralewski R. et al. Development of dual chitinase inhibitors as potential new treatment for respiratory system diseases. *J. Med. Chem.* 2019; 62(15): 7126–45. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00681
45. Shirai T., Hirai K., Gon Y. et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7(1): 134–45.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.015
46. Hemken P.M., Jeanblanc N.M., Rae T. et al. Development and analytical performance of a new ARCHITECT automated dipeptidyl peptidase-4 immunoassay. *Pract. Lab. Med.* 2017; 9: 58–68. DOI: 10.1016/j.plabm.2017.10.003
47. Emson C., Pham T.H., Manetz S. et al. Periostin and dipeptidyl peptidase-4: potential biomarkers of interleukin 13 pathway activation in asthma and allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38(4): 611–28. DOI: 10.1016/j.iac.2018.06.004
48. Yasuda M., Harada N., Harada S. et al. Characterization of tenascin-C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin-C in combination with periostin or immunoglobulin. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14: 72. DOI: 10.1186/s13223-018-0300-7
49. Karjalainen E.M., Lindqvist A., Laitinen L.A. et al. Airway inflammation and basement membrane tenascin in newly diagnosed atopic and nonatopic asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14: 72. DOI: 10.1186/s13223-018-0300-7
50. Heffler E., Allegra A., Pioggia G. et al. MicroRNA profiling in asthma: potential biomarkers and therapeutic targets. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017; 57(6): 642–50. DOI: 10.3109/07853890.2014.958196

Поступила / Received: 28.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.02.2020



# Заболелания органов дыхания и гипераммониемия

И.Г. Бакулин, О.Ю. Чижова, Л.Н. Белоусова, Е.Ю. Павлова, А.Г. Сушилова, А.Д. Шейко, М.К. Алиева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости гипераммониемии при заболеланиях органов дыхания.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 36 пациентов с заболеланиями органов дыхания: с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (21 (58,3%) человек), хроническим бронхитом (5 (13,9%) человек), пневмонией (10 (27,8%) человек). Средний возраст пациентов составил  $66,8 \pm 11,8$  года; из них 9 (25,0%) женщин и 27 (75,0%) мужчин. У каждого больного проведено измерение уровня аммиака в капиллярной крови методом микродиффузии. С целью оценки нутритивного статуса у всех больных определялись основные соматометрические показатели: рост, масса тела, индекс массы тела, окружность плеча нерабочей руки, окружность талии, толщина кожно-жировой складки над бицепсом, над трицепсом, ниже угла лопатки, в паховой области.

**Результаты.** Среди 36 пациентов была выделена группа из 9 (25,0%) человек с гипераммониемией (концентрация аммиака в капиллярной крови —  $74,0 \pm 7,1$  нмоль/л), их средний возраст —  $62,3 \pm 18,2$  года. При этом у больных ХОБЛ/хроническим бронхитом уровень аммиака был значимо выше ( $60,7 \pm 16,6$  нмоль/л), чем при пневмонии ( $48,4 \pm 14,3$  нмоль/л;  $t = 2,2, p < 0,03$ ). У больных ХОБЛ найдены значимые различия по содержанию аммиака в зависимости от длительности заболелания. В группе с повышенным содержанием аммиака длительность ХОБЛ была существенно больше ( $t = 4,03, p = 0,001$ ). Значимой корреляции между показателями нутритивного (трофологического) статуса и концентрации аммиака у больных с заболеланиями органов дыхания не было ( $t < 2, p > 0,05$ ).

**Заключение.** В 25% случаев при заболеланиях органов дыхания выявлена гипераммониемия, которую можно расценивать как нецирротическую, так как наличие патологии гепатобилиарной системы у данной группы пациентов являлось критерием невключения в исследование. Хотя не обнаружена статистически значимая корреляция между нецирротической гипераммониемией и нутритивным (трофологическим) статусом, наличие патогенетической взаимосвязи между ними отвергать нельзя. Вопрос о том, является ли дефицит массы тела определяющим фактором нецирротической гипераммониемии, остается неопределенным и требует дальнейшего изучения с большим количеством наблюдений.

**Ключевые слова:** аммиак, нецирротическая гипераммониемия, нутритивный (трофологический) статус, заболелания органов дыхания.

**Вклад авторов:** Бакулин И.Г. — формирование дизайна исследования, методическое сопровождение исследования, обзор публикаций по теме, утверждение рукописи для публикации; Чижова О.Ю. — отбор, обследование и лечение пациентов, организация работы авторов, утверждение рукописи для публикации; Белоусова Л.Н. — организация работы авторов, сбор материала, обзор публикаций по теме, утверждение рукописи для публикации; Павлова Е.Ю., Алиева М.К. — отбор, обследование и лечение пациентов; Сушилова А.Г. — сбор материала, обзор публикаций по теме; Шейко А.Д. — статистическая обработка данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Бакулин И.Г., Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Павлова Е.Ю., Сушилова А.Г., Шейко А.Д., Алиева М.К. Заболелания органов дыхания и гипераммониемия. Доктор.Ру. 2020; 19(11): 32–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-32-37



# Respiratory Diseases and Hyperammonemia

I.G. Bakulin, O.Yu. Chizhova, L.N. Belousova, E.Yu. Pavlova, A.G. Sushilova, A.D. Sheiko, M.K. Alieva

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health; 47 Piskarevsky pr. Petersburg, Russian Federation 195067

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the incidence of hyperammonemia in respiratory diseases.

**Materials and Methods.** 36 patients with respiratory diseases took part in the study: chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (21 (58.3%) patients), chronic bronchitis (5 (13.9%) patients), and pneumonia (10 (27.8%) patients). Mean age was  $66.8 \pm 11.8$  years; 9 (25.0%) females and 27 (75.0%) males. Each patient had his/her capillary ammonia measured (microdiffusion). In order to assess the nutrition status, all patients had their primary somatometry measured: height, weight, body mass index, inactive arm circumference, waist circumference, skin-fat rolls thickness under biceps, above triceps, below shoulder blade angle, in inguinal region.

**Study Results.** 9 (25.0%) out of 36 patients had hyperammonemia (capillary ammonia level:  $74.0 \pm 7.1$  nmol/L); their mean age was  $62.3 \pm 18.2$  years. Patients with COPD/chronic bronchitis had significantly higher ammonia concentration ( $60.7 \pm 16.6$  mol/L) vs. patients with pneumonia ( $48.4 \pm 14.3$  mol/L;  $t = 2.2, p < 0.03$ ). COPD patients demonstrated significant differences in ammonia levels depending on

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5283-2032. <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>. E-mail: liya-belousova@yandex.ru

Чижова Ольга Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 8748-4874. <http://orcid.org/0000-0002-1716-7654>. E-mail: ochizhova@gmail.com

Белоусова Лия Николаевна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5289-8932. <http://orcid.org/0000-0003-4778-1767>. E-mail: liya-belousova@yandex.ru

(Окончание на с. 33.)

duration of disease. In the group of higher ammonia concentration, COPD lasted significantly longer ( $t = 4.03$   $p = 0.001$ ). We did not find any sound correlation between nutritional (trophological) status and ammonia concentrations in patients with respiratory diseases ( $t < 2$ ,  $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** In 25% of cases, respiratory diseases were associated with hyperammonemia that is non-cirrhotic, because hepatobiliary disorders in this group of patients were an exclusion criterion. Although no statistically significant correlation between non-cirrhotic hyperammonemia and nutritional (trophological) status was demonstrated, pathogenic relations between them cannot be ruled out. Whether underweight is a determining factor in non-cirrhotic hyperammonemia is still unclear and requires further research and more observations.

**Keywords:** ammonia, non-cirrhotic hyperammonemia, nutritional (trophological) status, respiratory diseases.

**Contributions:** Bakulin, I.G. — study design, methodic support, thematic publications reviewing, approval of the manuscript for publication; Chizhova, O.Yu. — patient selection, examination and management, management of contributors, approval of the manuscript for publication; Belousova, L.N. — management of contributors, collection of materials, hematic publications reviewing, approval of the manuscript for publication; Pavlova, E.Yu. and Alieva, M.K. — patient selection, examination and management; Sushilova, A.G. — collection of materials, thematic publications reviewing; Sheiko, A.D. — statistical data processing.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Bakulin I.G., Chizhova O.Yu., Belousova L.N., Pavlova E.Yu., Sushilova A.G., Sheiko A.D., Alieva M.K. Respiratory Diseases and Hyperammonemia. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 32–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-32-37

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что нарушения нутритивного (трофологического) статуса являются самостоятельным негативным фактором, определяющим исход различных заболеваний внутренних органов, в том числе протекающих с дыхательной недостаточностью [1]. Снижение ИМТ — независимый фактор неблагоприятного прогноза и риска смерти больных, так как прямо пропорционально падению тощей массы тела уменьшаются и сила, и выносливость скелетной мускулатуры, а также сократимость диафрагмы.

Единое представление о патогенезе нутритивной (трофологической) недостаточности при заболеваниях органов дыхания в настоящее время не сформировано. При этом большинство авторов единодушны во мнении, что нарушение пищевого поведения в виде недостаточного потребления пищи играет незначительную роль, и отводят приоритет системному воспалению, увеличению базального метаболического уровня и сдвигу гомеостаза в сторону катаболических процессов [1–3].

Известно, что нутритивный (трофологический) статус является самостоятельным фактором, определяющим исход ХОБЛ. Распространенность дефицита массы тела при ХОБЛ повышается вместе с нарастанием тяжести заболевания [4, 5]. Доказано, что у пациентов с ХОБЛ и ИМТ менее  $18 \text{ кг/м}^2$  пятилетняя выживаемость в 2 раза ниже, чем у пациентов с ИМТ более  $29 \text{ кг/м}^2$  [6].

Течение ХОБЛ характеризуется наличием хронического оксидативного стресса с повышением концентрации активных форм кислорода и циклооксигеназы, которые угнетают деятельность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса, внутриклеточных структур и ферментов, участвующих в энергетическом метаболизме и функционировании мышечных клеток [7]. Таким образом, несмотря на адекватный пищевой рацион, пациенты попадают в ситуацию метаболически обусловленного энергетического дефицита на фоне гиперпродукции аммиака.

В условиях повышенной катаболической активности происходят дезаминирование аминокислот, биогенных аминов, распад азотистых компонентов углеводов и липидов, пуриновых и пиримидиновых производных, что приводит к повышению концентрации аммиака в сыворотке крови [8].

Аммиак в нормальных концентрациях — это естественный компонент всех жидких сред организма [9]. Основным органом, утилизирующим аммиак посредством биосинтеза мочевины, выделяемой почками, является печень, поэтому до 90% случаев гипераммониемии обусловлено различными заболеваниями печени, как правило, на стадии цирроза (ЦП) [10]. Лечение многих из них, в частности ЦП, остается глобальной медико-социальной и экономической проблемой, несмотря на стремительный прогресс в современных методах терапии [11].

Известно, что одним из самых частых осложнений ЦП является саркопения. Саркопения и гипераммониемия, по предположению ряда авторов, взаимообусловлены и неразрывно связаны с осью «печень — мышцы» [12–16].

ЦП и гипераммониемия, ускоряя катаболизм аминокислот, усиливают образование в скелетных мышцах аммония, что приводит к дальнейшему нарушению белкового синтеза, даже при благоприятном действии современных методов нутритивной поддержки в отношении саркопении [17, 18].

Представления о патогенезе гипераммониемии расширяются, и сегодня известны не связанные с ЦП причины повышения уровня аммиака в системном кровотоке. В этих случаях, по-видимому, следует применять термин «нецирротическая гипераммониемия». В процессы метаболизма аммиака и гипераммониемии, кроме печени, включаются и другие органы и ткани (скелетная мускулатура, головной мозг, почки, сетчатка глаза и др.) посредством превращения глутамата в глутамин с участием фермента глутаминсинтазы [19]. И хотя в скелетной мускулатуре активность этого

Павлова Елена Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 8606-5874. <http://orcid.org/0000-0002-7919-2599>. E-mail: epavlova.doc@mail.ru

Сушилова Анастасия Геннадьевна — студентка 633А группы лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. <https://orcid.org/0000-0002-7277-5046>. E-mail: liya-belousova@yandex.ru

Шейко Анна Дмитриевна — студентка 444А группы лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. <http://orcid.org/0000-0002-1677-433X>. E-mail: knopfchenanka@gmail.com

Альева Марианна Камаловна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. <https://orcid.org/0000-0002-0763-6111>. E-mail: diezirrhose@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 32.)

фермента низкая, в условиях гипераммониемии роль глутаминсинтетазы становится крайне важной [20].

По данным ряда авторов [21–23], все состояния, сопровождающиеся нецирротической гипераммониемией, можно разделить на две группы. Первая группа включает патологии, причины которых сопряжены с нарастанием продукции аммиака: инфицирование аммиак-продуцирующими микроорганизмами или увеличение их числа, онкологические заболевания, трансплантация органов, белковая нагрузка или усиление катаболических процессов (тяжелые физические нагрузки, голодание, судороги, ожоги и травмы, полное парентеральное питание, гастроинтестинальные кровотечения, использование стероидов). Вторая группа связана с ухудшением процессов утилизации и выведения аммиака и включает уретростому, портальные шунты, прием некоторых лекарств (вальпроевой кислоты, глицина, карбамазепина, рибавирина, сульфасалазина и др.), нарушения метаболизма [21].

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости гипераммониемии при заболеваниях органов дыхания.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 36 пациентов с заболеваниями органов дыхания, госпитализированных в терапевтическое отделение клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в 2019 г. Диагноз ХОБЛ был у 21 (58,3%) человека, хронического бронхита — у 5 (13,9%), пневмонии — у 10 (27,8%). Заболевания гепатобилиарной системы являлись критерием исключения.

Средний возраст пациентов составил  $66,8 \pm 11,8$  года; из них 9 (25,0%) женщин и 27 (75,0%) мужчин. С целью оценки нутритивного статуса у всех больных определялись основные соматометрические показатели: рост, вес, ИМТ, окружность плеча нерабочей руки, окружность талии, толщина кожно-жировой складки над бицепсом, над трицепсом, ниже угла лопатки, в паховой области [24].

Для расчета частоты табакокурения использовался индекс курения.

Диагностика и ведение больных ХОБЛ проводились в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [25] (табл. 1).

Хронический бронхит определяли при наличии кашля с выделением мокроты на протяжении не менее 3 месяцев за 2 года.

Диагностика и ведение больных пневмонией проводились в соответствии с клиническими рекомендациями РФ 2014 года [26].

У каждого пациента произведено измерение уровня аммиака в капиллярной крови методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140, Arkray, Япония (референсные значения — 15–60 нмоль/л).

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с применением пакета прикладных программ Statistica 12 for Windows с определением средних значений, среднего квадратичного отклонения, вариационного размаха, максимальных и минимальных значений. Количественные показатели представлены как  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение.

Статистическая значимость различий двух относительных величин оценивалась по  $t$ -критерию ( $t > 2$ ). Критический уровень достоверности ( $p$ ) нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Для изучения взаимосвязи между качественными признаками был применен точный критерий Фишера, для количественных — коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R_s$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 36 пациентов выделены две группы: первая — 9 (25,0%) человек с повышенным уровнем аммиака ( $74,0 \pm 7,1$  нмоль/л), средний возраст —  $62,3 \pm 18,2$  года; вторая — 27 (75,0%) человек с нормальным уровнем аммиака ( $44,4 \pm 9,6$  нмоль/л), средний возраст —  $68,3 \pm 8,8$  года. В обеих группах было большинство мужчин: 7 (77,8%) в первой, 20 (74,1%) во второй. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $t = 0,22$   $p > 0,05$  и  $t = 0,90$   $p = 0,38$  соответственно). Пациентов с нормальным показателем ИМТ было 16 (44,5%), с избыточной массой тела — 12 (33,3%), с ожирением — 5 (13,9%), с недостаточной массой тела — 3 (8,3%). При анализе соматометрических показателей значимых различий между группами не было (табл. 2).

Характеристики больных с повышенным уровнем аммиака приведены в таблице 3. Среди пациентов с пневмонией 5 (50,0%) человек имели повышенный уровень аммиака, а в группе ХОБЛ/хронического бронхита — 4 (15,4%) человека (различия статистически незначимы,  $t = 1,91$   $p > 0,05$ ). Все они были сопоставимы по возрастным и соматометрическим показателям. Среднее значение ИМТ составило  $25,2 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>.

При анализе уровня аммиака обращают на себя внимание выявленные значимые различия. Так, у больных ХОБЛ/хроническим бронхитом уровень аммиака был значимо выше, чем при пневмонии (табл. 4).

При проведении сравнительного анализа у больных ХОБЛ найдены значимые различия по содержанию аммиака в зависимости от длительности заболевания. В группе с повышенным содержанием аммиака длительность ХОБЛ была существенно больше (табл. 5).

Значимой корреляции между показателями нутритивного (трофологического) статуса и концентрации аммиака у больных с заболеваниями органов дыхания не было ( $t < 2$ ,  $p > 0,05$ ).

Таблица 1 / Table 1

#### Распределение пациентов в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких, n (%)

Patients distribution depending on the severity of chronic obstructive pulmonary disease, n (%)

Степени тяжести / Severity	Количество больных / No. of patients (n = 21)
Легкая / Mild (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) I)	1 (4,8)
Средняя / Moderate (GOLD II)	12 (57,1)
Тяжелая / Severe (GOLD III)	6 (28,6)
Крайне тяжелая / Extremely severe (GOLD IV)	2 (9,5)

Сравнение соматометрических показателей у обследованных больных  
Somatometry comparison in patients

Соматометрические показатели / Somatometry	Все пациенты / All patients	Пациенты с повышенным уровнем аммиака / Patients with higher ammonia level	Пациенты с нормальным уровнем аммиака / Patients with normal ammonia level	Rs	P
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,2 ± 4,6	23,8 ± 4,7	25,6 ± 4,6	-0,15	0,41
Окружность плеча неработающей руки, см / Inactive arm circumference, cm	28,2 ± 3,7	25,9 ± 4,4	28,9 ± 3,3	-0,03	0,89
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	88,9 ± 13,8	87,1 ± 14,0	89,4 ± 14,2	-0,09	0,70
Толщина КЖС над бицепсом, мм / SFR under biceps, mm	5,5 ± 2,0	4,0 ± 1,3	6,0 ± 2,0	-0,12	0,60
Толщина КЖС над трицепсом, мм / SFR above triceps, mm	13,0 ± 6,3	8,8 ± 5,3	14,3 ± 6,2	-0,26	0,26
Толщина КЖС ниже угла лопатки, мм / SFR below shoulder blade level, mm	15,3 ± 5,2	12,9 ± 4,1	16,1 ± 1,0	-0,33	0,14
Толщина КЖС паховой области, мм / Inguinal SFR, mm	12,6 ± 6,0	11,0 ± 7,8	13,1 ± 5,5	-0,23	0,33

Примечание. Здесь и далее в таблицах: ИМТ — индекс массы тела, КЖС — кожно-жировая складка.  
Note. In tables: BMI: body mass index; SFR: skin-fat roll.

Характеристика пациентов с повышенным уровнем аммиака  
Characteristics of patients with higher ammonia level

Показатели / Parameter	Диагнозы / Diagnoses		t-критерий Стьюдента / Student's t-test
	пневмония / pneumonia (n = 5)	ХОБЛ + хронический бронхит / COPD + chronic bronchitis (n = 4)	
Возраст, годы / Age, years	61,8 ± 24,0	63,0 ± 10,8	0,09; p = 0,93
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	22,5 ± 4,5	24,8 ± 5,3	0,61; p = 0,57
Окружность плеча неработающей руки, см / Inactive arm circumference, cm	23,3 ± 0,4	27,7 ± 5,3	1,23; p = 0,34
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	80,0 ± 7,1	91,8 ± 16,8	0,91; p = 0,43
Толщина КЖС над бицепсом, мм / SFR under biceps, mm	4,3 ± 2,5	3,8 ± 0,3	0,32; p = 0,77
Толщина КЖС над трицепсом, мм / SFR above triceps, mm	7,8 ± 6,0	9,5 ± 6,0	0,32; p = 0,77
Толщина КЖС ниже угла лопатки, мм / SFR below shoulder blade level, mm	12,3 ± 3,9	13,3 ± 5,1	0,25; p = 0,82
Толщина КЖС паховой области, мм / Inguinal SFR, mm	10,5 ± 10,6	11,3 ± 8,1	0,10; p = 0,93

Примечание. Здесь и в таблице 4: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.  
Note. In tables 3, 4: COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

Характеристики обследованных больных  
Characteristics of patients

Показатели / Parameter	Диагнозы / Diagnoses		t-критерий Стьюдента / Student's t-test
	пневмония / pneumonia (n = 10)	ХОБЛ + хронический бронхит / COPD + chronic bronchitis (n = 26)	
Возраст, годы / Age, years	67,4 ± 17,9	66,6 ± 9,0	0,18; p = 0,85
Аммиак, нмоль/л / Ammonia, nmol/L	48,4 ± 14,3	60,7 ± 16,6	2,2; p = 0,03
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,4 ± 4,5	24,8 ± 4,7	0,85; p = 0,4
Окружность плеча неработающей руки, см / Inactive arm circumference, cm	26,7 ± 5,9	28,5 ± 3,4	0,77; p = 0,45
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	86,7 ± 12,6	88,3 ± 14,3	0,29; p = 0,77
Толщина КЖС над бицепсом, мм / SFR under biceps, mm	5,0 ± 2,2	5,6 ± 2,1	0,47; p = 0,64
Толщина КЖС над трицепсом, мм / SFR above triceps, mm	12,7 ± 9,5	13,1 ± 6,0	0,10; p = 0,92
Толщина КЖС ниже угла лопатки, мм / SFR below shoulder blade level, mm	12,2 ± 8,0	12,7 ± 5,9	0,13; p = 0,90
Толщина КЖС паховой области, мм / Inguinal SFR, mm	12,8 ± 2,9	15,7 ± 5,5	0,88; p = 0,39

Характеристики больных хронической обструктивной болезнью легких  
в зависимости от уровня аммиака  
Characteristics of COPD patients depending on ammonia levels

Показатели / Parameter	Пациенты с нормальным уровнем аммиака / Patients with normal ammonia level (n = 17)	Пациенты с повышенным уровнем аммиака / Patients with higher ammonia level (n = 4)	t-критерий Стьюдента / Student's t-test
Возраст, годы / Age, years	68,7 ± 6,5	68,3 ± 2,1	0,08; p = 0,93
Аммиак, нмоль/л / Ammonia, nmol/L	43,7 ± 10,7	70,0 ± 8,2	4,03; p = 0,001
Длительность заболевания, годы / Duration of disease, years	4,0 ± 3,1	10,3 ± 9,5	2,3; p = 0,03
Индекс курения, пачка/лет / Smoking index, packs/year	50,3 ± 29,5	31,1 ± 19,9	1,07; p = 0,29
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	24,4 ± 5,2	24,8 ± 5,3	0,44; p = 0,67
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	89,7 ± 15,3	91,8 ± 16,8	0,21; p = 0,83
Окружность плеча неработающей руки, см / Inactive arm circumference, cm	28,3 ± 3,3	27,7 ± 5,3	0,27; p = 0,79
Толщина КЖС над бицепсом, мм / SFR under biceps, mm	5,6 ± 1,9	3,8 ± 0,3	1,58; p = 0,14
Толщина КЖС над трицепсом, мм / SFR above triceps, mm	12,7 ± 5,5	9,5 ± 6,0	0,88; p = 0,40
Толщина КЖС ниже угла лопатки, мм / SFR below shoulder blade level, mm	16,2 ± 6,0	13,3 ± 5,1	0,76; p = 0,45
Толщина КЖС паховой области, мм / Inguinal SFR, mm	12,4 ± 5,9	11,3 ± 8,1	0,26; p = 0,80

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 25% случаев при заболеваниях органов дыхания выявлена гипераммониемия, которую можно расценивать как нецирротическую, так как наличие патологии гепатобилиарной системы у данной группы пациентов являлось критерием невключения в исследование. Несмотря на то что в нашей работе не обнаружена статистически значимая корреляция

между нецирротической гипераммониемией и нутритивным (трофологическим) статусом, наличие патогенетической взаимосвязи между ними отвергать нельзя. Вопрос о том, является ли дефицит массы тела определяющим фактором нецирротической гипераммониемии, остается неопределенным и требует дальнейшего изучения с большим количеством наблюдений.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Luo Y., Zhou L., Li Y. et al. Fat-free mass index for evaluating the nutritional status and disease severity in COPD. *Respir. Care.* 2016; 61(5): 680–8. DOI: 10.4187/respcare.04358
- Hsieh M.J., Yang T.M., Tsai Y.H. Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2016; 115(8): 595–601. DOI: 10.1016/j.jfma.2015.10.008
- Hallin R., Janson C., Arnardottir R.H. et al. Relation between physical capacity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Clin. Respir. J.* 2011; 5(3): 136–42. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2010.00208.x
- Marco E., Sanchez-Rodríguez D., Davalos-Yerovi V.N. et al. Malnutrition according to ESPEN consensus predicts hospitalizations and long-term mortality in rehabilitation patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nutr.* 2018; 38(5): 2180–6. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.09.014
- Чижова О.Ю., Павлова Е.Ю., Семенова Е.А. Системные эффекты двойной бронходилатации в терапии хронической обструктивной болезни легких (клиническое наблюдение). *Практическая пульмонология.* 2017; 3: 115–21. [Chizhova O.Yu., Pavlova E.Yu., Semenova E.A. Systemic effects of double bronchodilation in patient with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical case. *Practical Pulmonology.* 2017; 3: 115–21. (in Russian)]
- Шестакова Н.В., Невзорова В.А., Текутьева Л.А. и др. Опыт применения функциональных продуктов питания для коррекции питательной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования.* 2013; 5. [Shestakova N.V., Nevzorova V.A., Tekuteva L.A. et al. Experience in the use of functional foods to correct nutritional deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Modern*

- problems of science and education. 2013; 5. (in Russian)]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10613> (дата обращения — 15.08.2020).
- Leitner L.M., Wilson R.J., Yan Z., et al. Reactive oxygen species/nitric oxide mediated inter-organ communication in skeletal muscle wasting diseases. *Antiox. Redox Signal.* 2017; 26(13): 700–17. DOI: 10.1089/ars.2016.6942
- Северин Е.С. Биологическая химия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 364 с. [Severin E.S. Biological chemistry. M.: GEOTAR-Media; 2008. 364 p. (in Russian)]
- Odigwe C.C., Khatiwada B., Holbrook C. et al. Noncirrhotic hyperammonemia causing relapsing altered mental status. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2015; 28(4): 472–4. DOI: 10.1080/08998280.2015.11929312
- Nevah M.I., Fallon M.B. Hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome and systemic complications of liver disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management.* Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2010: 1543–55.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Цирроз печени: что нового в лечении. *Эффективная фармакотерапия.* 2014; 43: 42–50. [Bakulin I.G., Sandler Yu.G. Liver cirrhosis: what's new in treatment. *Effective Pharmacotherapy.* 2014; 43: 42–50. (in Russian)]
- Dasarathy S., Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 65(6): 1232–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.040
- Davuluri G., Krokowski D., Guan B.J. et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of L-leucine in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2016; 65(5): 929–37. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.004

14. Dasarathy S. Etiology and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2016; 32(3): 159–65. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000261
15. Jindal A., Jagdish R.K. Sarcopenia: ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin. Mol. Hepatol.* 2019; 25(3): 270–9. DOI: 10.3350/cmh.2019.0015
16. Dasarathy S., Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2018; 21(1): 30–6. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000426
17. Костюченко Л.Н., Подкопаев Д.В., Парфёнов А.И. и др. Нутрициология в гастроэнтерологии. М.; 2013. 432 с. [Kostyuchenko L.N., Podkopaev D.V., Parfenov A.I. et al. *Threpsology in gastroenterology.* М.; 2013. 432 p. (in Russian)]
18. Лященко Ю.Я., Багненко С.Ф., Морозов И.А. и др. Парентеральное и энтеральное питание. М.; 2015. 800 с. [Lyaschenko Yu.Ya., Vagnenko S.F., Morozov I.A. et al. *Parenteral and enteral feeding.* М.; 2015. 800 p. (in Russian)]
19. Косенко Е.А., Тихонова Л.А., Каминский Ю.Г. Аммиак и ферменты обмена аммиака в разных отделах мозга при гипераммониемии. *Нейрохимия.* 2015; 32(2): 160–8. [Kosenko E.A., Tikhonova L.A., Kaminskiy Yu.G. *Ammonia and enzymes of ammonia metabolism in different brain regions in hyperammonemia.* *Neurochemistry.* 2015; 32(2): 160–8. (in Russian)]
20. Damink S.W.M.O., Jalan R., Dejong C.H.C. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab. Brain Dis.* 2009; 24(1): 169–81. DOI: 10.1007/s11011-008-9122-5
21. Schmilovitz-Weiss H., Laish I., Levi Z. et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein in liver transplant recipients and the metabolic syndrome. *Ann. Hepatol.* 2012; 11(3): 343–9.
22. Лазебник Л.Б., Голованова Е. В., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 172(12): 4–23. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. *Russian consensus “Hyperammonemia in adults”.* *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; 172(12): 4–23 (in Russian)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23
23. Laish I., Ben Ari Z. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int.* 2011; 31(9): 1259–70. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02550.x
24. Бацуква Н.Л., Борисова Т.С. Гигиеническая оценка статуса питания: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2010. 24 с. [Batsukova N.L., Borisova T.S. *Sanitary audit of nutritional status: a study guide.* Minsk: BSMU; 2010. 24 p. (in Russian)]
25. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. URL: [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) (дата обращения — 06.08.2020). [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. *Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations.* URL: [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) (Accessed August 6, 2020). (in Russian)]
26. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. URL: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/TyagelayaVP%20\(1\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/TyagelayaVP%20(1).pdf) (дата обращения — 06.08.2020). [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. *Clinical recommendations for diagnosis, management and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults.* URL: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/TyagelayaVP%20\(1\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/TyagelayaVP%20(1).pdf) (Accessed August 6, 2020). (in Russian)] 

Поступила / Received: 07.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 28.05.2020

# Успешный опыт применения бронхиальной термопластики у пациентки с тяжелым течением бронхиальной астмы

Г.М. Куклина, И.В. Сивокозов, Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелёв

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** описать опыт применения бронхиальной термопластики (БТ) у пациентки с гормонозависимой бронхиальной астмой (БА) тяжелого течения.

**Основные положения.** В связи с неэффективным применением базисной терапии БА в анамнезе и длительным нерезультативным использованием системных ГКС пациентке была проведена БТ, состоявшая из трех сеансов.

Стабилизация состояния наступала на 5–6-е сутки после каждого сеанса БТ: уменьшалась одышка, исчезали хрипы в легких, прекращалось отделение мокроты. При контроле через 6 месяцев пациентка находилась на базисной терапии (комбинация будесонида с формотеролом (Симбикорт) 160/4,5 мкг — 2 дозы 2 раза в день, метилпреднизолон 4 мг — 1 раз в день), жалоб не предъявляла. В легких прослушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было, показатель ОФВ<sub>1</sub> составил 95%, ЖЕЛ — 113%.

**Заключение.** Три сеанса БТ позволили снизить дозу системных ГКС до минимальной, наладить базисную терапию и добиться долгосрочной ремиссии БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, бронхиальная термопластика, глюкокортикостероиды.

**Вклад авторов:** Куклина Г.М. — ведение пациента, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Сивокозов И.В. — выполнение бронхиальной термопластики, подбор литературы для обзора; Макарьянц Н.Н. — подбор больного для термопластики; Шмелёв Е.И. — проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Куклина Г.М., Сивокозов И.В., Макарьянц Н.Н., Шмелёв Е.И. Успешный опыт применения бронхиальной термопластики у пациентки с тяжелым течением бронхиальной астмы. Доктор.Ру. 2020; 38–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-38-41

# Successful Use of Bronchial Thermoplastics in a Female Patient with Severe Bronchial Asthma

G.M. Kuklina, I.V. Sivokozov, N.N. Makaryants, E.I. Shmelev

Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the use of bronchial thermoplastics (BT) in a female patient with severe hormone-dependent bronchial asthma (BA).

**Key Points.** Because of the history of unsuccessful use of the basic BA therapy and continuous inefficient use of the systemic glucocorticosteroids, the patient underwent a three-session BT.

Her condition stabilised on day 5–6 following each BT session: shortness of breath retracted, stridor and sputum discharge disappeared. During a follow-up visit in 6 months, the patient had basic therapy (budesonide with formoterol (Symbicort) 160/4.5µg, 2 doses bid, methylprednisolone 4mg, once daily); she had no complains. The patient had vesicular respiration without stridor; forced expiratory volume<sub>1</sub> was 95%, lung capacity was 113%.

**Conclusion.** Three BT sessions allowed minimising glucocorticosteroids dose, adjusting basic therapy and achieving long-term BA remission.

**Keywords:** bronchial asthma, bronchial thermoplastics, glucocorticosteroids.

**Contributions:** Shmelev, E.I. — review of critically important material; Kuklina, G.M. — patient management, text of the article, approval of the manuscript for publication; Sivokozov, I.V. — bronchial thermoplastics, selection of literature for review; Makaryants, N.N. — selection of the patient for thermoplastics; Shmelev, E.I. — review of critically important material.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Kuklina G.M., Sivokozov I.V., Makaryants N.N., Shmelev E.I. Successful Use of Bronchial Thermoplastics in a Female Patient with Severe Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 38–41. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-38-41

Куклина Галина Михайловна (**автор для переписки**) — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY SPIN: 1891-6482. <https://orcid.org/0000-0002-1011-4250>. E-mail: [kgm74@mail.ru](mailto:kgm74@mail.ru)

Сивокозов Илья Владимирович — к. м. н., заведующий отделом бронхоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY SPIN: 3929-0195. <https://orcid.org/0000-0002-8170-3300>. E-mail: [sivokozov@bronchology.ru](mailto:sivokozov@bronchology.ru)

Макарьянц Наталья Николаевна — д. м. н., заведующая 2-м терапевтическим отделением ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY SPIN: 6455-6060. E-mail: [roman4000@yandex.ru](mailto:roman4000@yandex.ru)

Шмелёв Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: [eishmelev@mail.ru](mailto:eishmelev@mail.ru)

**Б**ронхиальная термoplastика (БТ) применяется в целях немедикаментозной терапии тяжелой бронхиальной астмы (БА), метод имеет клинически доказанную эффективность (при длительности наблюдения не менее 5 лет) [1]. В 2010 г. БТ была одобрена для клинического использования в США, с 2018 г. она доступна на территории РФ.

При лечении больных тяжелой астмой посредством БТ происходит доставка контролируемой терапевтической радиочастотной энергии к стенке дыхательных путей (ДП), что ведет к нагреванию ткани и уменьшению объема гладких мышц, присутствующих в стенке ДП [2].

БТ — метод эндоскопического лечения тяжелой БА, направленный на коррекцию ремоделирования бронхиальной стенки. Точкой приложения является гипертрофированный гладкомышечный слой бронхиальной стенки, на который воздействуют контролируемым радиочастотным тепловым излучением: поочередно в основные бронхи под контролем бронхоскопа вводится радиоволновой излучатель, который разрушает часть мышечных волокон бронха. В последующем уменьшается как общий объем мышечной массы, так и способность гладкомышечных клеток к сокращению, а соответственно, снижается бронхоконстрикция. Бронхообструкция не может быть такой выраженной, как ранее, в результате приступы становятся более редкими и менее интенсивными. Процедура БТ обычно проводится в три сеанса суммарной длительностью около часа. При этом сохраняется спазмолитический ответ оставшейся гладкой мускулатуры бронхов на применяемые бронходилататоры [3, 4].

В настоящее время Глобальной инициативой по борьбе с бронхиальной астмой (англ. Global Initiative for Asthma, GINA) БТ рекомендована в качестве метода дополнительной терапии БА 5-й степени — для помощи тем пациентам, у которых симптоматика заболевания сохраняется в условиях фармакологического лечения<sup>1</sup>. БТ с применением системы Alair™ (Boston Scientific Corporation, США) показана для терапии БА у пациентов старше 18 лет. Система состоит из двух основных компонентов: радиочастотного контроллера и одноразового катетера, позволяющего доставить тепловую энергию в заданную точку бронхиального дерева.

БТ одобрена для лечения тяжелой стойкой астмы, симптомы которой не контролируются несмотря на применение высоких доз ингаляционных ГКС и длительно действующих бета-агонистов (ДДБА)<sup>2</sup>.

На неконтролируемую астму указывают: стойкой плохой контроль симптомов заболевания с частыми тяжелыми обострениями или одно серьезное обострение, повлекшее за собой госпитализацию; поступление в отделение интенсивной терапии или на ИВЛ в предыдущем году.

Пациенты, отобранные для лечения методом БТ, должны соответствовать критериям тяжелой астмы, установленным Европейским респираторным обществом (англ. European Respiratory Society, ERS) и Американским торакальным обществом (англ. American Thoracic Society, ATS). Эта группа составляет 3,6–10% от всех больных астмой<sup>3</sup>.

Применение БТ следует рассматривать у больных тяжелой астмой с преобладающим компонентом хронической

обструкции ДП и пациентов с неудовлетворительным ответом на анти-IgE, анти-IL-5 и макролиды [5, 6].

*Основные критерии отбора больных для проведения БТ:*

- диагностика тяжелой астмы в соответствии с критериями ERS/ATS;
- возраст от 18 до 65 лет (возраст 65–75 лет может быть приемлемым в специализированных центрах);
- письменное информированное согласие на БТ;
- готовность и способность пройти три процедуры бронхоскопии;
- применение комбинации высокодозного ингаляционного ГКС с ДДБА;
- применение системных ГКС в дозе  $\leq 10$  мг/день (дозы  $> 10$ , но  $< 40$  мг/день могут быть приемлемыми в специализированных центрах, институтах);
- возможно также применение модификаторов лейкотриена и/или анти-IgE;
- $ОФВ_1 \geq 60\%$  (значения  $ОФВ_1 > 30\%$ , но  $< 60\%$  могут быть приемлемыми в профилированных центрах БТ);
- оценка по Опроснику по контролю над астмой (англ. Asthma Control Questionnaire, ACQ)  $> 1,5$  балла;
- оценка по Опроснику по качеству жизни при астме (англ. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ)  $\leq 6,25$  балла;
- воздержание от курения в течение одного года и более (если бывший курильщик, индекс курения  $< 10$ ).

*Основные критерии отказа от проведения БТ:*

- обострение астмы;
- наличие опасной для жизни астмы в анамнезе (перенесенная интубация трахеи);
- $\geq 3$  госпитализации по поводу астмы за предыдущие 12 месяцев;
- $\geq 4$  инфекции нижних ДП за предыдущие 12 месяцев;
- другие респираторные заболевания, включая эмфизему, кистозный фиброз, дисфункцию голосовых связок;
- обструкция ДП, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом или аллергический аспергиллез, сегментарный ателектаз, дольчатая консолидация, значительный или нестабильный легочный инфильтрат или пневмоторакс, подтвержденный рентгенографией грудной клетки;
- сердечно-сосудистые заболевания, включая инфаркт миокарда, стенокардию, сердечную дисфункцию, сердечную аритмию, дефект проводимости, кардиомиопатию или инсульт, известную аневризму аорты;
- серьезные сопутствующие заболевания, включая рак, почечную недостаточность, заболевания печени или цереброваскулярные заболевания;
- неконтролируемая гипертензия;
- известная коагулопатия и/или тромбоцитарные нарушения;
- любое другое заболевание, которое может помешать процедуре БТ;
- чувствительность к лекарствам, необходимым для выполнения бронхоскопии;
- наличие имплантированного устройства электростимуляции;
- ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>;
- беременность.

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. 199 p. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (дата обращения — 17.01.2020).

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Там же.

Успех БТ зависит от соблюдения трех условий:

- 1) правильного выбора пациента, нуждающегося в данной процедуре;
- 2) применения надлежащей техники;
- 3) интенсивного постпроцедурного ухода и последующего наблюдения.

Использование БТ не означает, что пациент может отказаться от лекарственной терапии. Решение о продолжении БТ должно приниматься на основании истории болезни, результатов атопических тестов, данных лабораторных исследований и с учетом предыдущего ответа на лечение.

Показано, что пациенты, получавшие БТ, демонстрируют клинически значимый ответ и статистически значимое улучшение показателя AQLQ на 0,5 балла и более. Проведение БТ приводило к сокращению числа серьезных обострений на 45%, после БТ с использованием системных ГКС частота обращений в отделение неотложной помощи снижалась на 45% [5, 6].

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Женщина, 38 лет, поступила в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (ЦНИИТ) 1 апреля 2019 г. с жалобами на повышение температуры тела до 37,3 °С, кашель со слизистой мокротой, одышку при физической нагрузке, приступы удушья до 3–4 раз в сутки, гнойные выделения из носа, слабость.

Из анамнеза известно, что пациентка курила по 10 сигарет в день в течение 8 лет. Последние 6 лет не курит. В течение 13 лет работала парикмахером. Дважды перенесла пневмонию в детстве и дважды во взрослом возрасте — в 2013 и 2018 г. Ежегодно проходила флюорографическое обследование, патологии не выявлено. Эпизоды одышки впервые появились в декабре 2013 г. Неоднократно госпитализировалась в стационары с диагнозом острого бронхита.

В 2014 г. впервые был установлен диагноз БА тяжелой степени. Пациентка в стационаре получала терапию цефтриаксоном, комбинацией ипратропия бромидом с фенотеролом (Беродуал), преднизолоном в дозе 30 мг/сут, дексаметазоном с продолжением лечения амбулаторно комбинациями салметерола с флутиказона пропионатом (Серетид), ипратропия бромидом с фенотеролом (Беродуал). После отмены системных ГКС вновь появились приступы удушья.

Обострения БА, риносинусита происходят по 3–4 раза в год с постоянной госпитализацией в разные стационары г. Москвы. Лечение в разное время: беклометазона дипропионат (Кленил УДВ), комбинация ипратропия бромидом с фенотеролом (Беродуал), инфузии преднизолона внутривенно, азитромицин, аминофиллин, комбинация формотерола с будесонидом.

В течение последних двух лет каждый месяц применяла бетаметазон (Дипроспан) внутримышечно, монтелукаст перорально. В анамнезе непереносимости НПВС не было. IgE в пределах нормы, аллергопробы отрицательные. При обследовании у ревматолога васкулит и системные заболевания исключены. Была попытка применения реслизумаба (двукратно в течение 2 месяцев) — без эффекта. Базисная терапия: комбинация салметерола с флутиказона пропионатом (Серетид) 50/500 по 1 дозе 2 раза в день, тиотропий по 1 дозе 1 раз в день.

С февраля 2019 г. состояние ухудшилось: участились приступы удушья, кашля, заложенности носа; возросла потребность в короткодействующих бета-2-агонистах. В течение последних 4 дней повысилась температура до 37,3 °С.

При проведении бронходилатационного теста с бета-2-агонистами отмечен прирост ОФВ<sub>1</sub> на 30%. На КТ органов грудной клетки — полисегментарные участки инфильтрации в легких с обеих сторон.

При поступлении в ЦНИИТ состояние средней степени тяжести. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, выслушиваются сухие свистящие хрипы с обеих сторон, дистанционные хрипы, дыхание проводится во все отделы легких. ЧДД — 16 в минуту, SpO<sub>2</sub> — 95%. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС — 78 в минуту, АД — 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

КТ органов грудной клетки от 02.04.2019: в обоих легких полисегментарно и асимметрично расположены участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различных размеров. В С4 справа и в С1–2, С5 слева — ограниченные субплевральные участки альвеолярной инфильтрации. Визуализируются множественные внутрилегочные лимфатические узлы нормальных размеров. Просветы трахеи и бронхов не изменены. Стенки множества сегментарных и субсегментарных бронхов утолщены, просветы их свободные.

В гемограмме эозинофилия — 11%, ускорение СОЭ до 21 мм/ч, остальные показатели в норме. Биохимические показатели и анализ мочи в норме. На спирометрии снижение ОФВ<sub>1</sub> до 54%, ЖЕЛ — 78%, индекс Тиффно — 59. При выполнении бронходилатационного теста с салбутамолом отмечен прирост ОФВ<sub>1</sub> на 31,5%, 450 мл. По данным ЭКГ от 03.04.2019 выявлены тахикардия — 96 уд/мин, гипертрофия правого предсердия, значительные изменения миокарда нижне-боковой области левого желудочка. В анализе мокроты микобактерии туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ не обнаружены, получен рост *Streptococcus viridans* — 10<sup>6</sup> КОЕ/мл в диагностическом титре.

В результате проведенных обследований был установлен диагноз: *Бронхиальная астма, гормонозависимая, тяжелая, неконтролируемая, обострение. Внебольничная полисегментарная двусторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность — 2. Риносинусит. Артериальная гипертензия 1-й степени, риск 2-й.*

Лечение включало антибактериальную терапию по поводу пневмонии и базисную терапию БА (цефтриаксон, комбинация ипратропия бромидом с фенотеролом (Ипратерол-натив), амброксол, беклометазона дипропионат (Кленил УДВ) через небулайзер, метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут, инфузии преднизолона, калия аспарагината с магния аспарагинатом, верапамил, аминофиллин, пентаэритрита тетрагидрат, плазмаферез и лимфоцитоплазмаферез с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов преднизолоном) с удовлетворительной переносимостью и положительной клинико-рентгенологической динамикой.

По данным КТ органов грудной клетки от 16.04.2019, произошло рассасывание инфильтративных изменений в легких и полное исчезновение зон «матового стекла». Клинически исчезли приступы удушья, кашель, прекратились выделения из носа и отделение мокроты, уменьшилась одышка. В легких констатировались везикулярное дыхание, отсутствие хрипов. В гемограмме нормализовались уровень эозинофилов (4%) и показатель СОЭ (13 мм/ч). При спирометрии было отмечено увеличение ЖЕЛ до 115% и ОФВ<sub>1</sub> до 91%.

Учитывая наличие гормонозависимой БА, неконтролируемой, тяжелого течения, неэффективность применения

базисной терапии БА в анамнезе, длительное использование системных ГКС без достижения контроля над симптомами БА, было принято решение о проведении пациентке БТ в три сеанса.

24.04.2019 состоялся 1-й сеанс: серия термопластики бронхов нижней доли справа, общее количество активаций — 25. В раннем периоде после БТ отмечались усиленные одышки, появление слизисто-гнойной мокроты, хрипов в легких, в связи с чем пациентке проводилась антибактериальная терапия моксифлоксацином внутривенно, затем кларитромицином перорально, применялись системные и ингаляционные ГКС (инфузии дексаметазона, ингаляции беклометазона дипропионата (Кленил УДВ) через небулайзер), бронхолитическая терапия с положительной клинической динамикой.

05.06.2019 был выполнен 2-й сеанс: серия термопластики бронхов нижней доли слева, общее количество активаций — 25. В раннем периоде после БТ также произошло усиление одышки, появились слизисто-гнойная мокрота, хрипы в легких — пациентке проводилась антибактериальная терапия, применялись системные и ингаляционные ГКС, бронхолитическая терапия с положительной клинической динамикой.

03.07.2019 был проведен 3-й сеанс: серия термопластики бронхов верхних долей справа и слева, правого и левого главных бронхов, общее количество активаций — 22. В ран-

нем периоде после БТ у пациентки вновь усилилась одышка, появились слизисто-гнойная мокрота, хрипы в легких, что обусловило проведение антибактериальной терапии, применение системных и ингаляционных ГКС, бронхолитической терапии с положительной клинической динамикой.

Стабилизация состояния наступала на 5–6-е сутки после проведения каждого сеанса БТ: уменьшалась одышка, исчезали хрипы в легких, прекращалось отделение мокроты, улучшались показатели спирограммы.

При контроле через 6 месяцев пациентка находилась на терапии комбинацией будесонида с формотеролом (Симбикорт) 160/4,5 мкг (2 дозы 2 раза в день), метилпреднизолоном 4 мг (1 табл. утром). Чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла. В дополнительных ингаляциях бета-2-агонистов не нуждалась. В легких определялось везикулярное дыхание, хрипов не было. Показатель ОФВ<sub>1</sub> составил 95%, ЖЕЛ — 113%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном клиническом наблюдении показано успешное применение бронхиальной термопластики (БТ) у пациентки с тяжелым течением гормонозависимой бронхиальной астмы (БА). Три сеанса БТ позволили снизить дозу системных ГКС до минимальной (4 мг/сут метилпреднизолона), наладить базисную терапию и достичь долгосрочной ремиссии БА.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Anci K.E., Lynch M.P., Leas B.F., Apter A.J., Bryant-Stephens T., Kaczmarek J.L. et al.; ECRI Institute — Penn Medicine Evidence-based Practice Center Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in management of asthma. Comparative effectiveness review No. 202. December 2017. DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER202>
2. Facciolo N., Polese G., Romani S., Corbetta L. Competence in bronchial thermoplasty. *Panminerva Med.* 2019; 61: 422–8. DOI: [10.23736/S0031-0808.18.03582-6](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03582-6)
3. Burn J., Sims A.J., Patrick H., Heaney L.G., Niven R.M. Efficacy and safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: a prospective, longitudinal, cohort study using evidence from the UK Severe

*Asthma Registry. BMJ Open.* 2019; 9: e026742. DOI: [10.1136/bmjopen-2018-026742](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026742)

4. Madan K., Mittal S., Suri T.M., Jain A., Mohan A., Hadda V. et al. Bronchial thermoplasty for severe asthma: A position statement of the Indian chest society. *Lung India.* 2020; 37: 86–96.
5. Bonta P.I., Chanez P., Annema J.T., Shah P.L., Niven R. Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration.* 2018; 95(5): 289–300. DOI: [10.1159/000488291](https://doi.org/10.1159/000488291)
6. Tan L.D., Yoneda K.Y., Louie S., Hogarth D.K., Castro M. Bronchial thermoplasty: a decade of experience: state of the art. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7(1): 71–80. Epub. 2018 Sep 5. DOI: [10.1016/j.jaip.2018.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.017) 

Поступила / Received: 28.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.02.2020



# Принципы рациональной антибиотикотерапии больных острым бактериальным риносинуситом

В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, В.В. Лобачева

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** продемонстрировать актуальность рационального использования антибиотикотерапии в лечении больных острым бактериальным риносинуситом.

**Основные положения.** В XXI веке резистентность возбудителей бактериальных инфекций во всем мире несет глобальную угрозу здравоохранению, несмотря на значительные успехи медицины. На основе проведенного анализа реального клинического случая острого бактериального риносинусита демонстрируется необходимость соблюдения современных принципов рациональной антибиотикотерапии в практике врача любой специальности.

**Заключение.** Представленный клинический случай подтверждает определяющую роль рациональной этиотропной терапии в успешном лечении больных острым бактериальным риносинуситом, а именно адекватного выбора стартового антибиотика (в нашем случае — амоксициллина/клавуланата) для эрадикации наиболее вероятных возбудителей патологического процесса.

**Ключевые слова:** острый бактериальный риносинусит, антибактериальные препараты, бактериальная резистентность, рациональная антибиотикотерапия, аминопенициллины, амоксициллин/клавуланат, Амоксиклав.

**Вклад авторов:** Свистушкин В.М. — утверждение рукописи для публикации; Никифорова Г.Н. — анализ литературных источников, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Лобачева В.В. — поиск и анализ литературных источников, написание статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Лобачева В.В. Принципы рациональной антибиотикотерапии больных острым бактериальным риносинуситом. Доктор.Ру. 2020; 19(11): 42–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-42-45



## Rational Antibiotic Therapy in Patients with Bacterial Rhinosinuitis

V.M. Svistushkin, G.N. Nikiforova, V.V. Lobacheva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To demonstrate the significance of the rational use of antibiotics in management of patients with bacterial rhinosinuitis.

**Key Points.** In the 21st century, bacterial infectious organisms are becoming more resistant and pose a global threat for the health care system, despite considerable achievements. The case study of acute bacterial rhinosinuitis demonstrates the role of the modern principles of rational antibiotic therapy prescribed by any medical professional.

**Conclusion.** The case study supports the defining role of the rational causal treatment in efficient management of patients with acute bacterial rhinosinuitis namely an adequately selected initial antibiotic (in this case it was amoxicillin/clavulanate) for eradication of the most common pathogens.

**Keywords:** acute bacterial rhinosinuitis, antibacterials, bacterial resistivity, rational antibiotic therapy, aminopenicillins, amoxicillin/clavulanate, Amoxiclav.

**Contributions:** Svistushkin, V.M. — approval of the manuscript for publication; Nikiforova, G.N. — review of literature, text of the article, approval of the manuscript for publication; Lobacheva, V.V. — search and review of literature, text of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Lobacheva V.V. Rational Antibiotic Therapy in Patients with Bacterial Rhinosinuitis. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 42–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-42-45

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одно из самых частых заболеваний, по поводу которого пациенты обращаются к врачам первичного амбулаторного звена, является острый риносинусит. Согласно рекомендациям международных профессиональных

сообществ, используемый ранее для обозначения вышеуказанной патологии термин «синусит» некорректен, так как практически всегда у таких больных воспалительные изменения имеют место в слизистой оболочке как полости носа, так и околоносовых пазух [1]. Острый риносинусит не так часто

Свистушкин Валерий Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9040-5720. E-mail: svvt3@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна (автор для переписки) — д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8740-0690. E-mail: gn\_nik\_63@mail.ru

Лобачева Виктория Викторовна — аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1. E-mail: viktoria.loba4ewa@ya.ru

развивается как самостоятельная нозологическая единица, как правило, данный симптомокомплекс является проявлением острого респираторного заболевания. Острый катаральный риносинусит в иностранной литературе определяется как банальная простуда — *common cold*. Преобладающее большинство эпизодов острого риносинусита имеют вирусную этиологию и только около 2% клинических случаев характеризуются присоединением бактериальных возбудителей [2].

В Соединенных Штатах Америки количество обращений за медицинской помощью пациентов с острым воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух достигает 3 млн, а в Европе, по данным согласительного документа EPOS-2020, частота острого риносинусита составляет до 5 раз в год у взрослых и до 10 раз у детей [3, 4].

В России отсутствует официальная статистика обращений пациентов к врачу по поводу острого риносинусита. По косвенным данным, основанным на статистических отчетах некоторых медицинских учреждений, отмечается достаточно выраженная тенденция к увеличению числа таких больных [5].

В современной медицинской литературе признано разделение острых риносинуситов на катаральный (вирусный), поствирусный, рецидивирующий и бактериальный [2]. Острый бактериальный риносинусит в подавляющем большинстве случаев является осложнением вирусного процесса в пазухах. Прогрессирование острых воспалительных изменений обуславливает выраженный отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, блокаду естественных соустьев и снижение парциального давления кислорода в синусах, нарушение реологии и эвакуации секрета. Создаются благоприятные условия для активизации бактериальных агентов и суперинфицирования патогенами [6].

Этиотропные факторы острого бактериального риносинусита достаточно хорошо известны — доминируют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или их ассоциация (70–75%), около 15–20% приходится на *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, анаэробов и некоторых других возбудителей. У детей с острым бактериальным риносинуситом *M. catarrhalis* выявляется чаще, чем у взрослых, — почти у 20% заболевших.

Для успешного исхода лечения пациента с острым бактериальным риносинуситом в первую очередь нужны эрадикация возбудителя, предупреждение рецидивирования процесса, развития регионарных и внутричерепных осложнений и наиболее быстрое восстановление качества жизни. Но, к сожалению, при обращении пациента к врачу практически невозможно сразу идентифицировать конкретного возбудителя и определить его чувствительность к этиотропным препаратам. При классическом бактериологическом исследовании необходимо достаточно длительное ожидание результатов, и нельзя исключить вероятность роста числа клинически незначимых в конкретном случае микроорганизмов.

В отсутствие результатов микробиологического исследования больным острым бактериальным риносинуситом среднетяжелого и тяжелого течения показано эмпирическое назначение системной антибиотикотерапии. Эмпирическая антибактериальная терапия у пациентов с острым бактериальным риносинуситом основывается на локальных эпидемиологических данных, оценке факторов риска инфицирования резистентными возбудителями и назначается в соот-

ветствии с клиническими рекомендациями, разработанными Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов (НМАО) и утвержденными Минздравом России [7].

Предпочтение при выборе лечения отдается антибактериальному препарату бактерицидного действия, активному в отношении наиболее вероятных возбудителей данного заболевания, способному преодолевать значимые механизмы вторичной резистентности, по локальным данным, и создавать адекватные концентрации в очаге инфекции. Эффективность и безопасность лекарственного средства должны быть подтверждены в контролируемых клинических исследованиях. Важно учитывать удобство применения препарата и экономические затраты.

Мировое медицинское сообщество на современном этапе столкнулось с проблемой микробной антибиотикорезистентности, что является следствием нерационального использования системных этиотропных препаратов в здравоохранении и неконтролируемого применения их в быту, сельском хозяйстве, промышленности [8]. Результатами стали более тяжелое течение инфекционной патологии, частое рецидивирование, высокий риск хронизации заболеваний и развития осложнений.

Современная реальность доказывает, что сохранение эффективности антибактериального лечения заключается не в погоне за новым суперпрепаратом, а в надлежащем рациональном использовании имеющихся в арсенале медиков этиотропных лекарственных средств.

В 2017 г. ВОЗ впервые за 40 лет пересмотрела классификацию антибиотиков, используемых для лечения 21 наиболее распространенного инфекционного заболевания, разделив их на три группы: I группа — *access* (доступность) — препараты, рекомендуемые для широкого использования при лечении наиболее распространенных инфекций; II группа — *watch* (внимательность) — лекарственные средства первого или второго выбора для лечения небольшого перечня инфекций; III группа — *reserve* (резерв) — антибиотики, которые следует рассматривать в качестве средств «последней инстанции» и использовать только в крайних случаях, когда не сработали другие варианты терапии<sup>1</sup>. При респираторной патологии I группу представляют амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, II — фторхинолоны, цефалоспорины III поколения, макролиды, III — колистин и некоторые цефалоспорины.

С учетом всех вышеизложенных критериев препаратом выбора для лечения больных острым бактериальным риносинуситом является амоксициллин, а при вероятности инфицирования лекарственно-устойчивыми или продуцирующими β-лактамазы возбудителями — амоксициллин/клавуланат. Результаты регулярно проводимого микробиологического мониторинга демонстрируют высокую чувствительность наиболее значимых возбудителей респираторных инфекций, в частности *S. pneumoniae*, к амоксициллину/клавуланату [9–11]. При наличии аллергической реакции на защищенные пенициллины или высокой вероятности атипичной этиологии рекомендуется применение макролидов [7]. В качестве альтернативы можно использовать пероральные цефалоспорины III поколения, поскольку большинство данных антибиотиков высокоактивны против *H. influenzae*, но не являются препаратами стартовой терапии респираторных инфекций пневмококковой этиологии.

<sup>1</sup> News release 2017 WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics. URL: <http://antimicrob.net/937834444-2/> (дата обращения — 15.10.2020).

Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования ПеГАС в 2014–2017 гг. и EUCAST показали, что клиническая эффективность антибактериальных препаратов группы макролидов в отношении многих респираторных патогенов низкая и имеет тенденцию к дальнейшему снижению<sup>2</sup> [12, 13].

Респираторные фторхинолоны у пациентов с острым бактериальным риносинуситом в настоящее время рассматриваются как препараты резерва. Данная группа антимикробных препаратов может быть использована при неэффективности предшествующей терапии β-лактамами или их непереносимости, низкой комплаентности пациента, при наличии сопутствующих заболеваний ЖКТ, влияющих на всасываемость амоксициллина, высоком риске инфицирования полирезистентными и внутриклеточно располагающимися микроорганизмами и в некоторых других клинических ситуациях.

Эффективность антибактериальной терапии оценивается через 48–72 часа после начала, основные критерии — динамика общего состояния пациента и регресс симптомов заболевания.

Амоксиклав® (амоксициллин/клавуланат) — бактерицидный препарат широкого спектра действия, в течение 30 лет сохраняет 100%-ную активность в отношении основных патогенов респираторного тракта [14]. Амоксиклав выпускается международной фармацевтической компанией Sandoz d.d. в различных лекарственных формах и дозировках — суспензия и таблетки (в пленочной оболочке и диспергируемые) для перорального приема и формы для внутривенного введения.

Ниже мы рассмотрим возможности амоксициллина/клавуланата в практике врача-оториноларинголога на клиническом примере.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациент Д., 42 лет, обратился к врачу-оториноларингологу с жалобами на затруднение носового дыхания (больше слева), слизисто-гнойное отделяемое из полости носа (больше слева и по задней стенке глотки), эпизоды головной боли, повышение температуры тела до 38,3°C, недомогание и общую слабость. Из анамнеза со слов пациента известно, что вышеуказанные жалобы появились 4 дня назад после переохлаждения, за медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно — принимал перорально азитромицин по 500 мг один раз в сутки в течение 3 дней, нафазолин (Нафтизин) — капли в нос 3–4 раза в день, парацетамол — ситуационно при головной боли и повышении температуры более 37,5°C.*

На фоне проведенного лечения больной отметил выраженное улучшение — на 3-й день сохранялись небольшое затруднение носового дыхания, слизистое отделяемое в умеренном количестве из носа и по задней стенке глотки, редкие эпизоды головной боли. Однако несколько часов назад вышеуказанные жалобы возобновились и стали нарастать; пациент незамедлительно обратился за медицинской помощью.

*Анамнез жизни:* сопутствующие заболевания отрицает, аллергоанамнез не отягощен.

*Объективно:* общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, температура тела — 38,1°C, ЧДД — 18 в минуту, сатурация — 98%, пульс — 86 ударов в минуту, ритмичный, АД — 125/75 мм рт. ст.

Кожные покровы обычной окраски и влажности. Форма наружного носа не изменена, пирамида носа расположена

по средней линии. Пальпация и перкуссия в области проекции околоносовых пазух безболезненны. Носовое дыхание умеренно затруднено с обеих сторон, больше слева.

Передняя риноскопия: преддверие носа не изменено с обеих сторон, перегородка носа незначительно S-образно искривлена, слизистая оболочка полости носа несколько гиперемирована, отечна, больше слева, в среднем носовом ходе слева — гнойное отделяемое, в общем носовом ходе слева — слизисто-гнойное отделяемое в умеренном количестве, в общем носовом ходе справа — слизь в небольшом количестве.

Задняя риноскопия: слизистая оболочка носоглотки обычной окраски, несколько отечна, в куполе — слизисто-гнойный сгусток. В других ЛОР-органах на момент осмотра острых воспалительных изменений не было.

Выполнена конусно-лучевая КТ околоносовых пазух, выявлено следующее: уровень жидкости в левой верхнечелюстной пазухе, затемнение передних клеток решетчатого лабиринта слева, утолщение слизистой оболочки задних клеток решетчатого лабиринта слева, небольшое пристеночное утолщение слизистой оболочки правой верхнечелюстной пазухи. Другие синусы воздушны.

Клинический анализ крови: содержание гемоглобина — 148 г/л, количество лейкоцитов —  $12,3 \times 10^9/\text{л}$  (палочкоядерных нейтрофилов — 5%, сегментоядерных нейтрофилов — 72%, лимфоцитов — 18%, эозинофилов — 1%, моноцитов — 4%), тромбоцитов —  $377 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 26 мм/ч. От выполнения диагностической пункции пациент отказался. В связи с тем, что материал для бактериологического исследования может быть взят только из пораженного синуса, данный вид диагностики у рассматриваемого пациента не использовался.

*Диагноз: острый левосторонний гнойный гайморит.*

Бактериальная природа данного заболевания подтверждается на основании наличия у пациента нескольких признаков — отделяемого из полости носа, больше с одной стороны, гнойного секрета в полости носа, повышения температуры тела > 38°C, увеличения СОЭ до 26 мм/ч, вторая волна заболевания — ухудшение после исходно более легкой фазы [2, 7].

В соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными НМАО и утвержденными Министерством здравоохранения РФ, пациенту было назначено следующее лечение.

- Этиотропная (антибактериальная) терапия — амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав) в дозе 875/125 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Выбор данного препарата обусловлен наличием у пациента фактора риска, а именно неудачи предшествующего курса антимикробного лечения. В данном случае антимикробное средство было назначено эмпирически, то есть в отсутствие сведений о возбудителе инфекции и его чувствительности к этиотропному лекарственному веществу.
- Разгрузочная терапия: оксиметазолин 0,1% — спрей в нос 2 раза в день не более 7 дней.
- Местное противовоспалительное лечение: мометазон — спрей в нос по 2 дозы 2 раза в день в течение 14 дней.
- Стандартизированная фитотерапия, обеспечивающая секретолитический, противовоспалительный, иммуномодулирующий эффекты.

<sup>2</sup> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, valid from 2020-01-01. URL: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) (дата обращения — 15.11.2020).

На 2-е сутки лечения пациент отметил улучшение общего состояния, снижение температуры до 37,3°C, уменьшение числа эпизодов и выраженности головной боли, улучшение носового дыхания на фоне применения интраназальных препаратов. Лечение переносил хорошо, нежелательных явлений не было. Рекомендовано продолжить проводимую терапию. На 5-й день лечения общее состояние больного удовлетворительное, лечение переносил хорошо. Температура тела — 36,5°C, гемодинамические показатели в норме, сохранялись жалобы на слизистое отделяемое из носа, больше слева, эпизоды небольшого затруднения носового дыхания, больше слева.

Носовое дыхание незначительно затруднено с обеих сторон. Передняя риноскопия: слизистая оболочка полости носа обычной окраски, незначительно отечна, в среднем носовом ходе слева сохраняется слизистое отделяемое в небольшом количестве, скудное слизистое отделяемое в общих носовых ходах с обеих сторон. Носоглотка свободна. Со стороны других ЛОР-органов — без отрицательной динамики.

Нежелательные лекарственные явления у больного не выявлены. Рекомендовано продолжить антибиотикотерапию, местное противовоспалительное лечение и фитотерапию. На 7-е сутки пациент жалоб не предъявлял, носовое дыхание достаточное, температура тела и гемодинамические показатели в норме, при осмотре сохранялся небольшой отек слизистой оболочки полости носа, других изменений со стороны

ЛОР-органов не было. Этиотропное лечение и фитотерапия завершены, рекомендовано до 14 дней продолжить топическую противовоспалительную терапию. Повторные осмотры оториноларинголога — по состоянию пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения больных острым бактериальным риносинуситом в значительной степени определяется рациональной этиотропной терапией, а именно выбором адекватного стартового препарата для эрадикации возбудителя патологического процесса. Тактические и стратегические ошибки при назначении антибиотикотерапии — необоснованное назначение препарата, планирование лечения без учета региональных тенденций резистентности возбудителей, необоснованный выбор лекарственного средства или комбинации антибиотиков, неадекватные режим дозирования и продолжительность курса лечения, а также неправильные критерии его эффективности — обуславливают клинические неудачи.

Адекватная рациональная антибиотикотерапия не только нивелирует клинические симптомы заболевания, сокращает временную нетрудоспособность пациента, предотвращает рецидив, хронизацию и осложненное течение патологического процесса, но и препятствует дальнейшему распространению резистентных штаммов микроорганизмов в человеческой популяции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. *European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012*. *Rhinol. Suppl.* 2012; 23(3 p. preceding table of contents): 1–298.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. *European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020*. *Rhinology.* 2020; 58(suppl.29): S1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
3. Hoffmans R., Wagemakers A., van Drunen C. et al. *Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment*. *PLoS One.* 2018; 13(2): e0192330. DOI: 10.1371/journal.pone.0192330
4. Ebell M.H., McKay B., Dale A. et al. *Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of acute rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis*. *Ann. Fam. Med.* 2019; 17(2): 164–72. DOI: 10.1370/afm.2354
5. Сказатова Н.Ю., Пискунов Г.З. Распространенность болезней уха, горла и носа у городского населения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2016; 1: 5–10. [Skazatova N.Yu., Piskunov G.Z. *Prevalence of ENT diseases in urban population*. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin.* 2016; 1: 5–10. (in Russian)]
6. Pankey G.A., Gross C.W., Menctelsohn M.G. *Contemporary diagnosis and management of sinusitis*. Pennsylvania; 1997. 150 p.
7. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И. и др. *Клинические рекомендации. Острый синусит*. 2016 г. URL: <http://www.ntaoru.org/files/KR313%20stryj%20sinusit.pdf> (дата обращения — 15.10.2020). [Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garaschenko T.I. et al. *Clinical recommendations. Acute sinusitis*. 2016. URL: <http://www.ntaoru.org/files/KR313%20stryj%20sinusit.pdf> (Accessed October 15, 2020). (in Russian)]
8. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание человечества завтра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21(4): 310–15. [Kozlov R.S., Golub A.V. *To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019; 21(4): 310–15. (in Russian)]. DOI: 10.36488/cmasc.2019.4.310-31
9. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В. и др.; исследовательская группа ПеГАС. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. *Клиническая микробиология*

*и антимикробная химиотерапия.* 2015; 2(приложение 1): 31. [Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Sivaya O.V. et al.; PeGAS research group. *Antibiotic sensitivity of Streptococcus spp. clinically isolated in various regions of Russia in 2010–2013*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2015; 2(Suppl 1): 31. (in Russian)]

10. Козлов Р.С., Зырянов С.К., Синопальников А.И. и др. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция Совета экспертов. *Справочник поликлинического врача.* 2018; 1: 28–32. [Kozlov R.S., Zyryanov S.K., Sinopalnikov A.I. et al. *Empiric antibacterial therapy of respiratory infections depending on risks of resistivity*. *Expert resolution. Ambulatory Guidance.* 2018; 1: 28–32. (in Russian)]
11. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019; 64(3–4): 48–58. [Yakovlev S.V. *New concept of rational use of antibiotics in outpatient practice*. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2019; 64(3–4): 48–58. (in Russian)]. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100017
12. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21(3): 230–7. [Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V. et al. *Antimicrobial resistance of clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study “PEHASus 2014–2017”*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019; 21(3): 230–7. (in Russian)]. DOI: 10.36488/cmasc.2019.3.230-237
13. Сидоренко С.В., Дронов И.А. Место амоксициллина в лечении острых инфекций дыхательных путей у детей: диалог микробиолога и клинического фармаколога. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(3): 169–76. [Sidorenko S.V., Dronov I.A. *Amoxicillin in the treatment of acute respiratory infections in children: a dialogue between a microbiologist and a clinical pharmacologist*. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020; 65(3): 169–76. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-169-176
14. Torumkuney D., Chaiwarith R., Reechaipichitkul W. et al. *Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2012–14 in Thailand, India, South Korea and Singapore*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(suppl.1): i3–19. DOI: 10.1093/jac/dkw073

Поступила / Received: 13.11.2020

Принята к публикации / Accepted: 08.12.2020



# Трудный пациент: overlap-синдром, паранеопластический синдром или случайная полиморбидность?

И.В. Егоров

АНО «Институт интегративной семейной терапии»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** описать клинический случай CRST-синдрома в сочетании с онкологическим заболеванием.

**Основные положения.** Пациентка С., 64 лет, обратилась с жалобами на головокружение, скованность в кистях, онемение пальцев рук, снижение аппетита. После тщательного опроса и осмотра была заподозрена системная склеродермия, и назначено дообследование, включавшее рутинные клинические и биохимические анализы, тиреоидную панель, определение ревматологических показателей, а также онкомаркеров, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы, электрокардиографию, эхокардиографию и эзофагогастродуоденоскопию. По данным обследования установлен диагноз аденокарциномы антрального отдела желудка, а также лимитированной склеродермии (CREST-синдром) в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ). Течение болезни почти полностью укладывается в CREST-синдром, но не было получено подтверждения дисфункции пищевода или эзофагита (в этом случае иногда используют термин CRST-синдром). В остальном же наличие лимитированного варианта склеродермии не вызывало сомнения. Случаи, когда ХАИТ сопровождал системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена, смешанные заболевания соединительной ткани и пр., не только описаны, но и изучались на предмет перекрестных состояний — overlap-синдромов.

**Заключение.** Патогенетические механизмы ассоциации различных аутоиммунных заболеваний до конца не ясны. Предполагают, что ключевую роль в формировании полиаутоиммунитета играют дефекты иммунной системы, ассоциированные с полиморфизмом различных генов, в совокупности с факторами внешней среды и гормональными нарушениями. Обнаружение онкологического процесса у нашей пациентки не выглядит случайным: в результате аутоиммунитета, aberrантного иммунного ответа или использования иммуномодулирующих препаратов многие из ревматических заболеваний, по-видимому, повышают риск развития неоплазий.

**Ключевые слова:** аденокарцинома желудка, CREST-синдром, лимитированная склеродермия, хронический аутоиммунный тиреоидит, overlap-синдром, паранеопластический синдром.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Егоров И.В. Трудный пациент: overlap-синдром, паранеопластический синдром или случайная полиморбидность? Доктор.Ру. 2020; 19(11): 46–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-46-51



# Difficult patient: overlap-syndrome, paraneoplastic syndrome or random polymorbidity?

I.V. Egorov

ANO "Institute of Integrative Family Therapy"; 56 Varshavskoe Shosse, Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 117638

## ABSTRACT

**Objective:** to describe a clinical case of CRST syndrome in combination with an oncological disease.

**Materials and methods.** Patient S., 64 years old, complained of dizziness, stiffness in the hands, numbness of fingers, loss of appetite. After a thorough questioning and examination, systemic scleroderma was suspected and an additional examination was prescribed, which included routine clinical and biochemical tests, a "thyroid panel", rheumatological parameters, tumor markers, chest x-ray, ultrasound of the abdominal cavity, thyroid ultrasound, electrocardiography, echo gastroscopy.

**Results:** Based on the examination data, the diagnosis was made of adenocarcinoma of the antrum of the stomach, as well as limited scleroderma (CREST syndrome) in combination with chronic autoimmune thyroiditis (CAIT). The course of the disease almost completely fits into the CREST syndrome, but there was no confirmation of esophageal dysfunction or esophagitis (in this case, the term CRST syndrome is sometimes used). The rest of the limited version of scleroderma was beyond doubt. Cases when CAIT accompanied systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, Sjogren's syndrome, mixed connective tissue diseases, etc., have not only been described, but also studied for overlap conditions - overlap syndromes.

**Conclusion.** The pathogenetic mechanisms of the association of various autoimmune diseases are not completely clear; it is assumed that the key role in the formation of polyautoimmunity is played by defects of the immune system associated with polymorphism of various genes, in combination with environmental factors and hormonal disorders. And the detection of an oncological process does not look random: because of autoimmunity, an aberrant immune response, or the use of immunomodulatory drugs, many of the rheumatic diseases seem to increase the risk of neoplasia

**Key words:** gastric adenocarcinoma, CREST-syndrome, limited scleroderma, chronic autoimmune thyroiditis, overlap-syndrome, rare disease, etiology, diagnostic research, paraneoplastic syndrome, methodology of diagnosis.

**Conflict of interest:** The author declares that he does not have any conflict of interests.

**For citation:** Egorov I.V. Difficult patient: overlap-syndrome, paraneoplastic syndrome or random polymorbidity? Doctor.Ru. 2020; 19(11): 46–51. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-46-51

Егоров Илья Вадимович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины АНО ИИСТ. 117638, Россия, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 56, стр. 2. <https://orcid.org/0000-0001-5896-429X>. E-mail: ilegor@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Есть пациенты, которые имеют как бы несколько «слоев» различных патологий. А когда начинаешь читать литературу «по теме», выясняешь, что увиденная тобой «многослойность» уже встречалась другим и не раз и что у нее есть даже свое название.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, в том числе болезнь Грейвса и тиреодит Хашимото (хронический аутоиммунный тиреодит, ХАИТ), прекрасно известны не только эндокринологам, но и терапевтам и врачам общей практики. Эти органоспецифические аутоиммунные расстройства встречаются в основном у женщин среднего возраста. Основными их характеристиками являются лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы и наличие циркулирующих иммуноглобулинов к тем или иным структурам органа: антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО), к тиреоглобулину (анти-ТГ) и к ТТГ-рецепторам (анти-рТТГ) [1].

Упомянутые тиреопатии часто совпадают с другими аутоиммунными болезнями, порождая концепцию overlap-синдрома (перекреста), который определяется как сосуществование двух или более аутоиммунных расстройств у одного человека [2, 3]. Ниже приведен как раз такой клинический случай.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В 2017 году на амбулаторный прием в частную клинику обратилась *пациентка С.*, 64 лет, бухгалтер по профессии. Она предъявляла жалобы на усталость, выпадение волос, эмоциональную лабильность. При более подробном опросе добавились жалобы на запоры, постоянное желание спать, головокружение, скованность в кистях, онемение пальцев рук, снижение аппетита.

Пациентка — женщина с лишним весом, ее лицо было гипомимичным, взгляд — сонливым. Уже на этом этапе и жалобы, и *habitus* больной наталкивали на мысль если не о микседеме, то, во всяком случае, о гипотиреозе.

*Анамнез болезни.* Около 10 лет пациентка страдает умеренной АГ, использует периндоприл и амлодипин в виде свободной комбинации дженериков, на фоне которых среднее АД в течение дня держится на уровне 150–160/90–95 мм рт. ст. Сообщила, что и родители были гипертониками, отец умер от инсульта.

Чувствует себя отечной, говорит, что «лицо иногда будто тесто из холодильника». В юности была стройной, после 30 лет «как-то сразу» набрала 7–8 кг, с чем прожила лет двадцать. Но в последние 3–4 года стала быстро полнеть, набрав около 15 кг. Не связывает это с перееданием или изменением двигательного режима, говорит, что еда и физическая активность «обычные, как были всегда», а вот уж полгода как и есть особенно не хочется. (Заметим в скобках, что далеко не каждый полный человек объективно оценивает объем съедаемой пищи. А что касается физической активности, то, даже не зная историю нашей больной, можно было не сомневаться, что в последний год или даже в последние годы она двигалась мало.)

Около 7 лет «мучает остеохондроз». Это проявляется болью в шее, онемением в пальцах рук, чувством скованности в кистях, «особенно зимой или когда понервничает». Поначалу пальцы даже отекали, когда «хондроз обострялся», потом перестали, уже несколько лет не отекают. Обращалась к неврологу поликлиники: по результатам рентгенологического обследования выставлен диагноз шейно-грудной дорсопатии. Принимала НПВП, дважды за эти годы проходила

курс массажа и физиотерапии: с ее слов, сначала «таблетки помогли», затем — без эффекта.

Запоры имеют место около 2 лет, поэтому не связывает их со снижением аппетита, которое заметила в последнее время. Не может сказать точно, но сонливость, смену настроения, выпадение волос отмечает год или чуть больше. Наблюдается терапевтом поликлиники из-за гипертонии, у эндокринолога не была. На данную консультацию обратилась по рекомендации подруги.

*Объективно:* состояние удовлетворительное. Повышенного питания: масса тела — 82 кг, рост — 166 см. Лицо бледное, слегка одутловатое, мимика обеднена. Телеангиэктазии в области нижней губы, а также на груди, животе и спине. Кожа сухая, на щеках уплотнена, плохо собирается в складку, а на пальцах рук — сильно уплотнена, утолщена, над проксимальными и средними фалангами выглядит бледной и блестящей, будто натянутой. При помещении кистей под струю холодной воды кончики пальцев обеих рук стали почти белыми, а затем в течение ≈10 минут покраснели.

Голени выглядят отечными, но при надавливании на них ямок не остаётся. В области разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов обнаруживалась мелкая, очень плотная бугристость (гранулемы? кальцинаты?).

Видимые слизистые обычной окраски, чистые. Зев чистый. Над легкими перкуторный легочный звук, везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД — 16 в мин. Тоны сердца глухие, ритм правильный. ЧСС — 68 уд/мин, АД — 160/90 мм рт. ст. Язык влажный, сероватый налет на спинке, глубокие отпечатки зубов по краю.

Живот мягкий, слабо болезненный в эпигастриальной и правой подвздошной областях. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурии нет.

Предварительный диагноз: *Синдром гипотиреоза (?) Системная склеродермия (?) Гипертоническая болезнь 2-й стадии (АГ 2-й степени со средним риском сердечно-сосудистых осложнений). Первый функциональный класс по NYHA.*

Было расписано обследование. Оно включало рутинные клинические и биохимические анализы, тиреоидную панель, определение ревматологических показателей, а также онкомаркеров, поскольку аутоиммунные процессы у пожилых людей могут возникать в рамках паранеопластического синдрома. Кроме того, первичный план включал рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы, ЭКГ, ЭхоКГ. Изучение материалов из Интернета тоже принесло свои плоды: уже к следующему утру представление о заболевании стало куда более оформленным. Результаты назначенных тестов были получены в течение двух-трех дней. Приведем лишь то, что имело значение для нашего случая.

Клиническое обследование выявило следующее.

СОЭ — 19 мм/ч, уровень общего холестерина — 6,2 ммоль/л, ЛПНП-холестерина — 3,7 ммоль/л, триглицеридов — 2,1 ммоль/л, гомоцистеина — 18,2 мкмоль/л (норма: 4,44–16,56 мкмоль/л), 25(OH)D — 13 нг/мл (норма: 30–90 нг/мл). Гемоглобин был в норме (132 г/л), а уровень ферритина повышен (194 мкг/л).

Концентрация ТТГ — 16 мкМЕ/мл (норма: 0,4–4,0 мкМЕ/мл), Т4 (св.) — 2,1 пмоль/л (норма: 9–19,05 пмоль/л), анти-ТПО — 280 МЕ/мл (норма: 0–5,6 МЕ/мл), анти-ТГ — 181 МЕ/мл (норма: 0–4 МЕ/мл), анти-рТТГ не обнаружены (норма < 1,0).

Антицентромерные антитела — 235,5 МЕ/мл (норма: 0–10 МЕ/мл), антитела к антигену ScL70 — 3,0 МЕ/мл (норма: 0–15 МЕ/мл), ревматоидный фактор — отрицательный.

Уровень СА 72-4 — 16,3 Ед/мл (норма < 6,9 Ед/мл).

При рентгенографии органов грудной клетки: чистые легочные поля, некоторое усиление воздушности в нижних отделах, тень сердца — без особенностей. При УЗИ щитовидной железы общий объем уменьшен до 6,0 см<sup>3</sup>, выраженная неоднородность структуры, усиление кровотока до 48 см/с (при норме 18–22 см/с).

ЭКГ в покое была нормальной. Доплер-ЭхоКГ показала концентрическую гипертрофию ЛЖ до 12 мм, фракция выброса — 68%.

При УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения в печени и поджелудочной железе. Врач, проводивший исследование, проверил датчиком бугристые образования на коленях и локтях. Его мнение было однозначным: кальцинаты.

Итак, диагноз становился все более очевидным. Но и подтвержденный тиреодит, и необычная форма склеродермии, о которой мы поговорим чуть позже, отходили на задний план, поскольку мысли о паранеопластическом характере симптоматики внезапно нашли подтверждение в увеличенном уровне онкомаркера. СА 72-4 у взрослых обнаруживается в эпителии ЖКТ и других органов и ассоциирован в первую очередь с раком желудка. Поэтому неудивительно, что следующим же исследованием была гастроскопия.

ЭГДС: пищевод свободно проходим. В антральном отделе два изъязвленных полиповидных образования диаметром до 2 см каждое. Биопсия из опухоли показала картину высокодифференцированной тубулярной аденокарциномы.

Заключительный диагноз: *Аденокарцинома антрального отдела желудка. CREST-синдром (лимитированная склеродермия). Хронический аутоиммунный тиреодит, синдром гипотиреоза. Гипертоническая болезнь 2-й стадии (АГ 2-й степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений). Первый функциональный класс по NYHA.*

Дальнейшее лечение пациентка проходила у онкологов, эндокринолога и ревматолога.

Свободная комбинация дженериков периндоприла и амлодипина была заменена на оригинальную фиксированную комбинацию в тех же дозах (как правило, это сразу приводит к значимому дополнительному антигипертензивному эффекту) и назначен витамин D<sub>3</sub> в дозе 50 000 Ед в сутки. Сразу рекомендовано начать прием левотироксина в дозе 25 мкг с повышением ее до 50 мкг через 2 месяца.

Уже через неделю больной проведена тотальная гастрэктомия. Удаленная опухоль классифицирована как тубулярная аденокарцинома с поверхностной подслизистой инфильтрацией T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, на прием пришла пациентка 64 лет, которая наблюдается в поликлинике в связи с гипертонической болезнью и остеохондрозом. Однако уже на этапе сбора жалоб возникло впечатление о гипотиреозе. Нередко его проявления в пожилом возрасте могут рассматриваться и врачом, и пациентом как «признаки нормального старения», поскольку такие симптомы, как сухость кожи, алопеция, слабость, снижение когнитивных функций, сходны с проявлениями процесса старения. Но, так или иначе, в сочетании с жалобами на запоры, головокружение, сонливость

и склонностью к брадикардии (68 уд/мин на фоне приема амлодипина) состояние пациентки требовало уточнения уровней гормонов щитовидной железы и антител к ней [4]. Снижение аппетита возможно при гипотиреозе, но потеря аппетита — симптом скорее рака желудка, нежели гормонального дисбаланса. ХАИТ был подтвержден и лабораторно, и при УЗИ.

Куда важнее было сложить воедино симптомы другой тяжелой болезни. Во время опроса врач невольно отмечает внешние особенности сидящего напротив человека. Амимичное одутловатое лицо могло быть признаком как микседемы, так и... склеродермии. При системной форме кожа становится отечной, а затем уплотняется, и ее с трудом удается собрать в складку. Из-за плохой подвижности и атрофии кожи лицо становится маскообразным, черты его заостряются, больной не может широко открыть рот. Позднее пораженная кожа подвергается атрофии, сильно истончается.

Сосископодобные пальцы с как будто натянутой бледной кожей — не что иное, как склеродактилия, еще один признак склеродермии. Больные жалуются на ощущение покалывания и зуд, чувство стянутости и ограничения в движениях суставов. Не об этом ли говорила наша пациентка? Она описала также и отек пальцев, который возникает на первой стадии склеродактилии (ей помогли в тот раз НПВП, потому что отек имеет воспалительное происхождение), а уж затем кожа начинает уплотняться.

В нашей стране с середины 1970-х гг. для постановки диагноза склеродермии использовались критерии, предложенные профессором Н.Г. Гусевой (табл. 1) [5].

Наличия любых трех основных признаков или сочетания одного из основных, если им является склеродермическое поражение кожи, остеолиз ногтевых фаланг или характерное поражение пищеварительного тракта, с тремя и более дополнительными признаками достаточно для постановки диагноза [6]. Но с 2013 года в Америке и Европе принят другой подход, предполагающий балльную оценку вероятности заболевания (табл. 2) [7]. Пациенты, «набирающие» в сумме 9 и более баллов, классифицируются как имеющие достоверную (definite) системную склеродермию. Чувствительность новых критериев составила 91%, специфичность — 92%.

Как вы можете заметить, разница в критериях достаточно очевидна: целый ряд «основных», по мнению советских ревматологов, критериев (поражение ЖКТ, сердца и почек, кальциноз мягких тканей) не учитываются специалистами European League Against Rheumatism (EULAR) и American College of Radiology (ACR) в качестве существенных, тогда как сосудистые «звездочки» имеют, на их взгляд, большее значение, нежели просто «дополнительный» знак.

Отдавая должное отечественной школе, воспользуемся все же международным подходом. Для этого потребуется по порядку изложить, какие признаки заболевания имеются у нашей пациентки, и подсчитать баллы:

- уплотнение и утолщение проксимальных и средних фаланг всех пальцев кисти без «перехода» через пястно-фаланговые суставы (4 балла);
- телеангиэктазии (2 балла);
- феномен Рейно (3 балла);
- выявление антицентромерных аутоантител (3 балла).

В сумме выходит 12 баллов, значит, диагноз склеродермии можно считать установленным. Болезнь может протекать в диффузной (системной) форме и в лимитированной.

**Критерии системной склеродермии (Гусева Н.Г., 1993) [5]**  
**Generalized scleroderma criteria (N. G. Guseva, 1993) [5]**

Основные признаки / Primary features	Дополнительные признаки / Secondary features
Склеродермическое поражение кожи / Sclerodermic skin lesions	–
Синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики / Reynaud's syndrome, digital lesions/scars	Гиперпигментация кожи / Skin hyperpigmentation
Сустановно-мышечный синдром (с контрактурами) / Joint and muscle syndrome (with contractions)	Телеангиэктазии / Telangiectasis
Остеолиз / Osteolysis	Трофические нарушения / Trophic disturbances
Кальциноз / Calcinosis	Полиартралгии / Polyarthralgia
Базальный пневмофиброз / Basal pulmonary fibrosis	Полимиялгии, полимиозит / Polymyalgia, polymyositis
Крупноочаговый кардиосклероз / Macrofocal cardiosclerosis	Полисерозит (чаще адгезивный) / Polyserositis (mostly adhesive)
Склеродермическое поражение пищеварительного тракта / Sclerodermic GIT lesions	Хроническая нефропатия / Chronic nephropathy
Острая склеродермическая нефропатия / Acute sclerodermic nephropathy	–

**Классификационные критерии системной склеродермии (American College of Radiology и European League Against Rheumatism, 2013) [7]**  
**Generalized scleroderma classification (American College of Radiology and European League Against Rheumatism, 2013) [7]**

Параметры / Parameter	Баллы / Points
Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов / Skin induration and thickening of both upper limbs upward of metacarpophalangeal joints	9
Уплотнение и утолщение кожи пальцев / Skin induration and thickening of digits : • отек пальцев / digit oedema ; • поражение первых двух фаланг, считая от кисти / Involvement of first two phalanges (if viewing from the hand)	2 4
Дигитальная ишемия / Digital ischemia : • язвочки / lesions ; • рубчики / scars	2 3
Телеангиэктазии / Telangiectasis	2
Капилляроскопические изменения / Capillary transformations	2
Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких / Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial pulmonary damage	2
Феномен Рейно / Raynaud's phenomenon	3
Специфические аутоантитела (любой из трех: анти-Scl-70, антицентромерные, к РНК-полимеразе III) / Specific autoantibodies (any of the three: anti-Scl-70, anticentromere, anti-RNA-polymerase III)	3

Первая из них имеет тяжелое и ярко выраженное течение, начинается остро, быстро прогрессирует, вовлекая внутренние органы (сердце, легкие, кишечник, почки), вызывает симптомы общей интоксикации. Поражение кожи (сначала отек, затем уплотнение и в дальнейшем атрофия) от пальцев поднимается иногда выше локтей и коленей, а с лица, наоборот, спускается на шею и в область декольте.

Но у нашей больной есть еще один симптом, который учитывался в диагностических критериях Н.Г. Гусевой, но оказался «ненужным» с точки зрения EULAR/ACR. Мы говорим о кальцинозе кожи, который был замечен визуально и подтвержден при УЗИ. Слово «ненужным» взято в кавычки неслучайно. Кальцинозу нашлось место в западном представлении о лимитированной форме склеродермии, которая

проявляется длительным, нередко многолетним синдромом Рейно, а первые симптомы поражения кожи кистей, стоп и лица появляются в среднем через 5 лет. Именно в этом случае и используют термин «CREST-синдром» Как расшифровывается данная аббревиатура?

- С — Calcinosis. Отложения кальция в коже и подкожно в периартикулярных тканях (иногда в подушечках пальцев) могут варьировать в размерах от точечных изменений до массивных конгломератов. Причины и механизмы их появления до конца не ясны. Иногда кальцинаты вскрываются с образованием язвочек и присоединением бактериальной инфекции.
- R — Raynaud's syndrome. Достоверно не установлен механизм спазма сосудов кистей (иногда стоп) при

выходе на холод из теплого помещения или на фоне эмоционального напряжения. Вспомним, что пациентка так и описывала свои ощущения: онемение и скованность в кистях, «особенно зимой или когда понервничает». Возможно, виной тому повышенная  $\alpha_2$ -адренергическая активность, вызывающая болезненный дискомфорт и изменение цвета кожи (бледность, цианоз, эритему или их комбинацию) в одном или более пальцах. Нарушение костного кровотока может приводить к рассасыванию концевых фаланг и гангренам пальцев.

- E — Esophageal dysmotility. При лимитированной форме заболевания могут возникнуть как затруднения при проглатывании пищи, так и склонность к рефлюксу из желудка с развитием эзофагита. Пациенты жалуются на поперхивание, изжогу, боль в области мечевидного отростка.
- S — Sclerodactily. Исходно проявляясь уплотнением и утолщением кожи пальцев, склеродактилия может привести не только к потере функциональной активности в руках, но и к трофическим нарушениям: язвочкам, рубцам.
- T — Teleangiectasia. Дилатации капиллярных петель и венул локализуются преимущественно на лице, шее, груди, спине, конечностях и на слизистых оболочках губ, языка, твердого неба. Телеангиэктазии могут наблюдаться и у больных без характерных для склеродермии изменений кожи.

При лимитированной форме выявляются преимущественно антицентромерные антитела. Она протекает относительно доброкачественно, редко вовлекая внутренние органы.

Возвращаясь к нашей пациентке, можно сказать, что течение ее болезни почти полностью укладывается в CREST-синдром. «Почти», потому что не было получено подтверждения дисфункции пищевода или эзофагита (в этом случае иногда используют термин CRST-синдром). В остальном же наличие лимитированного варианта склеродермии не вызвало сомнения.

В клинической работе мы, пусть и нечасто, но встречаемся с сосуществованием разных аутоиммунных заболеваний (или их чередованием) у одного пациента или у членов одной семьи. Патология щитовидной железы нередко встраивается в такой «аутоиммунный ансамбль». И речь идет не только о ревматологических заболеваниях! Болезнь Грейвса или тиреоидит Хашимото могут сочетаться с СД 1 типа, витилиго, целиакией, рассеянным склерозом, миастенией и др. [8]. Случаи, когда ХАИТ сопровождал системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена, смешанные заболевания соединительной ткани и пр., не только описаны, но и изучались на предмет перекрестных состояний — overlap-синдромов [9, 10].

Патогенетические механизмы ассоциации различных аутоиммунных заболеваний до конца не ясны. Предполагают, что ключевую роль в формировании полиаутоиммунитета играют дефекты иммунной системы, ассоциированные с полиморфизмом различных генов, в совокупности с факторами среды и гормональными нарушениями. Нельзя не признать, что данные литературы противоречивы, но несомненна связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и ревматическими болезнями, что подчеркивает возможность общих патогенных механизмов.

Как сформулировали бы диагноз нашей больной ревматолог или эндокринолог? Вероятнее всего, он включил бы два конкурирующих основных заболевания (опухоль и «свою» патологию) и сопутствующие. Например, при выписке из

отделения ревматологии в качестве основных диагнозов были бы указаны: 1) системная склеродермия, лимитированная форма (CRST-синдром), хроническое течение, активность 1 ст.: плотный отек кожи лица, индурация кожи пальцев рук; синдром Рейно; 2) аденокарцинома антрального отдела желудка; а в качестве сопутствующих — ХАИТ, синдром гипотиреоза, гипертоническая болезнь 2-й стадии (АГ 2-й степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений), первый функциональный класс по NYHA.

И несколько слов об обнаруженном онкологическом процессе. Бесспорно, связь между ревматическими синдромами и злокачественным новообразованием является сложной. Ее понимание поможет врачу в точном диагнозе основной патологии, более эффективном лечении ее симптомов и в соответствующем наблюдении за развитием поздних осложнений. Многие онкологи знают, что, когда видишь два и более одновременно протекающих аутоиммунных процесса, ищи зло. И обязательно найдешь. В результате аутоиммунитета, aberrантного иммунного ответа или использования иммуномодулирующих препаратов многие из ревматических заболеваний, по-видимому, повышают риск развития неоплазий. К сожалению, по тем же причинам наличие опухолевого процесса может привести к появлению признаков системной соединительнотканной патологии. Впрочем, можно поставить и иной вопрос: возможны ли мутации, способные вызывать и аденокарциному, и определенные соматические болезни?

Склеродермия, связанная с неоплазией, встречается редко [11]. При их сочетании можно рассматривать четыре ситуации:

- они могут развиваться независимо друг от друга;
- склеродермия может быть вызвана опухолью;
- опухоль может быть спровоцирована склеродермией;
- опухоль может быть индуцирована иммуносупрессивной терапией.

Сама склеродермия проявляется иммунологической дисрегуляцией, микроваскулярной патологией и активностью фибробластов, продуцирующих внеклеточный матрикс. Но клетки опухоли, образуя множество медиаторов, таких как фактор роста соединительной ткани (CTGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF), сами по себе вызывают цитотоксический эффект. Кроме того, груз экзосом, содержащих кодируемые и не кодируемые опухолевые нуклеиновые кислоты и транскрипционные факторы, может изменять функцию отдаленных тканей, включая костный мозг и тимус.

Клинические картины первичной и паранеопластической склеродермии похожи. Наблюдаются диффузное утолщение кожи и характерные бляшки. Гистологическая картина соответствует склеродермии. Капилляроскопические изменения, антиядерные антитела, склеродактилия и феномен Рейно также позволяют предположить диагноз системной склеродермии [12].

Хотя паранеопластическая склеродермия часто классифицируется как псевдосклеродермия, возможно, стоит рассматривать опухоль как отдельный запускающий стимул для склеродермии. Недавно предположена связь между антителами к РНК-полимеразе I/III при системной склеродермии и раке. Такие исследования могут подтвердить истинную связь между склеродермией и злокачественными новообразованиями.

Эти пациенты характеризуются более старшим возрастом (у нашей больной симптоматика стартовала в возрасте около 60 лет, что старше обычного возраста дебюта склеродермии),

внезапным началом болезни, диффузным утолщением кожи и сопутствующим опухолевым процессом.

Поэтому опытный онколог, формулируя диагноз, сделал бы совсем другие акценты.

### Заключительный диагноз

Основной: *Рак антрального отдела желудка I ст. (гистологически — высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома), T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>.*

Осложнение: *Аутоиммунный паранеопластический полиорганный синдром: хронический аутоиммунный тиреоидит, синдром гипотиреоза; лимитированная склеродермия (CREST-синдром).*

Сопутствующий: *Гипертоническая болезнь 2 ст. (AF 2-й степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений). Первый функциональный класс по NYHA.*

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Banga J.P., Schott M. Autoimmune thyroid diseases. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50(12): 837–9. DOI: 10.1055/a-0799-5068
2. Jury E.C., D’Cruz D., Morrow W.J. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54(5): 340–7. DOI: 10.1136/jcp.54.5.340
3. Sung S.J., Hwang S.J., Kim J.M. et al. A case of polymyositis associated with Hashimoto’s thyroiditis. *Korean J. Intern. Med.* 2013; 28(3): 380–2. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.3.380
4. Williams D.E., Le S.N., Godlewska M. Thyroid peroxidase as an autoantigen in hashimoto’s disease: structure, function, and antigenicity. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50(12): 908–21. DOI: 10.1055/a-0717-5514
5. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2004: 341–87. [Guseva N.G. Generalized scleroderma. In: Sigidin Ya.A., Guseva N.G., Ivanova M.M. Generalized connective tissue conditions. Manual for medical professionals. M.: Medicine; 2004: 341–87. (in Russian)]
6. Гусева Н.Г. Системная склеродермия — мультидисциплинарная проблема. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 49(2): 10–14. [Guseva N.G. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Rheumatology Science and Practice.* 2011; 49(2): 10–14. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-596

Поступила / Received: 28.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 14.10.2020

В случае успешного лечения опухоли изменения кожи, равно как и другие аутоиммунные паранеопластические проявления, как правило, регрессируют.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетические механизмы ассоциации различных аутоиммунных заболеваний до конца не изучены. Предполагают, что ключевую роль в формировании полиаутоиммунитета играют дефекты иммунной системы, ассоциированные с полиморфизмом различных генов, в совокупности с факторами внешней среды и гормональными нарушениями. Обнаружение онкологического процесса у нашей пациентки не выглядит случайным: вследствие аутоиммунитета, аберрантного иммунного ответа или использования иммуномодулирующих препаратов многие из ревматических заболеваний, видимо, увеличивают риск возникновения неоплазий.

7. Jordan S., Maurer B., Toniolo M. et al. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 72(suppl.3): A60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.239
8. Nishihara R., Pigosso Y.G., Prado N. Rheumatic disease autoantibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *Med. Princ. Pract.* 2018; 27(4): 332–6. DOI: 10.1159/000490569
9. Tagoe C.E., Sheth T., Golub E. et al. Rheumatic associations of autoimmune thyroid disease: a systematic review. *Clin. Rheumatol.* 2019; 38(7): 1801–9. DOI: 10.1007/s10067-019-04498-1
10. Robazzi T.C., Adan L.F. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012; 52(3): 417–29. DOI: 10.1590/S0482-50042012000300011
11. Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Гусева Н.Г. Перекрестные формы системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2007; 7: 53. [Starovoitova M.N., Desinova O.V., Guseva N.G. Cross-forms of systemic scleroderma. *Rheumatology Science and Practice.* 2007; 7: 53. (in Russian)]
12. Bonifazi M., Tramacere I., Pomponio G. et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(1): 143–54. DOI: 10.1093/rheumatology/kes303 



# Хондрокальциноз как ранний признак первичного гиперпаратиреоза

М.С. Елисеев, А.М. Новикова, О.В. Желябина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** детально проанализировать клинический пример пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, развитие хондрокальциноза (ХК) у которого предшествовало дебюту первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

**Основные положения.** Ассоциация ХК и гиперпаратиреоза общеизвестна, при этом ХК принято рассматривать как одно из поздних проявлений гиперпаратиреоза. Мы приводим описание случая ПГПТ у 67-летнего пациента, у которого на протяжении многих лет проявления заболевания ограничивались наличием рентгенологического ХК и хронического артрита, также ассоциированного с отложениями кристаллов пирофосфата кальция. При этом длительно не наблюдались нарушения электролитного баланса, сохранялись нормальные уровни кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови, и диагноз ПГПТ был выставлен лишь спустя 10 лет наблюдения, после развития жизнеугрожающей гиперкальциемии.

Можно предположить, что ХК, в отличие от других скелетно-мышечных симптомов, может быть одним из наиболее ранних проявлений гиперпаратиреоза. При этом отнесение ХК при гиперпаратиреозе к поздним признакам заболевания, вероятно, связано лишь с трудностью его ранней диагностики (бессимптомная форма у некоторых пациентов, низкая чувствительность методов лучевой диагностики). Для изучения диагностического значения ХК при гиперпаратиреозе, в том числе у больных с нормокальциемической формой заболевания, необходимо проведение соответствующих исследований.

**Заключение.** Прицельное обследование на наличие ХК высокочувствительными методами у пациентов с минимальными нарушениями кальциевого обмена, высоконормальным уровнем ПТГ или с незначительным повышением содержания ПТГ и нормальным уровнем кальция может повысить частоту выявления и ХК, и ПГПТ и оказать существенное влияние на терапию таких больных. Своевременная диагностика ПГПТ, до развития явной клинической картины, поможет избежать тяжелых, в том числе жизнеугрожающих, осложнений.

**Ключевые слова:** хондрокальциноз, первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, гиперкальциемия.

**Вклад авторов:** Елисеев М.С. — сбор и анализ данных, подбор публикаций по обсуждаемой проблеме, написание и научное редактирование текста статьи; Новикова А.М. — сбор и анализ данных, подбор публикаций по обсуждаемой проблеме, написание текста статьи; Желябина О.В. — курация, динамическое наблюдение пациента, обработка информации, написание текста статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Источник финансирования:** Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» № АААА-А19-119021190150-6.

**Для цитирования:** Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В. Хондрокальциноз как ранний признак первичного гиперпаратиреоза. Доктор.Ру. 2020; 19(11): 52–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-52-55



## Chondrocalcinosis: An Early Sign of Primary Hyperparathyroidism

M.S. Eliseev, A.M. Novikova, O.V. Zhelyabina

Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 115522

## ABSTRACT

**Objective:** To deeply analyse a case of a patient with calcium pyrophosphate crystal storage disease, where chondrocalcinosis (CC) preceded primary hyperparathyroidism (PHPT).

**Key Points.** The association of CC and hyperparathyroidism is well-known; and CC is recognised as one of the late signs of hyperparathyroidism. We describe a 67-year old patient with PHPT, presenting for a long time only with X-ray CC and chronic arthritis, associated with calcium pyrophosphate deposits. At the same time, he did not have any electrolyte imbalances, had normal serum calcium and parathyroid hormone levels; PHPT was diagnosed after 10 years of follow-up when the patient developed life-threatening hypercalcemia.

It can be assumed that, unlike other musculoskeletal signs, CC can be one of the earliest symptoms of hyperparathyroidism. Treating CC as a late sign of hyperparathyroidism is likely to be associated with challenges of early diagnosis (asymptomatic in some patients, low sensitivity of X-ray diagnostics). In order to assess the diagnostic value of CC in hyperparathyroidism, including patients with normal calcium levels, specific tests are essential.

**Conclusion.** Target examination for CC using highly-sensitive methods in patients with minor calcium metabolism disturbances, high/normal parathyroid hormone level or slightly increased parathyroid hormone level and normal calcium can improve the detection frequency of both CC

Елисеев Максим Сергеевич (**автор для переписки**) — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 2524-7320. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>. E-mail: [elictax@yandex.ru](mailto:elictax@yandex.ru)

Новикова Александра Михайловна — младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 3821-1050. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>. E-mail: [aleksandra.novikova@yandex.ru](mailto:aleksandra.novikova@yandex.ru)

Желябина Ольга Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 8038-6195. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>. E-mail: [olga-sheliabina@mail.ru](mailto:olga-sheliabina@mail.ru)

and PHPT and follow-up of such patients. Early PHPT diagnosis (prior to clinical presentation) can help in preventing severe, life-threatening complications.

**Keywords:** chondrocalcinosis, primary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, calcium pyrophosphate crystal storage disease, hypercalcemia.

**Contributions:** Eliseev, M.S. — data collection and analysis; selection of thematic publications; article preparation and academic reviewing; Novikova, A.M. — data collection and analysis; selection of thematic publications; article preparation; Zhelyabina, O.V. — follow-up, dynamic patient monitoring, processing of information, text of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**Source of funding:** The article is prepared as a part of a fundamental scientific topic “Elaboration of Complex Therapies for Musculoskeletal System Disorders” No. AAAA-A19-119021190150-6.

**For citation:** Eliseev M.S., Novikova A.M., Zhelyabina O.V. Chondrocalcinosis: An Early Sign of Primary Hyperparathyroidism. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 52–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-52-55

## ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) ассоциирован с различными скелетно-мышечными проявлениями, которые в ряде случаев могут быть ведущими, а их распространенность достигает 93% [1–3]. Среди наиболее частых симптомов поражения костно-мышечной системы — боль в костях и спине, боль в грудной клетке, артралгии и миалгии, мышечная слабость вплоть до параплегии, миотоническая дистрофия, эрозивные спондилоартропатии, эрозивный артрит, фиброзный остит и даже опухоли челюсти [2]. Нередко встречается и поражение нервной системы, в том числе проявляющееся симптомами полинейропатии [4, 5].

К распространенным суставным феноменам, связанным с ПГПТ, относится хондрокальциноз (ХК), который становится одним из основных диагностических критериев болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), его частота среди пациентов с гиперпаратиреозом может, по разным данным, достигать 9–40% [3, 6–11].

Традиционно при наличии ПГПТ ХК рассматривается исключительно как его позднее осложнение и нередко является случайной находкой, однако описаны единичные случаи рентгенологически выявляемого ХК до дебюта ПГПТ [12].

Нами детально проанализирован клинический пример пациента с БДПК, развитие ХК у которого предшествовало дебюту ПГПТ.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 67 лет (1953 г. р.), заболел в возрасте 56 лет (в 2010 г.), заболевание дебютировало с острого артрита коленного сустава, который быстро купировался приемом НПВП, однако в дальнейшем рецидивировал и уже спустя год стал хроническим. Тогда же больной обратился в ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой» с жалобами на боли в суставах кистей, утреннюю скованность около 30 минут.

При обследовании на рентгенограммах кистей (рис.) и коленных суставов и при УЗИ обнаружены типичные признаки ХК, исследование синовиальной жидкости в поляризационном микроскопе показало наличие кристаллов пирофосфата кальция.

В крови выявлено повышение уровня СРБ до 28,8 мг/л, сывороточный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) — 27,78 пг/мл, общего кальция — 2,42 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,15 ммоль/л, однако отмечалось снижение содержания фосфора в сыворотке до 0,62 ммоль/л.

Пациенту был выставлен диагноз БДПК, хронического артрита; назначена терапия колхицином в дозе 1 мг/сут. Длительное время состояние оставалось удовлетворительным, артриты не рецидивировали. В возрасте 65 лет (в 2018 г.) у пациента произошел рецидив артритов лучезапястных, левого коленного и обоих голеностопных

суставов, резистентных к приему НПВП и колхицина, в связи с чем он был повторно госпитализирован в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

*Объективно при осмотре:* синовиты ряда проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных, коленных и голеностопных суставов. Отмечались эпизоды тошноты, болей в животе. По данным ЭКГ, увеличение скорректированного интервала QT до 0,48 с. Лабораторно выявлено повышение уровня ПТГ сыворотки до 252 пг/мл, сывороточный уровень 25-гидроксиголекальциферола — 33,7 нг/мл, концентрация общего кальция в сыворотке — 3,56 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,77 ммоль/л. Наблюдались снижение сывороточного уровня фосфора до 0,65 ммоль/л, гипомагниемия до 0,23 ммоль/л и незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы — до 132,0 Ед/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации — 74,86 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При дальнейшем дообследовании, по данным УЗИ паращитовидных желез, найдена солитарная аденома паращитовидной железы справа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциация гиперпаратиреоза с ХК и БДПК доказана [3, 13], но принято считать, что БДПК развивается на фоне длительного течения ПГПТ и стойкой гиперкальциемии, в связи с чем при обследовании пациентов с БДПК желательнее определение уровней ПТГ и кальция сыворотки [11]. Но оценка

Рис. Хондрокальциноз лучезапястных, плюснефаланговых суставов. Иллюстрация авторов  
Fig. Radiocarpal, metatarsophalangeal chondrocalcinosis.  
Image courtesy of the authors



сывороточного уровня кальция не входит в обязательное обследование и зачастую выполняется только у пациентов с симптомами поражения костно-мышечной системы, а содержание ПТГ измеряется только у больных с развернутой клинической картиной гиперпаратиреоза [14].

Однако, как и в приведенном нами клиническом случае, результаты работы М.М. Тупа и соавт. демонстрируют, что в редких случаях ХК может развиваться до манифестации клинических проявлений ПГПТ — при нормальном содержании кальция и фосфора в сыворотке крови и даже при нормальном уровне ПТГ, а собственно ПГПТ возникает позже [15].

По результатам кросс-секционного исследования Н. Сантão и соавт., в которое вошли 50 пациентов с БДПК [16], у 45 из них диагноз выставлен на основании клинических данных, выявления ХК при рентгенографии и подтвержден наличием кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости, а у 5 пациентов ХК на рентгенограммах обнаружен не был. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена диагностированы у 9 (18%) пациентов: в 6 случаях отмечалась гиперкальциемия, по 2 случая гиперфосфатурии и гипокальциемии и по одному — гипофосфатурии и гипокальциемии, причем один пациент мог иметь несколько нарушений. Повышение концентрации ПТГ наблюдалось у 4 пациентов, среди которых развернутую клиническую картину ПГПТ имел только один.

Важно, что диагностика ПГПТ проводилась исключительно по результатам лабораторных исследований и не предполагала использования инструментального обследования паращитовидных желез. Так как при нарушениях кальциевого обмена и наличии гиперкальциемии сывороточный уровень ПТГ в пределах высоко-нормальных значений также является признаком гиперпаратиреоза, кроме того, нередко встречается нормокальциемическое течение ПГПТ. Нельзя исключить, что у обсуждаемых 50 пациентов могли быть выявлены или прогнозированы и другие случаи ПГПТ [17].

Можно предположить, что истинная частота ХК при ПГПТ достоверно не известна и, вероятно, существенно выше, чем показано на сегодняшний день, с учетом сложностей диагностики, так как используемые в настоящее время методы обладают низкой чувствительностью [11]. В частности, обязательное условие для визуализации кристаллов пирофосфата в синовиальной жидкости — их высокая концентрация в синовиальной жидкости, в противном случае результат поляризационной микроскопии может быть ложноотрицательным [18]. В свою очередь рентгенография, которая является традиционным методом выявления ХК, тоже обладает низкой чувствительностью, так как могут визуализироваться только кальциевые депозиты крупного размера [19].

Обнаружению кристаллов пирофосфата при низкой концентрации и ранней диагностике БДПК может способствовать применение других методов инструментального обследования: УЗИ и двухэнергетической КТ (dual energy CT, DECT) [20–23]. Чувствительность DECT превосходит чувствительность рентгенографии почти в 2 раза (77,8% и 44,4% соответственно), данный метод можно применять для визуализации ХК в областях, откуда невозможна или затруднена аспирация синовиальной жидкости [24]. Что касается УЗИ, его чувствительность сопоставима с таковой DECT и достигает 86,7% [22]. Однако оба метода пока не нашли широкого применения, и полученные с их помощью результаты не входят в диагностические критерии БДПК [25].

В случае с нашим пациентом косвенные признаки нарушения обмена кальция были выявлены в дебюте БДПК: отмечалось снижение сывороточного уровня фосфора, однако

концентрации кальция и ПТГ сыворотки оставались в пределах нормальных или высоко-нормальных значений, а непосредственно диагноз ПГПТ был выставлен уже после развития жизнеугрожающей гиперкальциемии (3,56 ммоль/л). При этом за все время заболевания не проводилось расширенное обследование паращитовидных желез, которое, возможно, способствовало бы прогнозированию развития ПГПТ.

В проспективном контролируемом исследовании R.I. Rynes и E.G. Merzig из 26 больных с ПГПТ 8 (30,8%) имели ХК, по данным рентгенографии, против 4 (3,8%) из 104 участников контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Еще 2 пациента с ПГПТ были подвержены приступам артрита, клинически расцененного как проявление БДПК [26].

Однако у лиц с ПГПТ зачастую ХК оставался случайной находкой, а также во всех случаях выявлялся с помощью рентгенографии. Как уже было сказано ранее, чувствительность метода недостаточна, что позволяет предположить, что распространенность ХК в данной выборке пациентов была бы значительно выше при использовании других методов инструментальной диагностики (УЗИ, DECT). Кроме того, нередко ХК протекает бессимптомно [27], и методы визуализации в таких случаях, как правило, не применяются.

При анализе существующей литературы найдено единственное описание клинического случая дебюта ПГПТ на фоне длительного течения БДПК при наличии ХК, которое было опубликовано в 1966 г. К.Е. Melvin [28]. Пациентка жаловалась на боли в голеностопных суставах и развитие артритов в течение длительного времени, однако никаких отклонений в лабораторных показателях у нее не было, тем не менее спустя 3 года при очередном обследовании обнаружено повышение уровней ПТГ и кальция, а в дальнейшем диагностирована аденома паращитовидной железы. В данном случае весьма вероятно, что ХК и развитие артритов, как и в нашем случае, были ранними признаками ПГПТ.

Большинство проводимых ранее работ предполагали либо анализ наличия гиперпаратиреоза (в том числе ПГПТ) у пациентов с БДПК, либо выявление ХК (по данным рентгенографии) и других скелетно-мышечных проявлений развившегося гиперпаратиреоза [8, 9, 29].

Исследований, направленных на прицельное выявление ХК у пациентов с нормокальциемическим ПГПТ или при высоконормальном уровне ПТГ более чувствительными методами, например при помощи УЗИ или DECT, не было.

Не предпринимались ранее и попытки обобщать имеющуюся информацию о пациентах, у которых развились ХК и клиническая картина БДПК до появления первых признаков ПГПТ, это может быть перспективным направлением в ранней диагностике ПГПТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с хондрокальцинозом (ХК) не вызывает сомнений, однако ХК до настоящего момента рассматривается исключительно как позднее осложнение ПГПТ. При этом существуют единичные клинические примеры, а также небольшие исследования, результаты которых демонстрируют, что ХК может быть предиктором ПГПТ или симптомом нормокальциемического ПГПТ.

Можно предполагать, что прицельное обследование на наличие ХК высокочувствительными методами у пациентов с минимальными нарушениями кальциевого обмена, высоконормальным уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) или с незначительным повышением содержания ПТГ

и нормальным уровнем кальция может повысить частоту выявляемости и ХК, и ПГПТ и оказать существенное влияние на курацию таких больных.

Своевременная диагностика ПГПТ, до развития явной клинической картины, поможет избежать тяжелых, в том числе жизнеугрожающих, осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Silverberg S.J., Bandeira F., Liu J. et al. Primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian J.P., ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Wiley-Blackwell; 2018: 619–28.
- Pappu R., Jabbar S.A., Reginato A.M. et al. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35(12): 3081–7. DOI: 10.1007/s10067-016-3450-3
- Bennett J., Suliburk J.W., Morón F.E. Osseous manifestations of primary hyperparathyroidism: imaging findings. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 2020: 3146535. DOI: 10.1155/2020/3146535
- Diniz E.T., Bandeira F., Lins O.G. et al. Primary hyperparathyroidism is associated with subclinical peripheral neural alterations. *Endocr. Pract.* 2013; 19(2): 219–25. DOI: 10.4158/EP12207.OR
- Insogna K.L. Primary hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(11): 1050–9. DOI: 10.1056/NEJMcp1714213
- Shah V.N., Bhadada S.K., Bhansali A. et al. Influence of age and gender on presentation of symptomatic primary hyperparathyroidism. *J. Postgrad. Med.* 2012; 58(2): 107–11. DOI: 10.4103/0022-3859.97171
- Ganie M.A., Raizada N., Chawla H. et al. Primary hyperparathyroidism may masquerade as rickets-osteomalacia in vitamin D replete children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016; 29(10): 1207–13. DOI: 10.1515/jpem-2016-0018
- Bywaters E.G.L., Dixon A.J., Scott J.T. Joint lesions of hyperparathyroidism. *Ann. Rheum. Dis.* 1963; 22(3): 171–87. DOI: 10.1136/ard.22.3.171
- Dodds W.J., Steinbach H.L. Primary hyperparathyroidism and articular cartilage calcification. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1968; 104(4): 884–92. DOI: 10.2214/ajr.104.4.884
- McGill P.E., Grange A.T., Royston C.S. Chondrocalcinosis in primary hyperparathyroidism. Influence of parathyroid activity and age. *Scand. J. Rheumatol.* 1984; 13(1): 56–8. DOI: 10.3109/03009748409102668
- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(4): 563–70. DOI: 10.1136/ard.2010.139105
- Geelhoed G.W., Kelly T.R. Pseudogout as a clue and complication in primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1989; 106(6): 1036–42, discussion 1041–2.
- Rho Y.H., Zhu Y., Zhang Y. et al. Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(11): 2070–4. DOI: 10.1093/rheumatology/kes204
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(6): 40–77. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62(6): 40–77. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201662640-77
- Tuna M.M., Çalıřkan M., Ünal M. et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Metab.* 2016; 34(3): 331–5. DOI: 10.1007/s00774-015-0673-3
- Canhão H., Fonseca J.E., Leandro M.J. et al. Cross-sectional study of 50 patients with calcium pyrophosphate dihydrate crystal arthropathy. *Clin. Rheumatol.* 2001; 20(2): 119–22. DOI: 10.1007/s100670170081
- Walker M.D., Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14(2): 115–25. DOI: 10.1038/nrendo.2017.104
- Gordon C., Swan A., Dieppe P. Detection of crystals in synovial fluids by light microscopy: sensitivity and reliability. *Ann. Rheum. Dis.* 1989; 48(9): 737–42. DOI: 10.1136/ard.48.9.737
- Abreu M., Johnson K., Chung C.B. et al. Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the knee: anatomic, radiographic, MR imaging, and histologic study in cadavers. *Skeletal Radiol.* 2004; 33(7): 392–8. DOI: 10.1007/s00256-004-0767-9
- Filippucci E., Gutierrez Riveros M., Georgescu D. et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17(2): 178–81. DOI: 10.1016/j.joca.2008.06.003
- Frediani B., Filippou G., Falsetti P. et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64(4): 638–40. DOI: 10.1136/ard.2004.024109
- Filippou G., Adinolfi A., Iagnocco A. et al. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24(6): 973–81. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.136
- Checa A. Ultrasonography, an operator-dependent modality versus dual-energy computed tomography (DECT) in the detection of chondrocalcinosis: with regard to Tanikawa et al.'s study. *J. Orthop. Surg. Res.* 2018; 13(1): 255. DOI: 10.1186/s13018-018-0953-4
- Tanikawa H., Ogawa R., Okuma K. et al. Detection of calcium pyrophosphate dihydrate crystals in knee meniscus by dual-energy computed tomography. *J. Orthop. Surg. Res.* 2018; 13(1): 73. DOI: 10.1186/s13018-018-0787-0
- McCarty D.J. Pseudogout, articular chondrocalcinosis. In: Hollander J.L., ed. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1966: 947–63.
- Rynes R.I., Merzig E.G. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and hyperparathyroidism: a controlled, prospective study. *J. Rheumatol.* 1978; 5(4): 460–8.
- Кудаева Ф.М., Владимиров С.А., Елисеев М.С. и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52(4): 405–9. [Kudaeva F.M., Vladimirov S.A., Eliseev M.S. et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52(4): 405–9. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
- Melvin K.E. Articular chondrocalcinosis, hyperparathyroidism and pseudogout: hypomagnesaemic crisis. *Proc. R. Soc. Med.* 1966; 59(7): 595–6.
- Genant H.K., Heck L.L., Lanzi L.H. et al. Primary hyperparathyroidism. A comprehensive study of clinical, biochemical and radiographic manifestations. *Radiology.* 1973; 109: 513–24. DOI: 10.1148/109.3.513

Поступила / Received: 28.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 07.12.2020



# Результаты кожного тестирования у больных с аллергическими заболеваниями в Самаркандской области

Г.З. Таджиева<sup>1</sup>, О.С. Мирзаев<sup>2</sup>, Х.Н. Шадиева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ООО «Таджиева Аллерго-медикал сервис»; Республика Узбекистан, г. Самарканд

<sup>2</sup> ФGAOУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> Самаркандский государственный медицинский институт; Республика Узбекистан, г. Самарканд

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить результаты кожных проб у пациентов с некоторыми аллергическими болезнями (АБ).

**Дизайн:** проспективное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 1963 пациента с АБ, обратившихся в ООО «Таджиева Аллерго-медикал сервис» (г. Самарканд) за период 2018–2019 гг. Проведено аллергологическое обследование с постановкой скарификационных кожных тестов 895 согласившихся на это пациентов с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой, аллергическим риноконъюнктивитом, аллергическим бронхитом, atopическим дерматитом, крапивницей). Использованы 76 видов наиболее часто встречающихся аллергенов, из них 24 растительных, 7 бытовых, 13 грибковых, 3 вида эпидермальных, 27 пищевых, гистамин и тест-контроль.

**Результаты.** Чаще всего положительные реакции отмечались на следующие аллергены: солянку — 42,9%, подорожник — 39,5%, полынь — 33,7%, марь — 26,6%, свиной — 27,3%, смесь культивируемых (кукуруза, рожь, ячмень, овес, пшеница) — 41,8%, дикорастущих злаков (бухарник, ежа, мятлик, райграсс, костра, пырей, овсяница, лисохвост, тимофеевка) — 40,4%. Среди бытовых аллергенов наибольшее число положительных реакций приходилось на клещей *Acarus siro* — 29,1%, *Tyrophagus putrescentiae* — 24,6%, *Dermatophagoides pteronyssinus* — 21,8%, *Dermatophagoides farinae* — 20,9%. Однако самыми тяжелыми следует признать заболевания, возникающие при гиперчувствительности к грибковым аллергенам *Alternaria alternata* (8,7%), *Candida* (8,9%). В большинстве случаев определялась поливалентная сенсibilизация, но она не всегда являлась критерием тяжести и не всегда коррелировала со стажем заболевания.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют подтвердить этиологически значимые факторы АБ в каждом конкретном случае, что в дальнейшем может быть использовано для прицельного проведения молекулярной диагностики и аллерген-специфической иммунотерапии.

**Ключевые слова:** аллергические болезни, аллерген-специфическая иммунотерапия, кожные пробы, растительные, бытовые, грибковые аллергены, полисенсibilизация.

**Вклад авторов:** Таджиева Г.З. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, отбор, обследование и лечение пациентов; Мирзаев О.С. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи; Шадиева Х.Н. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Таджиева Г.З., Мирзаев О.С., Шадиева Х.Н. Результаты кожного тестирования у больных с аллергическими заболеваниями в Самаркандской области. Доктор.Ру. 2020; 19(11): 56–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-56-60



## Skin Test Results in Patients with Allergies in Samarkand Region

G.Z. Tadjieva<sup>1</sup>, O.S. Mirzaev<sup>2</sup>, Kh.N. Shadieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tadjieva Allergo-Medical Service LLC; 23 Khusayn Boykaro Str., Samarkand, Republic of Uzbekistan 140100

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

<sup>3</sup> Samarkand State Medical Institute; 18 Amir Temur Str., Samarkand, Republic of Uzbekistan 140100

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess skin test results in patients with some allergies.

**Design:** Perspective comparative study.

**Materials and Methods.** We examined 1,963 patients with allergies who presented to Tadjieva Allergo-Medical Service LLC (Samarkand) in 2018–2019. 895 patients consented to and underwent allergy testing with scarification skin tests; they had various allergies (bronchial asthma, allergic rhinoconjunctivitis, allergic bronchitis, atopical dermatitis, urticaria). We used 76 types of most common allergens, including 24 plant allergens, 7 domestic allergens, 13 fungal allergens, 3 epidermal allergens, 27 food allergens, histamine and control test.

Таджиева Гульчехра Зохиловна — к. м. н., врач-аллерголог ООО «Таджиева Аллерго-медикал сервис». 140100. Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Хусайна Бойкаро, д. 23. <https://orcid.org/0000-0001-5604-1176>. E-mail: [gulchexra777@mail.ru](mailto:gulchexra777@mail.ru)

Мирзаев Отабек Сайфиддинович (автор для переписки) — студент 5-го курса по специальности «лечебное дело» Медицинского института ФGAOУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21/2. <https://orcid.org/0000-0002-0497-4342>. E-mail: [o.mirzaeff@gmail.com](mailto:o.mirzaeff@gmail.com)

Шадиева Халима Нуриддиновна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Самаркандского ГМИ. 140100. Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, д. 18. <https://orcid.org/0000-0002-5630-1203>. E-mail: [halima1945@mail.ru](mailto:halima1945@mail.ru)

**Results.** Most common, positive test results were seen with saltwort (42.9%), plantain (39.5%), wormwood (33.7%), pigweed (26.6%), quitch grass (27.3%), cultivated plant mix (corn, rye, barley, oats, wheat) (41.8%), wild grasses (dart grass, scleranthus, bluegrass, ryegrass, brome grass, couch grass, red-tailed fescue grass, foxtail, timothy) (40.4%). In domestic allergens, the highest number of positive test results accounted for *Acarus siro* (29.1%), *Tyrophagus putrescentiae* (24.6%), *Dermatophagoides pteronyssinus* (21.8%), *D. farinae* (20.9%) mites. Still, the most severe are the diseases caused by hypersensitivity to fungal allergens *Alternaria alternata* (8.7%), *Candida* (8.9%). Polyvalent sensibilization was recorded in the majority of cases; but it was not a factor of severity and did not correlated with the duration of the disease.

**Conclusion.** The results allow verifying aetiological factors of allergies in each case; later it can be used for targeted molecular diagnosis and allergen-specific immunotherapy.

**Keywords:** allergies, allergen-specific immunotherapy, skin tests, plant, domestic, fungal allergens, polysensitization.

**Contributions:** Tadjieva, G.Z. — collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation; selection, examination and management of patients; Mirzaev, O.S. — study design, statistical data processing, thematic publications reviewing; Shadieva, Kh.N. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication, text of the manuscript.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tadjieva G.Z., Mirzaev O.S., Shadieva Kh.N. Skin Test Results in Patients with Allergies in Samarkand Region. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 56–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-56-60

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергические болезни (АБ) сегодня — одна из актуальных проблем в области медицины<sup>1</sup> [1]. Количество больных АБ неуклонно увеличивается, первенство, бесспорно, принадлежит респираторным аллергиям, далее следуют аллергодерматозы [2]. В настоящее время, по данным ВОЗ, 20–30% населения мира имеют АБ [1]. По atopическому типу развиваются 85% АБ [2], из них 15–20% протекают в тяжелой форме.

Многие пациенты не подозревают о существовании у них аллергической патологии до перехода заболевания в тяжелую форму [1]. Это связано с отсутствием адекватной диагностики аллергии. В то же время именно выявление причинного фактора является основой эффективности терапии [3].

Аллергические реакции проявляются в течение жизни практически у всех, однако требуется установить, имеет ли место в каждом случае аллергическое заболевание, или это особенности реагирования организма. С данной целью и необходима постановка кожных тестов [4–6]. Следовательно, несмотря на совершенствование диагностики, кожная аллергическая проба остается одним из самых надежных диагностических методов в области аллергологии. Исследования последних лет показывают, что 51–81% пациентов с АБ имеют положительные результаты и зачастую к нескольким видам аллергенов [7].

Вместе с тем «золотым стандартом» в терапии АБ в настоящее время считают аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) [7–11]. К сожалению, современная базисная терапия АБ не может гарантировать излечение от аллергии: встречаются устойчивые к медикаментозным средствам формы аллергии, возможен возврат клинических симптомов АБ после отмены или уменьшения дозы базисных препаратов, а с возрастанием стажа — утяжеление течения АБ. Единственным методом лечения, способным воздействовать на естественное течение болезни и сохранить долгосрочный эффект после его завершения, является АСИТ [7]. Все это позволяет отдать предпочтение современной практической АСИТ, обеспечивающей оптимальное качество лечения atopии у взрослых и детей, учитывая соответствие стандартам, безопасность, экономичность, положительное влияние на такие факторы, как смертность, заболеваемость, инвалидизация [7].

Несмотря на значительные успехи в совершенствовании метода АСИТ, имеется ряд нерешенных вопросов, среди которых основными можно считать стандартизацию и качество аллергенов, целенаправленную на конкретные аллергены эффективность [7]. И здесь кожные тесты с различными группами аллергенов являются отправной точкой и стандартом диагностики аллергии [5, 12, 13].

При проведении кожных проб необходимо максимально сократить объем обследования, включая по возможности лишь те аллергены, которые вероятны как причина заболевания. При поллинозах, к примеру, нужно учитывать перекрестное реагирование для определения набора тестируемых аллергенов. Это немаловажно для облегчения процедуры и уменьшения затрат на диагностику.

Кожные тесты просты в проведении и, как правило, адекватно воспринимаются пациентами. При правильно поставленной кожной пробе осложнения практически не возникают [5]. Перед постановкой кожных проб необходимо тщательно собрать анамнез и назначить тесты, опираясь на полученные данные. В дальнейшем врач при определенных условиях может назначать молекулярную диагностику уже прицельно, так как последний метод все же нужно признать на сегодняшний день экономически затратным<sup>2</sup>.

**Цель исследования:** оценить результаты кожных проб у больных с некоторыми аллергическими заболеваниями.

**Задачи исследования:** 1) дать характеристику обследованных больных в зависимости от пола, сезона обострения, нозологической структуры; 2) описать результаты кожных проб пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2018–2019 гг. на базе ООО «Таджиева Аллерго-медикал сервис» (г. Самарканд) обследованы 1963 больных с АБ. Проведено углубленное аллергологическое обследование 895 (45,6%) согласившихся на это пациентов, в том числе 314 (16,0%) детей, с постановкой скарификационных кожных тестов с различными аллергенами. Однако не у всех пациентов пробы были положительными. Так, 564 (63,0%) из протестированных больных имели положительную реакцию, 287 (32,1%) — отрицательную, а 44 (4,9%) — ложноположительные результаты.

<sup>1</sup> Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний. М.; 2015. 28 с.

<sup>2</sup> Там же.

По временам года наибольшее количество случаев пришлось на весну — 172 (30,5%), затем на летний сезон — 168 (29,8%), на осень — 133 (23,6%), на зиму — 91 (16,1%).

Среди больных с положительными результатами выявлено преобладание женщин: 203 (35,9%) женщин и 163 (28,9%) мужчины. Среди детей больше было мальчиков с АБ, чем девочек (116 (20,6%) и 82 (14,6%) соответственно).

Нозологическая структура в этой группе больных выглядела следующим образом: атопический дерматит (АД) — 26 (4,6%) человек; АД в сочетании с аллергическим риноконъюнктивитом (АРК), аллергическим бронхитом (АБ), хронической крапивницей (ХК) — 59 (10,5%); АРК — 100 (17,7%), АРК в сочетании с БА, ХК, АБ, АД — 81 (14,4%); БА — 27 (4,8%), БА в сочетании с АРК, АД, АБ — 148 (26,2%); АБ — 13 (2,3%), АБ в сочетании с АРК, АД, ХК — 72 (12,8%); ХК — 15 (2,6%), ХК в сочетании с БА, АРК, АД, АБ — 23 (4,1%) (рис.).

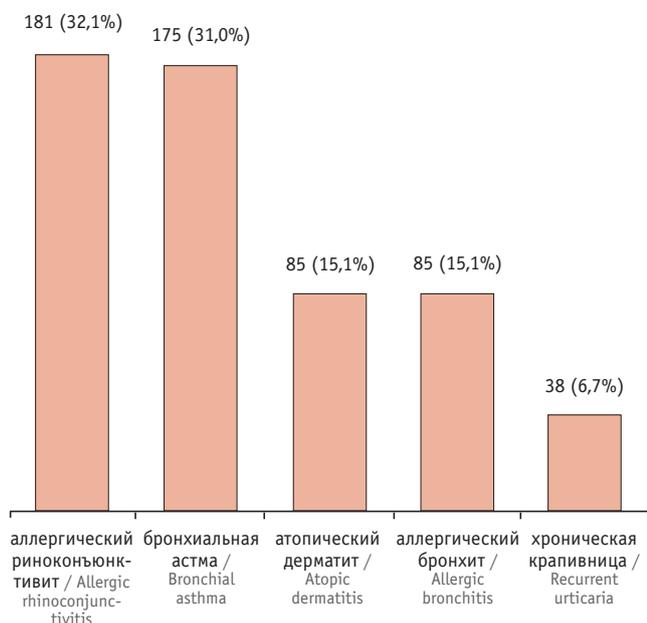
В нашем арсенале было 76 видов наиболее часто встречающихся аллергенов, из них 24 растительных, 7 бытовых, 13 грибковых, 3 эпидермальных, 27 пищевых аллергенов, гистамин и тест-контроль. При проведении проб положительными считаются результаты при наличии волдыря диаметром не более 5 мм, окруженного кольцом гиперемии, — ++; волдырь диаметром 6–10 мм с гиперемией или 6–10 мм с псевдоподиями — +++; волдырь более 10 мм с гиперемией и псевдоподиями — ++++. Учитывались положительные реакции +++ и выше.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чаще всего положительные реакции мы отмечаем на следующие аллергены. В первую очередь, это аллергены сорных трав: солянка — 242 (42,9%), подорожник — 223 (39,5%), полынь — 190 (33,7%), марь — 150 (26,6%), свинорой — 154 (27,3%); затем смесь культивируемых (кукуруза, рожь, ячмень, овес, пшеница) — 236 (41,8%), дикорастущих злаков (бухарник, ежа, мятлик, райграсс, костра, пырей, овсяница, лисохвост, тимфеевка) — 228 (40,4%).

Рис. Нозологическая структура у больных, которым проводились кожные пробы (n = 564)

Fig. Nosological structure of patients that underwent skin tests (n = 564)



Понятно, что положительные кожные пробы с аллергенами, чаще выявляющимися в нашем регионе, отличаются от растительных аллергенов, определяющихся в РФ. Так, если в России таковыми являются береза, амброзия, циклахена, клен, ива, дуб [7], то в нашем регионе — солянка, подорожник, полынь, а также платан (n = 95; 16,8%), тополь (n = 76; 13,5%), орешник (n = 121; 21,4%), ива (n = 45; 7,9%) [14].

С другой стороны, в странах восточного региона с климатом, схожим с узбекистанским, наиболее часто положительные кожные пробы выявляются с солянкой и марью. Так, в Кувейте кожное тестирование больных ринитом показало, что большинство из них сенсибилизированы к солянке, в осенние месяцы — к мари [15], в Иране у пациентов с различными аллергическими заболеваниями сорные травы, среди которых частота реакции на солянку доходит до 97%, являются наиболее значимыми в этом регионе [16–18]. Более масштабные исследования, проведенные R. Barderas и соавт. [19], подтверждают преобладание в засушливых районах сенсибилизации к мари и солянке, в то время как в Восточной Европе — к березе, тимфеевке и артемии. Положительные кожные реакции с аллергенами амброзии и березы у наших обследованных практически не наблюдались.

Среди бытовых аллергенов наибольшее число положительных реакций приходилось на клещей *Acarus siro* — 164 (29,1%), *Tyrophagus putrescentiae* — 139 (24,6%), *Dermatophagoides pteronyssinus* — 123 (21,8%), *Dermatophagoides farinae* — 118 (20,9%), *Glycyphagus domesticus* — 43 (7,6%), *Blomia tropicalis* — 108 (19,1%), много меньше — на домашнюю пыль: 34 (6,0%). Общепризнанным считается тот факт, что клещ домашней пыли является основным аллергеном помещений. Это было еще раз подтверждено при проведении кожного тестирования больных БА в различных регионах Америки, Европы, Юго-Восточной Азии и Австралии, которое показало, что до 85% тестируемых сенсибилизированы к HDM [18, 20]. В Иране и Турции гиперчувствительность к клещам домашней пыли также чрезвычайно распространена [18, 21, 22]. Чаще выявляются *D. farinae* и *D. pteronyssinus*.

Следует отметить, что аллергические заболевания с положительным кожным тестированием на сорные травы (полынь, подорожник, солянку), на бытовые аллергены всегда протекают тяжело [18, 21]. Однако самыми тяжелыми следует признать заболевания, возникающие при гиперчувствительности к грибковым аллергенам, среди которых преобладающими в нашем регионе оказались *Alternaria alternata* — 49 (8,7%), *Candida* — 50 (8,9%), *Cladosporium herbarum* — 31 (5,5%).

Данные грибкового профиля также соответствуют результатам зарубежных исследований. При проведении кожных тестов у больных БА и АР в Иране были получены похожие (6,93%) данные по сенсибилизации грибами рода *Alternaria alternata* и также указано на тяжелое течение заболевания у большинства (56,9%) обследованных [21].

Согласно сведениям американских исследователей в США, *Alternaria alternata*, обитатель мокрых оконных рам, является самым существенным грибковым аллергеном в ряде штатов, где по частоте даже занимает третье место после амброзии и пыльцы [23]. В то же время *Cladosporium herbarum* занимает второе место среди грибковых аллергенов [23].

Частота положительных реакций на эпидермальные аллергены: на шерсть кошки — 39 (6,9%), шерсть собаки — 29 (5,1%), шерсть коровы — 22 (3,9%).

В целом среди обследованных тяжелое течение аллергических заболеваний выявлено у 75 (13,3%), среднетяжелое — у 371 (65,8%), легкое — у 118 (20,9%). Если рассматривать аллергенный профиль участников с учетом нозологической структуры, то распределение по частоте встречаемости в основном не зависит от болезни и соответствует общему распределению. Так, растительные аллергены лидируют при всех заболеваниях: при БА выявляются у 95 (16,8%), при АРК — у 188 (33,3%), при АД — у 49 (8,7%), при ХК — у 23 (4,1%), при АБ — у 45 (8,0%); клещи и грибки выявлены при БА соответственно у 84 (14,9%) и 37 (6,6%) больных; при АРК — у 84 (14,9%) и 22 (3,9%); при АД — у 44 (7,8%) и 12 (2,1%), при ХК — у 18 (3,2%) и 6 (1,1%), при АБ — у 28 (4,9%) и 12 (2,1%).

Моноаллергическая сенсibilизация выявлена у 81 (14,4%) больного, остальные реагировали одновременно на несколько аллергенов. Иногда у одного пациента количество положительных проб с разными аллергенами доходило до 25. При этом количество аллергенов не всегда коррелировало со стажем заболевания. Так, у некоторых больных даже при большой длительности болезни неизменно выявлялась положительная кожная реакция на один или два аллергена, в других случаях сразу определялась поливалентность.

Эти заключения соответствуют наблюдениям различных авторов о том, что в последние годы растет не только распространенность пыльцевой аллергии, но и число людей, сенсibilизированных ко многим растениям [5, 24]. То же можно сказать и о тяжести аллергического процесса:

положительные пробы на несколько аллергенов — не залог тяжести, а единственный аллерген может быть маркером заболевания крайней тяжести. В этих случаях речь может идти не только о сенсibilизации ко многим аллергенам, но и о перекрестном реагировании на родственные аллергены, возможно, и об индивидуальном типе реагирования организма.

Среди обратившихся к нам пациентов заслуживает внимания *девочка А.*, двух лет, которая, несмотря на возраст, страдала классическими приступами удушья. Она неоднократно госпитализировалась, в том числе в отделение реанимации, где получала лечение антибиотиками и даже курс терапии противотуберкулезными препаратами. При постановке кожных проб была выявлена сенсibilизация лишь к одному аллергену — эпителию коровы. Данный случай наглядно демонстрирует важность постановки кожных проб.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное кожное тестирование позволяет сделать вывод о том, что наиболее частыми аллергенами в нашем регионе являются растительные (солянка, марь, подорожник, полынь и злаковые). Наиболее тяжелые случаи аллергических заболеваний наблюдаются у больных, реагирующих на бытовые и грибковые аллергены. Часто определяемая полисенсibilизация не всегда является критерием тяжести аллергического процесса.

Полученные нами данные в целом не противоречат литературным источникам и позволяют подтвердить этиологически значимые факторы аллергических болезней в каждом конкретном случае, что в дальнейшем может быть использовано для прицельного проведения молекулярной диагностики и аллерген-специфической иммунотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хаитов Р.М., Ильина Н.И., ред. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 352 с. [Khaïtov R.M., Ilyina N.I., eds. Allergology and clinical immunology. Clinical recommendations. M.: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (in Russian)]
- Valero A., Quirce S., Dávila I. et al. Allergic respiratory disease: different allergens, different symptoms. *Allergy*. 2017; 72(9): 1306–16. DOI: 10.1111/all.13141
- Сновская М.А. Иммуные маркеры эффективности АСИТ у детей с перекрестной аллергией: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2015. 179 с. [Snovskaya M.A. Immune markers of allergen-specific immunotherapy efficiency in children with polyvalent allergy: Doctoral thesis. M.; 2015. 179 p. (in Russian)]
- Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д., ред. Клиническая иммунология и аллергология. Минск; 2019. 491 с. [Novikov D.K., Novikov P.D., Titova N.D., eds. Clinical immunology and allergology. Minsk; 2019. 491 p. (in Russian)]
- Новиков П.Д., Новиков Д.К., Титова Н.Д. Диагностика аллергии и гиперчувствительности: ведущее значение клеточных методов. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; 4: 25–39. [Novikov P.D., Novikov D.K., Titova N.D. Diagnosis of the allergy and hypersensitivity: on the leading value of cellular techniques. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016; 4: 25–39. (in Russian)]. DOI: 10.14427/jipai.2016.4.2
- Farrokhi S., Gheybi M.K., Movahed A. et al. Common aeroallergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in southwestern part of Iran: based on skin prick test reactivity. *Iran J. Allergy Asthma Immunol*. 2015; 14(2): 133–8.
- Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Место аллерген-специфической иммунотерапии в лечении атопии. *Consilium Medicum*. 2013; 15(3): 55–61. [Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. Role of allergen-specific

immunotherapy in atopy management. *Consilium Medicum*. 2013; 15(3): 55–61. (in Russian)]

- Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современные возможности. *Астма и аллергия*. 2015; 3: 16–20. [Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Allergen-specific immunotherapy: state-of-the-art possibilities. *Asthma and Allergy*. 2015; 3: 16–20. (in Russian)]
- Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы, новые возможности. *Медицинский совет*. 2013; 3–2: 10–19. [Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Kozulina I.E. Allergen-specific immunotherapy: history, methods and new options. *Medical Council*. 2013; 3–2: 10–19. (in Russian)]
- Царев С.В. АСИТ — решение в лечении аллергии. *Медицинский совет*. 2017; 9: 116–19. [Tsarev S.V. ASIT — a solution in allergy treatment. *Medical Council*. 2017; 9: 116–19. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-116-119
- Пономарева О.В., Ляпунова Е.В., Чагаева Н.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) поллиноза у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(4): 136. [Ponomareva O.V., Lyapunova E.V., Chagaeva N.V. Allergen-specific immunotherapy in paediatric pollen fever. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(4): 136. (in Russian)]
- Косова А.Н. Прик-тесты с нативными эпидермальными аллергенами: методика проведения, значимость для диагностики. В кн.: *Программа и материалы VI Конгресса АДАИР*. М.; 2017: 20–1. [Kosova A.N. Prick tests with native epidermal allergens: procedure and role in diagnosis. In: *Agenda and materials of the VI Congress of the paediatric allergologists and immunologists of Russia*. M.; 2017: 20–1. (in Russian)]
- Фомина Д.С., Бобрикова Е.Н. Молекулярная диагностика — новый диагностический инструмент при назначении АСИТ. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 1(6): 24–8. [Fomina D.S.,

- Bobrikova E.N. Molecular diagnostics — a novel diagnostic tool upon administering allergen-specific immunotherapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 1(6): 24–8. (in Russian)]
14. Magbulova N., Katsamaki S., Ismailova E. et al. Sensitization to *Salsola kali* pollen depends on the age of the patients. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(suppl.64): 2658. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2658
  15. Al-Ahmad M., Rodriguez-Bouza T., Fakim N. et al. *Salsola kali* cross-reacts extensively with *Salsolaimbricata*. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2018; 28(1): 29–36. DOI: 10.18176/jiaci.0204
  16. Ghasemi Z., Varasteh A.R., Moghadam M. et al. Production of recombinant protein of *Salsola kali* (*Sal k1*) pollen allergen in *Lactococcus Lactis*. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 17(2): 134–43.
  17. Payandeh P., Fadaee J., Azad F.J. et al. Allergens prevalence among patients with respiratory allergies in Mashhad, Iran. *Tanaffos*. 2019; 18(2): 133–41.
  18. Moghtaderi M., Fajadian S., Fereidouni M. et al. Indoor dust allergen levels in the homes of patients with childhood asthma: an experience from southwestern Iran. *Iran J. Allergy, Asthma Immunol.* 2016; 15(2): 132–7.
  19. Barderas R., García-Sellés J., Salamanca G. et al. A pectin methyltransferase as an allergenic marker for sensitization to Russian thistle (*Salsola kali*) pollen. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37(7): 1111–19. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02744.x
  20. Dabbaghzadeh A., Ghaffari J., Feridoni M. et al. House dust mite allergen levels of Der p1 and Der f1 in houses of asthmatic children. *J. Pediatr. Rev.* 2020; 8(4): 267–74. DOI: 10.32598/jpr.8.4.28.13
  21. Shokouhi Shoormasti R., Sabetkish N., Kazemnejad A. et al. A meta-analysis of sensitization to the most common aeroallergens in a Middle Eastern region: an overview of the main molecular allergens. *Aerobiologia*. 2019; 35: 383–409. DOI: 10.1007/s10453-019-09586-y
  22. Coskun Z.O., Erdivanlı O.C., Kazıkdas K.Ç. et al. High sensitization to house-dust mites in patients with allergic rhinitis in the Eastern Black Sea Region of Turkey: a retrospective study show all authors. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2016; 30(5): 351–5. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4353
  23. Bozek A., Pyrkosz K. Immunotherapy of mold allergy: a review. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017; 13(10): 2397–401. DOI: 10.1080/21645515.2017.1314404
  24. Oskouei Y.M., Hosseini R.F., Azad F.J. et al. Common aeroallergens among allergic patients. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 17: 103. 

Поступила / Received: 20.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 30.10.2020

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ОКС	— острый коронарный синдром
АД	— артериальное давление	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ОФV <sub>1</sub>	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОШ	— отношение шансов
ГКС	— глюкокортикостероиды	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДИ	— доверительный интервал	СД	— сахарный диабет
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ЖЕЛ	— жизненная емкость легких	T <sub>4</sub>	— тироксин
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ТТГ	— тиреотропный гормон
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ИЛ, IL	— интерлейкин	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИМТ	— индекс массы тела	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЧДД	— частота дыхательных движений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛЖ	— левый желудочек	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	СРБ	— С-реактивный белок
НПВП,		Ig	— иммуноглобулин
НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты	NYHA	— New York Heart Association
		SpO <sub>2</sub>	— насыщение крови кислородом