

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авторы номера

Мартынов А. И.
Трошина Е. А.
Школьникова М. А.
Лямина Н. П.
Лесняк О. М.
Ильenkova Н. А.
Машарова А. А.
Илькович М. М.
Воинова В. Ю.
Болотова Е. В.
Найговзина Н. Б.
Сенчихин В. Н.
Зоткин Е. Г.
Котельникова Е. В.
Закроева А. Г.
Новикова Л. Н.
Ардашева Е. И.
Казанин К. С.
Липчанская Т. П.
Максимов Д. М.
и другие

Елена Юрьевна Васильева

Интервью с профессором, главным внештатным специалистом-кардиологом Департамента здравоохранения города Москвы читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 4 (148), 2018

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Кардиология Терапия № 4 (148), 2018

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ: 5-летний 2016 — 0,376

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

Научные редакторы
Барбараш О. Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор
Визель А. А., д. м. н., профессор
Елисеев М. С., к. м. н.
Лякишев А. А., к. м. н.
Недогода С. В., д. м. н., профессор
Подчерняева Н. С., д. м. н., профессор
Эрдес С. И., д. м. н., профессор

Директор журнала
Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

Медицинский советник
Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

Реклама
reklama@rusmg.ru

Шеф-редактор
Сергеева Е. Б., eb.sergeeva@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е. А., design@rusmg.ru

Фото
на первой обложке, с. 4 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции
107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: +7 (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

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

Издание зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

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

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

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

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ»
Периодичность: 11 номеров в год
Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей

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

ДОКТОР.РУ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

№ 4 (148), 2018

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Е. Ю. Васильева:** «Врач — это моя базовая специальность, я остаюсь им 24 часа в сутки»

ТЕРАПИЯ

- 6–13 **Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах**
Воинова В. Ю., Школьникова М. А., Найговзина Н. Б.
- 14–17 **Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция**
Илькович М. М., Новикова Л. Н.
- 18–25 **Новые прямые оральные антикоагулянты и желудочно-кишечное кровотечение: обзор современной литературы**
Машарова А. А., Данилевская Н. Н.
- 26–31 **Бессимптомные переломы тел позвонков повышают индекс повреждения при системной красной волчанке**
Шкиреева С. Ю., Лесняк О. М., Зоткин Е. Г.
- 32–37 **Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей при остеоартрозе коленных суставов**
Зубарева Е. В., Лесняк О. М., Гончарова М. Г., Закроева А. Г., Максимов Д. М.
- 38–43 **Влияние внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты на восстановление функции коленного сустава после остеосинтеза переломов наружного мыщелка большеберцовой кости**
Казанин К. С., Ардашева Е. И., Рудаев В. И.
- 44–47 **Концентрации цитокинов при бронхиальной астме у пациентов в зависимости от степени контроля заболевания**
Ильenkova Н. А., Коноплева О. С.

КАРДИОЛОГИЯ

- 48–52 **Показатели центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в составе метаболического синдрома и в сочетании с субклиническим гипотиреозом**
Андреева Л. А., Панченкова Л. А., Мартынов А. И., Трошина Е. А., Хамидова Х. А., Юркова Т. Е.
- 53–58 **Частота эндотелиальной дисфункции у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний**
Болотова Е. В., Комиссарова И. М.
- 59–65 **Научно-технический прогресс в системе догоспитальной диагностики и лечения пациентов с острым коронарным синдромом**
Кириллов В. В.
- 66–68 **Оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда в зависимости от уровней белков острой фазы**
Белоконева К. П.
- 69–74 **Ресурсы дистанционного мониторинга в системе физической реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда**
Лямина Н. П., Котельникова Е. В., Липчанская Т. П., Сенчихин В. Н.

75 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

76 НОВОСТИ

INTERVIEW

- 4–5 **Prof. E. Yu. Vasilieva:** "Being a doctor is my career, and I do it 24 hours a day"

INTERNAL MEDICINE

- 6–13 **Medical Care Resources for Patients with Orphan Diseases: a Cross-country Comparison**
V. Yu. Voinova, M. A. Shkolnikova, N. B. Naigovzina
- 14–17 **Idiopathic Interstitial Pneumonias: a Unifying Concept**
M. M. Ilkovich, L. N. Novikova
- 18–25 **New Direct Oral Anticoagulants and Gastrointestinal Bleeding: A Survey of Recent Publications**
A. A. Masharova, N. N. Danilevskaya
- 26–31 **Asymptomatic Vertebral Body Fractures Increase the Damage Index in Patients with Systemic Lupus Erythematosus**
S. Yu. Shkireeva, O. M. Lesnyak, E. G. Zotkin
- 32–37 **Ultrasound Angiography of Lower-limb Veins in Patients with Osteoarthritis of the Knee**
E. V. Zubareva, O. M. Lesnyak, M. G. Goncharova, A. G. Zakroeva, D. M. Maksimov
- 38–43 **The Effects of Intra-articular Hyaluronic Acid on Restoration of Knee Function after Osteosynthesis for Lateral Tibial Plateau Fracture**
K. S. Kazanin, E. I. Ardashaeva, V. I. Rudaev
- 44–47 **The Dependency of Cytokine Concentrations in Asthmatic Patients on the Degree of Disease Control**
N. A. Ilyenkova, O. S. Konopleva

CARDIOLOGY

- 48–52 **Central Hemodynamic Parameters in Patients with Hypertension, Including in Metabolic Syndrome or with Subclinical Hypothyroidism**
L. A. Andreeva, L. A. Panchenkova, A. I. Martynov, E. A. Troshina, Kh. A. Khamidova, T. E. Yurkova
- 53–58 **The Prevalence of Endothelial Dysfunction in People at Risk for Cardiovascular Disorders**
E. V. Bolotova, I. M. Komissarova
- 59–65 **Scientific and Technical Advances in Prehospital Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome**
V. V. Kirillov
- 66–68 **Evaluating the Relationship between Acute-Phase Protein Levels and the Efficacy of Thrombolytic Therapy in Myocardial Infarction Patients**
K. P. Belokoneva
- 69–74 **Potential Benefits of Remote Monitoring in Physical Rehabilitation for Myocardial Infarction Patients**
N. P. Lyamina, E. V. Kotelnikova, T. P. Lipchanskaya, V. N. Senchikhin

75 LIST OF ABBREVIATIONS

76 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine
No. 4 (148), 2018

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
5-year impact factor (2016): 0.376

Editor-in-Chief
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine
Yu. A. Karpov

Science Editors:

O. L. Barbarash
A. A. Vizel
M. S. Eliseev
A. A. Lyakishev
S. V. Nedogoda
N. S. Podtchernyaeva
S. I. Erdes

Journal Director

E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

Medical Counselor

O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:
reklama@rusmg.ru

Managing Editor

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

Journal layout and color scheme

E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos

Front cover and page 4: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: +7 (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information

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

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 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)

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

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

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

Printed by: 000 MORE Agency
Frequency: 11 issues a year
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at www.rusmg.ru and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Антиониади Е. Г., г. Москва; **Геппе Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малявин А. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Боровик Т. Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Ильина Н. И., д. м. н., профессор, г. Москва
Короткий Н. Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Петров Р. В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В. А., д. м. н., профессор, г. Москва
Сизыкина Л. П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Арьков В. В., д. м. н., г. Москва
Губайдуллин Р. Р., д. м. н., г. Москва
Кочетков А. В., д. м. н., профессор, г. Москва
Овечкин А. М., д. м. н., профессор, г. Москва
Проценко Д. Н., к. м. н., г. Москва
Рассулова М. А., д. м. н., профессор, г. Москва
Турова Е. А., д. м. н., профессор, г. Москва

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бакулин И. Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Бордин Д. С., д. м. н., г. Москва
Веселов В. В., д. м. н., профессор, г. Москва
Нечипай А. М., д. м. н., профессор, г. Москва
Осипенко М. Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Старков Ю. Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Цуканов В. В., д. м. н., профессор, г. Красноярск
Шептулин А. А., д. м. н., г. Москва
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Андреева Е. Н., д. м. н., г. Москва
Анциферов М. Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Дедов И. И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Петунина Н. А., д. м. н., профессор, г. Москва
Прилепская В. Н., д. м. н., профессор, г. Москва
Радзинский В. Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Савельева Г. М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Серов В. Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Сутурин Л. В., д. м. н., профессор, г. Иркутск
Фаткуллин И. Ф., д. м. н., профессор, г. Казань
Шестакова М. В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авдеев С. Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Аксёнова В. А., д. м. н., профессор, г. Москва
Боева О. И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь
Бокерия О. Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Васильева Е. Ю., д. м. н., профессор, г. Москва
Вёрткин А. Л., д. м. н., профессор, г. Москва
Генс Г. П., д. м. н., профессор, г. Москва
Илькович М. М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Калинкин А. Л., к. м. н., г. Москва
Карпова Е. П., д. м. н., профессор, г. Москва
Маев И. В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Мазуров В. И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Мартьянов А. И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

Мисникова И. В., д. м. н., г. Москва
Степанян И. Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Фитце И., д. м. н., профессор, Германия
Чазова И. Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Чернеховская Н. Е., д. м. н., профессор, г. Москва
Школьникова М. А., д. м. н., профессор, г. Москва
Шульженко Л. В., д. м. н., г. Краснодар

■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

Гусев Е. И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Одинак М. М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Тиганов А. С., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Турбина Л. Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Шамрей В. К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Яхно Н. Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ ПЕДИАТРИЯ

Бельмер С. В., д. м. н., профессор, г. Москва
Горелов А. В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Дронов И. А., к. м. н., г. Москва
Заболотских Т. В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск
Козлова Л. В., д. м. н., профессор, г. Смоленск
Кондюрина Е. Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Конь И. Я., д. м. н., профессор, г. Москва
Лукушкина Е. Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород
Малахов А. Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Подчеряева Н. С., д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В. А., д. м. н., профессор, г. Москва
Студеникин В. М., д. м. н., профессор, г. Москва
Таточенко В. К., д. м. н., профессор, г. Москва
Щербакова М. Ю., д. м. н., профессор, г. Москва

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V. N. Krasnov

E. G. Antoniadis, N. A. Geppe, Yu. A. Karpov, L. V. Luss, A. G. Malyavin, I. N. Pasechnik, A. N. Razumov, M. B. Khamoshina, E. I. Shmelev, P. L. Shcherbakov

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology

T. E. Borovik, N. I. Il'ina, N. G. Korotky, R. V. Petrov, V. A. Revyakina, L. P. Sizyakina

Anesthesiology and Critical Care Medicine

V. V. Arkov, R. R. Gubaidullin, A. V. Kochetkov, A. M. Ovechkin, D. N. Protchenko, M. A. Rassulova, E. A. Turova

Gastroenterology

I. G. Bakulin, D. S. Bordin, V. V. Veselov, A. M. Nepochipai, M. F. Osipenko, Yu. G. Starkov,

V. V. Tsukanov, A. A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

Gynecology and Endocrinology

E. N. Andreeva, M. B. Antsiferov, I. I. Dedov, N. A. Petunina, V. N. Prilepskaya, V. E. Radzinsky, G. M. Savelieva, V. N. Serov, L. V. Suturina, I. F. Fatkullyn, M. V. Shestakova

Cardiology Internal Medicine

S. N. Avdeev, V. A. Aksyonova, O. I. Boeva, O. L. Bokeria, E. Yu. Vasilieva, A. L. Vyortkin, G. P. Guens, M. M. Il'kovich, A. L. Kalinkin, E. P. Karpova, I. V. Maev, V. I. Mazurov,

A. I. Martynov, I. V. Misnikova, I. E. Stepanyan, I. Fietze, I. E. Chazova, N. E. Tchernekhovskaya, M. A. Shkolnikova, L. V. Shulzhenko

Neurology and Psychiatry

E. I. Gusev, M. M. Oдинак, A. S. Tiganov, L. G. Turbina, V. K. Shamrey, N. N. Yakhno

Pediatrics

S. V. Belmer, A. V. Gorelov, I. A. Dronov, T. V. Zabolotskiy, L. V. Kozlova, E. G. Kondyurina, I. Ya. Kon', E. F. Lukushkina, A. B. Malakhov, N. S. Podtchernyaeva, V. A. Revyakina, V. M. Studenikin, V. K. Tatochenko, M. Yu. Shcherbakova

«Врач — это моя базовая специальность, я остаюсь им 24 часа в сутки»



Васильева Елена Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского» ДЗМ.

Член Правления Российского кардиологического общества, действительный член Европейского общества кардиологов, почетный член Российского научного общества интервенционных радиологов и рентгенэндоваскулярных хирургов, член международного редакционного совета American Journal of Medicine.

Автор 5 монографий и более 200 научных работ, в том числе опубликованных в международных журналах (PNAS, Cell и др.).

Являлась национальным координатором и/или главным исследователем более 30 международных рандомизированных исследований. Заслуженный врач Российской Федерации.

— **Глубокоуважаемая Елена Юрьевна, расскажите, пожалуйста, как начался Ваш путь в медицине. Кто Ваши учителя?**

— Мне невероятно повезло в медицине с учителями. Первым из них стал мой отец, известный клеточный биолог Юрий Маркович Васильев. Он был врачом по образованию, первые годы работал патологоанатомом (он, кстати, внучатый племянник патологоанатома А. И. Абрикосова). С детства мы с ним рассматривали под микроскопом инфузорий, гистологические препараты, движения клеток, и эта любовь к морфологии осталась на всю жизнь. В практической медицине мои учителя — такие выдающиеся врачи, как Наум Александрович Долгоплоск, Зиновий Соломонович Баркаган, Лия Давыдовна Гриншпун, Виктор Николаевич Орлов, Гдаль Григорьевич Гельштейн, Андрей Иванович Воробьев.

Моим занятиям медициной всегда помогало увлечение математикой в детстве и юности; здесь моим учителем с 7 лет был гениальный Израиль Моисеевич Гельфанд.

— **В 2012 году Вы получили мегагрант правительства РФ по фундаментальной медицине совместно с профессором Л. Б. Марголисом. Расскажите немного об этой работе.**

— С Леонидом Марголисом мы стали работать, когда я еще училась в институте и уже увлекалась гемостазом. Мы изучали адгезию тромбоцитов, и наша первая совместная работа

(опубликована в журнале Cell) посвящена механизмам их адгезии на разные поверхности. Потом Марголис уехал в США, я погрузилась в клиническую работу и научную деятельность, но спустя годы мы возобновили совместные исследования механизмов атеросклероза. Она и легла в основу заявки на мегагрант РФ. С его помощью мы создали в Московском государственном медико-стоматологическом университете прекрасную лабораторию, которая успешно работает и по завершении гранта.

Впрочем, мы продолжаем получать другие научные гранты. Начали работу в рамках мегагранта с того, что разработали методику разделения клеток в атеросклеротической бляшке без повреждения их поверхностных антигенов — маркеров этих клеток. Изучая затем данную суспензию клеток во флоуцитометре и сравнивая ее параметры с клетками крови, мы выяснили, что лимфоциты в бляшке гораздо более активированы, чем в крови. Дальше начался поиск того, что вызывает активацию лимфоцитов в атеросклеротической бляшке. Под подозрение попали герпес-вирусы, одни из древнейших вирусов, соприкасающихся с человеком. Позднее нам удалось показать, что герпес-вирусы не только могут размножаться в сосудистой стенке, но при остром инфаркте миокарда один из герпес-вирусов, цитомегаловирус, выходит из клеток в плазму, что коррелирует с повреждением эндотелия при данном заболевании.

Этот феномен может иметь большое значение в развитии инфаркта миокарда. Сейчас мы ищем новые подходы к лечению данной патологии.

В лаборатории мы создали модель атеросклеротической бляшки в культуре, что позволяет, в частности, испытывать влияние препаратов на атеросклероз. Очень интересное направление работы лаборатории — роль экстраклеточных везикул, с помощью которых разные клетки обмениваются информацией. Мы продолжаем тесно сотрудничать с лабораторией профессора Л. Б. Марголиса, еженедельно проводим семинары по скайпу.

Еще мы сотрудничаем с двумя замечательными лабораториями в США — профессора Андрея Гудкова и профессора Майкла Ледермана.

— **Какие первоочередные задачи Вы решаете как главный кардиолог города?**

— Работа «инфарктной сети» требует уже меньшего контроля. Но все равно практически в ежедневном режиме наш организационно-методический отдел анализирует данные по каждому больному, что в случае проблем позволяет быстро понять, где «сбой». Активно мы сейчас занимаемся профилактикой повторных инфарктов и эмболических инсультов в поликлиническом звене. Работаем над тем, чтобы все основные данные по диагностике и лечению этих больных вносились в единую медицинскую информационную систему города, что позволит вести реальный регистр

и корректировать терапию. Особое внимание мы уделяем выявлению и лечению пациентов с мерцательной аритмией — одной из важнейших причин ишемических инсультов. Надеюсь, что уже в этом году заработает наша программа автоматического выявления таких больных: если при расшифровке ЭКГ есть подозрение на мерцательную аритмию, данные пациента отправят кардиологу, и при подтверждении повышенного риска инсульта ему будет назначена соответствующая противосвертывающая терапия.

Наверное, самый амбициозный на сегодняшний день проект — совместная работа кардиологов и неврологов по эндоваскулярному лечению инсультов. Хотя попытки лечить инсульт оперативно предпринимались давно, только в 2015 году с появлением принципиально новых инструментов сформировалась международная доказательная база, подтверждающая высокую эффективность такой терапии. Опубликовали четыре рандомизированных исследования, и эндоваскулярное лечение ишемических инсультов попало сразу в класс рекомендаций IA! Успешный опыт организации «инфарктной сети» позволил взяться за эту сложную задачу.

Руководство города поддержало инициативу. Очень помогло создание в Департаменте здравоохранения города Москвы рабочей группы по сердечно-сосудистой патологии во главе с профессором А. В. Шпектором, имеющим опыт организации «инфарктной сети», позволившей скоординировать работу главных городских специалистов Москвы в разных областях (неврологов, кардиологов, эндоваскулярных хирургов, специалистов по скорой медицинской помощи и др.). Специально для решения этой задачи на должность главного невролога Москвы был приглашен профессор Н. А. Шамалов. Организована международная система обучения эндоваскулярных специалистов, которой занимался Д. В. Скрыпник — мой заместитель, главный эндоваскулярный специалист города Москвы. В этом году в Москве был введен и новый тариф, позволяющий лечить инсульты оперативно в рамках системы обязательного медицинского страхования.

Но главное — это удивительный клинический эффект, который достигается, если удастся быстро удалить тромб и восстановить кровоток вовремя. Достаточно увидеть двух-трех больных с таким быстрым регрессом тяжелой

симптоматики, чтобы убедиться, что наши усилия осмысленны.

— **«Инсультная сеть» в Москве появилась относительно недавно — в начале 2017 года. Можно уже говорить о результатах ее работы? Каким Вы видите ее будущее?**

— Пока это только начало: в 2017 году прооперированы 307 человек. Думаю, что в дальнейшем будет около 2–3 тысяч в год. Тем не менее 307 человек по европейским меркам — уже немалый опыт. Мы убедились в этом, выступая на международных конференциях: имеется большой интерес к организации нашей службы в Москве.

— **Как относятся к «инфарктной сети» и «инсультной сети» европейские коллеги? Есть ли в Европе программы, подобные московским?**

— Принципы организации нашей «инфарктной сети» были такими же, как и в большинстве европейских стран, логистика была уже отработана. Напротив, в организации работы «инсультной сети» мы одни из первых в мире. С европейскими и американскими коллегами вместе ищем лучшие пути решения. Активно участвуем в международных конференциях на данную тему, их организуем. Это очень быстро развивающаяся область. Так, например, только за последний год существенно расширились временные рамки для тромбозэкстракции, в случае большой зоны ишемии и небольшого очага некроза это дает надежду многим больным.

— **Каковы современные требования к врачу-кардиологу? Что, по Вашему мнению, должно измениться в системе образования врачей, чтобы они соответствовали этим требованиям?**

— Надо повышать планку: менять уровень и студентов, и преподавателей. У вузов должна быть возможность безболезненно для себя отчислять тех, кто не соответствует требованиям. Кардиологу недостаточно знать последние международные данные, необходимо владеть и практическими навыками, такими как эхокардиография, установка кардиостимулятора, проведение или хотя бы оценка коронарографии и др. Нужно еще уметь соединить все эти данные, использовать клиническое мышление.

— **Кем Вы себя больше ощущаете — врачом, ученым или организа-**

тором здравоохранения? Удастся ли консультировать больных?

— Врач — это моя базовая специальность, я остаюсь им 24 часа в сутки. Смотрю больных ежедневно, но ночью звонят уже реже, поскольку подросли хорошие ученики. Любой руководитель, начиная с заведующего кафедрой, лабораторией или отделением, занимается административной работой. В последний год, когда я стала главным врачом, такой работы стало больше. Наверное, можно перефразировать этот вопрос: о чем ты думаешь в свободное от текущих дел время? У меня свободное время делится примерно в равных пропорциях, но в выходные дни больше стараюсь читать basic science и художественную литературу — это важно для всех трех специальностей.

— **Есть ли у Вас хобби и получается ли выкраивать время для любимого занятия?**

— Я бы особо выделила увлечение дизайном или даже больше: мое маниакальное желание обустроить пространство вокруг себя. Особенно важно это, как мне кажется, в больнице: думаю, что наши стены помогают выздоровлению больных и работе врачей. Здесь у нас прекрасные картины и скульптуры: работы Максима Кантора, Михаила Дронова, Вадима Сидура и др. Есть и вертикальное озеленение и прочая красота.

— **Каков Ваш посыл молодым специалистам — читателям журнала «Доктор.Ру»?**

— Специальность в медицине не так важна, как место, где ты начинаешь работу врачом. Выбирайте место, где есть возможность для профессионального роста. Выучиться медицине только по книгам практически невозможно.

Не менее важна возможность для постоянного международного сотрудничества — современная нормальная медицина должна быть интернациональной. Попытки ограничить ее только российскими специалистами и российскими лекарствами крайне опасны. Не хотелось бы, чтобы молодые повторили судьбу наших учителей, писавших замечательные работы, о которых не знали в мире, а иногда изобретавших велосипед, потому что не было нормального обмена международным опытом. Надеюсь, этого никогда уже не будет!

Специально для *Доктор.Ру*
Шемчук И. В.



Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах

В. Ю. Воинова¹, М. А. Школьников¹, Н. Б. Найговзина²

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, г. Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Цель обзора: представить современные данные о координации помощи пациентам с орфанными заболеваниями (ОЗ), проблемах их диагностики и доступности терапии в различных странах, в т. ч. в Российской Федерации.

Основные положения. В мире описаны до 8000 редких заболеваний, что затрагивает примерно 6–8% всего населения. Возрастающий интерес к проблеме орфанной патологии обусловлен интенсивным расширением возможностей ранней диагностики большинства этих болезней, а также успехами в разработке патогенетической терапии, которая предложена уже для более 400 заболеваний. Существующая система оказания медицинской помощи ориентирована в первую очередь на социально значимые заболевания.

Заключение. Принятие оптимальных решений по проблеме ОЗ требует анализа международного опыта, объединения усилий правительства, промышленности, научных сообществ и пациентских организаций, а также комплексной поддержки исследований редких болезней и оказания медицинской помощи пациентам в соответствии с лучшими существующими на данный момент международными медицинскими практиками.

Ключевые слова: орфанные болезни, дети, неонатальный скрининг, орфанные препараты.



Medical Care Resources for Patients with Orphan Diseases: a Cross-country Comparison

V. Yu. Voinova¹, M. A. Shkolnikova¹, N. B. Naigovzina²

¹ Yu. E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Objective of the Review: To provide current information about present-day medical care resources for patients with orphan diseases (OD), challenges in the diagnosis of these conditions, and the availability of treatment in various countries, including the Russian Federation.

Key Points: Up to 8,000 rare diseases, which affect about 6% to 8% of the general population, have been identified worldwide. The increasing interest in orphan diseases is explained by significant improvements in the early diagnosis of most of these conditions, as well as advances in pathogenesis-based treatments, which have already been developed for more than 400 disorders. The current medical care system focuses primarily on socially significant diseases.

Conclusion: The main medical care resources for patients with OD in various countries are specialized centers for OD, electronic diagnostic systems, electronic training systems for specialists, OD registries, diagnostic screening programs, government programs to pay for treatment with orphan drugs, and comprehensive support for rare disease research. Optimal decisions on OD require an analysis of international experience, and combining the efforts of government, industry, scientific communities, and patient organizations in providing patients with medical care consistent with current best international medical practices.

Keywords: orphan diseases, children, neonatal screening, orphan drugs.

Каждое в отдельности редкое заболевание по определению охватывает небольшое число больных, однако все они в совокупности образуют большую субпопуляцию. Диагностика и лечение таких патологий представляют глобальную проблему для общества в целом, так как требуют значительных расходов на здравоохранение. К настоящему времени в мире известны до 8000 редких заболеваний, что затрагивает примерно 6–8% населения [1]. По данным организации EURORDIS, в странах Евросоюза зарегистрированы около 30 млн пациентов с редкими заболеваниями [2]. По данным Минздрава России, в нашей стране около 17,5 тысяч больных с 24 жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями, в то время как по оценкам Медико-генетического науч-

ного центра ФАНО России общее число больных орфанными заболеваниями (ОЗ) должно быть не менее 1,5 млн [3].

Более 80% редких болезней имеют в основе генетические нарушения, которые, как правило, манифестируют в раннем возрасте, поэтому более половины всех пациентов — дети. При значительном разнообразии этиологических факторов и клинических проявлений общим для большинства редких заболеваний является значительное сокращение продолжительности жизни пациентов. Так, около 30% детей с ОЗ не доживают до 5 лет [4].

Определение, на основании которого констатируют редкое заболевание, варьирует в зависимости от страны. Впервые термин «орфанные болезни» («болезни-сироты») появился в США в 1983 г. при принятии законодательного

Воинова Виктория Юрьевна — д. м. н., главный научный сотрудник отдела клинической генетики НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. E-mail: vivoynova@yandex.ru

Найговзина Нелли Борисовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: m_shkolnikova@pedklin.ru

Школьников Мария Александровна — д. м. н., профессор, научный руководитель НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. E-mail: m_shkolnikova@pedklin.ru

акта Orphan Drug Act, включившего около 1600 таких заболеваний и синдромов, а также определившего лекарства для их терапии. В 2000 г. подобный закон был разработан и подписан в Евросоюзе, в 2010 г. — в Китае. Аналогичные законы были приняты в других странах — Японии, Сингапуре, Южной Корее, Австралии.

В США закон о редких заболеваниях 1983 г. определил ОЗ в зависимости от численности заболевших. Согласно этому определению, болезнь считается редкой, если она поражает менее 200 000 населения США [5]. Учитывая текущую оценку численности населения (328,7 млн человек), в США принят «порог» распространенности ОЗ около 60 случаев на 100 000, или 0,6 на 1000 населения.

Другие страны дают определение редкого заболевания, основанное на показателях его распространенности. В Бразилии это 65 на 100 000 человек, или 0,65 на 1000 [6]. В Европе заболевания считаются редкими, когда они затрагивают 50 индивидуумов из 100 000 населения, что также эквивалентно распространенности 1 : 2000 [7]. Таким образом, в настоящее время в большинстве стран распространенность ОЗ оценивается в пределах от 1,0 до 1,3 на 2000 человек.

В России понятие ОЗ на государственном уровне было введено в Федеральном законе № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в 2011 г., где к редким отнесены заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 000 или 0,2 на 2000 населения, то есть в 5 раз ниже, чем в других странах. Перечень этих заболеваний формируется Минздравом России и публикуется на официальном сайте ведомства. К концу 2016 г. в список ОЗ были включены 219 болезней или их групп. По-видимому, в России в ближайшем будущем предстоит привести определение частоты ОЗ в соответствие с международным — 1 : 2000.

КООРДИНАЦИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Еще в 1972 г. Япония приняла специальный закон о 130 редких заболеваниях, пациенты с которыми получают государственную субсидированную помощь [8]. В целом в развитых странах в последние годы активно развивается координация помощи больным ОЗ. В 2009 г. Европейским советом приняты «Рекомендации о действиях в области редких болезней», в которых предложено разработать национальные планы или стратегии для удовлетворения потребностей пациентов, включая улучшение осведомленности о редких заболеваниях, поддержку научных исследований ОЗ, создание центров экспертизы, расширение возможностей организаций пациентов и внедрение необходимой инфраструктуры здравоохранения [2].

Термин «координация помощи» используется для характеристики всех ресурсов, предназначенных для предоставления своевременной, справедливой и обоснованной помощи больным. Наполнение программ помощи пациентам с ОЗ варьирует в зависимости от страны, но всегда включает создание специализированных центров экспертизы по группам редких заболеваний, комплексные медицинские компьютерные базы данных здравоохранения и национальные реестры ОЗ.

Концепция специализированных центров редких болезней была первоначально разработана французскими специалистами, а затем почти 10 лет назад принята в ЕС. Во Франции при численности населения 65,2 млн созданы более 600 центров, осуществляющих диагностику ОЗ, раз-

работку национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению редких болезней, координацию научных исследований, обучение медицинских работников, обеспечение сбора данных и проведение клинических исследований орфанных лекарств [9, 10].

Экспертные центры основаны для оказания медицинской помощи больным ОЗ в большинстве стран мира. В то же время в Великобритании существует всего несколько специализированных центров. Бирмингемский центр редких заболеваний является примером того, как одна клиника ежегодно обеспечивает лечение около 9000 пациентов с более чем 500 различными нозологическими формами ОЗ. При этом английская Национальная служба здравоохранения определила около 150 медицинских центров — поставщиков высокоспециализированных медицинских услуг, таких как ферментная заместительная терапия, трансплантация печени, терапия протонным лучом для лечения конкретных видов рака, и многих других видов медицинской помощи пациентам с ОЗ [11]. В России на сегодняшний день есть лишь несколько клиник для пациентов с наследственными заболеваниями, в основном они специализируются на наследственных нарушениях обмена веществ и неврологических болезнях.

Сетевые ресурсы стали еще одним инструментом координации помощи пациентам, включая электронные системы диагностики, обучение специалистов и поддержку принятия врачебных решений, а также контроль терапии.

Существуют три крупных англоязычных онлайн-ресурса с информацией о редких болезнях. Это прежде всего информационная база данных о редких заболеваниях Национальной организации редких заболеваний (National Organization for Rare Disorders, NORD) в США, которая является источником подробных описаний ОЗ начиная с 1990-х гг. [12]. Базу данных NORD непрерывно пополняет Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям Национального института здоровья США [13] и европейский ресурс Орфанет (Orphanet). Орфанет со своей стороны также отслеживает реестры редких заболеваний, базы данных и биобанки, чтобы обеспечить открытый доступ к этой информации всем заинтересованным сторонам [14].

Министерство здравоохранения в Аргентине в 2014 г. запустило инновационный информационный продукт CiberSalud — инструмент обучения специалистов по ОЗ в стране. CiberSalud обеспечивает консультации медицинских работников и оказывает помощь в преподавательской деятельности, организует видеоконференции для учреждений, специализирующихся по редким заболеваниям. Начал работу интерактивный курс по редким заболеваниям в государственных больницах для медицинских работников, включая педиатров, семейных врачей и врачей общей практики, обучение которых проводится на основе онлайн-обсуждения клинических случаев и двухнедельных телемедицинских конференций [15].

Ряд компаний предлагают биоинформатические ресурсы для диагностики редких болезней. Так, например Genomics England разработала уникальный ресурс PanelApp. Это новый инструмент для научного сообщества, позволяющий делиться знаниями по генетике редких болезней. Планируется создание основанных на фактических клинических данных комплексных генных панелей для диагностики редких заболеваний. Ресурс предназначен для того, чтобы дать современную более полную интерпретацию исходных генетических данных, расширить список генов, которые могут быть использованы для диагностики каждого редкого заболевания [16].

Реестры ОЗ являются важным средством сбора данных об их распространенности, течении и лечении. Одна из лучших моделей национального реестра (Banque Nationale de Données Maladies Rares) создана и работает во Франции. Реестр собирает и систематизирует данные из центров экспертизы [17]. Это не простой список пациентов, а многоплановый информационный ресурс. При этом данные о больных заносятся в реестр конкретным центром, в котором они получают медицинскую помощь. Великобритания, Болгария, Аргентина и ряд других стран имеют национальные реестры пациентов, организованные как системы сбора и анализа полноценной клинико-генетической информации. В 2011 г. Еврокомиссия сделала новый шаг и инициировала создание общей европейской платформы реестров редких заболеваний для стандартизации и обмена информацией [18]. Эта платформа уже разрабатывается.

В настоящее время активно создаются международные реестры. Страны, которые не создали собственные национальные реестры редких болезней, например Турция, входят в европейские реестры, такие как TREAT-NMD (для пациентов с орфанными нервно-мышечными патологиями), EURO CARE CF (для больных муковисцидозом) и другие. В некоторых странах, в частности Мексике и Китае, созданы несколько реестров, которые географически распределены и локально сгруппированы.

На данный момент в Российской Федерации для обеспечения граждан, внесенных в Перечень-24, ведется Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, который является федеральной информационной системой, включающей региональные сегменты.

В целом создание экспертных центров, реестров и сетевых ресурсов по редким болезням представляет собой важный шаг к координации помощи пациентам с ОЗ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ ДЛЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одно из обязательных условий повышения эффективности лечения ОЗ — их ранняя диагностика. Наиболее эффективно лечение, начатое до появления первых клинических симптомов. Именно этот факт стал обоснованием для создания скрининговых программ по выявлению ОЗ.

Целесообразен *неонатальный скрининг* тех ОЗ, для которых разработано лечение, позволяющее избежать тяжелого течения при условии ранней диагностики. Именно с этой целью с 1960-х гг., с момента начала тестирования на фенилкетонурию, в мире развивается неонатальный скрининг на наличие ОЗ.

Ряд орфанных болезней, относящихся к классу наследственных нарушений обмена веществ, таких как аминокислотопатии, органические ацидемии, эндокринные заболевания и др., могут быть идентифицированы биохимическими методами из одного взятого при рождении пятна крови. Перечень определяемых заболеваний у новорожденных варьирует в разных странах и зависит от локальной распространенности болезней. Программы скрининга новорожденных обычно используют критерии J. M. Wilson и Y. G. Jungner (1968), чтобы определить, подходит ли конкретное заболевание для неонатального скрининга [19].

Современные критерии отбора заболеваний для массового скрининга:

- заболевание без лечения существенно снижает жизнеспособность, ведет к инвалидности;

- имеются биохимические или молекулярно-генетические методы для точной диагностики болезни на доклинической стадии;
- существуют эффективные методы лечения болезни;
- раннее выявление и терапия обеспечивают лучший прогноз, чем лечение после появления симптомов болезни [20].

Экономически наиболее оправдан скрининг на заболевания с частотой среди новорожденных выше 1 : 10 000. В некоторых странах скринингу, или «просеиванию», подлежат болезни даже с существенно более низкой частотой (1 : 20 000 – 1 : 40 000), т. к. их раннее выявление предотвращает смерть пациента. Принципы массового широкомасштабного безотборного скрининга новорожденных отличаются от селективного скрининга в группах высокого риска, например среди детей с задержкой психического развития.

Число заболеваний, на которые проводится скрининг, в различных странах непрерывно увеличивается. На Тайване внедрена общенациональная программа скрининга новорожденных, которая охватывает 26 патологий [21]. В 2016 г. Канада официально заявила о 22 заболеваниях, обязательных для программ скрининга новорожденных во всех территориальных юрисдикциях, при этом приветствуется расширение скрининга, что и происходит в некоторых провинциях в этой стране, где уже тестируют до 30 заболеваний [22]. В США в некоторых штатах проводится скрининг на 50 или более болезней.

В то же время в ряде стран наблюдался явный недостаток официальных программ скрининга новорожденных: Аргентине, Бразилии, Китае. Например, в Бразилии в официальную программу скрининга новорожденных включены только 6 болезней [6]. В России в последнее десятилетие все новорожденные проходят неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний — адреногенитальный синдром, галактоземию, муковисцидоз, фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз. Все эти заболевания можно диагностировать без генетических исследований. По данным Минздрава, заболевания, ежегодно входящие в программу скрининга, диагностируются в среднем у 1200 новорожденных.

При своевременном лечении этих болезней можно либо полностью нивелировать симптомы, как при фенилкетонурии, либо значительно облегчить течение заболевания, как при муковисцидозе. Скрининг на 2 заболевания был введен в кризисном 1993 г., а в 2006 г. его расширили до 5 нозологий. В конце 2017 г. Департамент здравоохранения города Москвы принял решение расширить неонатальный скрининг до 11 заболеваний. К перечисленным выше болезням добавились глутаровая ацидурия типа I, тирозинемия типа I, лейциноз, метилмалоновая/пропионовая ацидурия, недостаточность биотинидазы, недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот [23].

Сегодня в России по примеру развитых стран актуально создание тест-систем для 28–30 ОЗ и протокола мультиплексного скрининга с использованием tandemной масс-спектрометрии, что позволит установить диагноз и начать лечение на ранних сроках заболевания [20]. Этот метод в продолжение традиционного биохимического скрининга расширяет спектр тестируемых ОЗ из класса наследственных нарушений обмена веществ.

Данный шаг потребует дополнительно около 800 рублей на каждого новорожденного ребенка, или 1,6 млрд рублей в год в масштабах всей страны, но только это позволит

ежегодно предотвращать развитие тяжелой инвалидности и смерти нескольких тысяч детей. Важно, что при отдельных патологиях не требуются большие затраты на лечение. Так, недостаточность среднепечочечной ацил-КоА-дегидрогеназы лечится частым кормлением детей. Младенцев только с этим заболеванием в стране ежегодно рождается от 200 до 300.

Без неонатального скрининга диагностика многих ОЗ усложняется, что приводит к длительным ее задержкам и ошибочным диагнозам. В исследовании Европейской организации редких болезней (2012), посвященном 8 ОЗ, скрининг на которые не осуществляется, включившем 12 000 пациентов, было установлено, что 25% больных ожидали диагностику от 5 до 30 лет, 40% получили первоначальный ошибочный диагноз (что привело к неправильным медицинским вмешательствам), 25% пришлось отправиться в другой регион, чтобы установить диагноз. Аналогично по результатам исследования, проведенное Канадской организацией по редким болезням, которое показало, что около 20% пациентов ожидали диагноз от 6 до 14 лет, а 60% консультировались с 3–20 специалистами на пути к диагнозу. Средний возраст постановки диагноза ОЗ в Европе — 5,6 года, а в США — 7,6 года. Авторы констатируют, что необходимы надежные диагностические и неонатальные скрининговые программы, которые значительно сокращают «диагностическую одиссею» пациента и устраняют разрыв между манифестацией заболевания и диагнозом [24, 25].

Диагностика наследственных заболеваний, не входящих в скрининговые программы, как правило, везде представляет значительные трудности. Ряд биохимических и иммунологических исследований актуальны в диагностике наследственных болезней обмена веществ и иммунодефицитов. Манифестные формы первичных электрических заболеваний сердца могут быть диагностированы только при электрокардиографическом обследовании с последующим молекулярно-генетическим подтверждением. Другие редкие наследственные заболевания получают шансы на успешное лечение лишь при условии ранней генетической диагностики.

Существуют убедительные доказательства того, что корректная генетическая диагностика для пациентов с ОЗ является жизненно необходимой. К таким примерам относится мышечная дистрофия Дюшенна. При данном заболевании исследуется эффективность геноспецифических препаратов, действующих по принципу пропуска экзонов (*exon skipping*), в частности этеплирсена. Под действием препарата при синтезе белка дистрофина осуществляется пропуск целого экзона в матричной РНК, содержащего мутацию, и синтезируется укороченный, но относительно функциональный белок. При этом заболевании исследуются также препараты, вызывающие игнорирование стоп-кодона (аталурен), которые показаны 10% пациентов с болезнью Дюшенна с нонсенс-мутациями, ведущими к образованию стоп-кодона. Отбор больных для лечения вышеуказанными препаратами проводится на основании оценки типа и локализации мутации в гене дистрофина. Патогенетическая терапия останавливает прогрессирование заболевания.

Одним из ярких примеров необходимости ранней генетической диагностики является спинальная мышечная атрофия (СМА), для которой был создан препарат нузинерсен. СМА представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание с частотой 1 на 11 000 живорожденных и вызывается мутацией и/или делецией гена *SMN1*, который имеет решающее значение для поддержания функции моторных нейронов. Почти идентичный, но менее функ-

циональный ген *SMN2* служит в качестве резервной копии, и тяжесть СМА обычно обратно коррелирует с количеством имеющихся у больного копий *SMN2*. Болезнь характеризуется пятью основными клиническими подтипами, различающимися тяжестью течения. Пациенты с наиболее тяжелыми формами СМА нуждаются в респираторной поддержке, которая продлевает жизнь. Однако дети, как правило, погибают в раннем возрасте.

Нузинерсен является антисмысловым олигонуклеотидом, который взаимодействует с транскриптом гена *SMN2*, генерируя полную длину функционального SMN-белка, который отсутствует у больных со СМА из-за делеции гена *SMN1*. Нузинерсен вводится через спинномозговой канал. Необходимы четыре полные дозы препарата, а затем поддерживающие дозы каждые 4 месяца. Нузинерсен был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в декабре 2016 г. и рекомендован для использования при всех типах СМА.

Прейскурантная цена нузинерсена составляет 125 000 долларов США за инъекцию, что суммарно требует в течение первого года около 750 000 долларов и 375 000 долларов в год для поддерживающей терапии.

В клиническом исследовании фазы III 49 (61%) пациентов со СМА 1-го типа, получавшие нузинерсен, оставались живы через год терапии против 13 (32%) человек в контроле ($p = 0,005$). При исследовании нузинерсена при СМА 2-го и 3-го типа эффективность препарата оказалась более высокой. Представлены промежуточные данные исследования 20 младенцев менее 6 недель с генетически диагностированной младенческой формой СМА. При медиане 317,5 дня наблюдения все новорожденные были живы, ни один из них не требовал респираторной поддержки, и большинство достигали двигательных и вегетативных показателей, соответствующих нормальному развитию [26]. Подобные препараты открывают совершенно новые возможности для жизни и развития пациентов с заболеваниями, ранее считавшимися абсолютно смертельными.

Генетическая диагностика важна для принятия решений об адекватном лечении большинства наследственных ОЗ. Так, до 10% всех случаев внезапной сердечной смерти лиц молодого возраста приходится на первичные электрические заболевания сердца, эффективность терапии которых зависит от генетического варианта болезни. Ранняя диагностика способствует адекватному консервативному или хирургическому (установка кардиовертера-дефибриллятора) ведению больных и позволяет избежать внезапной сердечной смерти, риск которой при этих патологиях достигает 70% в отсутствие патогенетической терапии [27].

Появившаяся в 2013 г. и совершенствующаяся новейшая технология редактирования генома может послужить основой для разработки новых методов лечения наследственных болезней и в перспективе, возможно, станет менее затратной, чем, например, существующие генно-инженерные ферментозамещающие препараты. В случае разработки данной технологии исключительно важным станет точное знание мутации, вызывающей заболевание, т. е. корректная генетическая диагностика. При этом многие пациенты, являющиеся в настоящее время инвалидами, получая терапию, подобранную на основе детального анализа мутаций, смогут жить полноценной жизнью.

В России требуется совершенствование системы выявления наследственных болезней, не входящих в скрининговые программы. В настоящее время большинство генетических исследований оплачивают родители пациентов

или благотворительные организации. Важным шагом явилось то, что с 2017 г. в рамках Госзадания ФАНО Медико-генетический научный центр начал проводить генетическую диагностику в пределах квот у лиц с подозрением на наследственное или врожденное заболевание, в том числе лизосомные болезни накопления, аминокацидопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β -окисления. Это позволило повысить доступность диагностики ОЗ.

ДОСТУПНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОРФАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Препараты для лечения редких заболеваний названы «сиротскими» из-за отсутствия глобального интереса производителей лекарств к их разработке. На сегодняшний день лишь для 400 из известных 8000 редких болезней разработано патогенетическое лечение [28]. Орфанные препараты могут рассматриваться как нежелательные инвестиции для фармацевтических компаний из-за высокой стоимости и длительного времени, необходимого для их поступления на рынок, в дополнение к призрачным шансам получения прибыли. Большинство орфанных препаратов создаются на основе дорогостоящих биотехнологий, включающих разработку моноклональных антител, рекомбинантных белков и других сложных в производстве веществ. Просчитано, что для создания одного инновационного лекарственного средства в среднем требуется около 15 лет работы и более 1 млрд долларов инвестиций [29].

Все группы, занимающиеся разработкой лекарственных средств в США, проводят их через клинические фазы, которые должны быть одобрены FDA. Процесс включает четыре клинических этапа. Этап III является серьезной проблемой для орфанных лекарств, поскольку он обычно требует от 1000 до 2000 пациентов с конкретным заболеванием, чтобы определить эффективность и возможные побочные эффекты. Однако число доступных для включения в клинические исследования пациентов с ОЗ в каждой стране мало, и их набор должен осуществляться на международном уровне, что значительно повышает стоимость исследований [30].

Осуществляя политику, делающую орфанные лекарства более привлекательными для разработчика, такие законы, как американский Orphan Drug Act, призваны бороться с проблемами инвестиций в этой области. Данные законы позволяют проводить фазу III клинических исследований с меньшим числом пациентов (медиана — 538 пациентов по сравнению с 1557 для неорфанных лекарств).

Кроме того, ускоряется процесс утверждения орфанных лекарств, которые успешно завершили клинические испытания. Например, в США они должны быть одобрены в течение 10 месяцев после подачи заявки в отличие от примерно 13 месяцев, обязательных для неорфанных препаратов. Ускорили процесс регистрации для орфанных лекарств все страны ЕС, Турция, Мексика, Бразилия, Китай, Тайвань, Канада и др. Эта политика обеспечивает пациентам ранний доступ к вновь разработанным жизненно важным препаратам.

Инвестированию в разработку орфанных препаратов препятствует относительно небольшой потребительский рынок: фармацевтические компании имеют серьезный риск финансовых потерь из-за дисбаланса между высокой стоимостью разработки препарата и потенциальными доходами. В попытке повысить привлекательность исследований потенциальных методов лечения редких заболеваний фармацевтическим компаниям предоставляются финансовые стимулы: налоговые льготы для расходов на исследования данных

препаратов и политика эксклюзивности рынка. Компании после утверждения и вывода препарата на рынок получают 10 лет (Евросоюз), 7 лет (США) и 5 лет (Япония) эксклюзивной рыночной конъюнктуры, согласно которой в течение этого времени не будет зарегистрирован ни один препарат по аналогичному показанию [31].

Фармацевтические компании используют этот стимул для максимизации прибыли, что делает новые виды лечения экономически трудно достижимыми. В 2015 г. средняя стоимость орфанного препарата на одного пациента в год в США была в 13,8 раза больше, чем неорфанного (66 057 долларов против 4775) [32]. Согласно исследованию, проведенному в Канаде, средняя годовая стоимость лечения орфанными препаратами составляла 215 631 доллар США (9706–940 084 доллара) [33].

Тем не менее проводимая различными государствами политика выработала методы эффективного стимулирования появления новых лекарств. До закона об ОЗ в США были доступны только 10 орфанных препаратов, 3 года спустя зарегистрировали 424 новых лекарства, до 2007 г. одобрили еще 322 препарата для терапии 238 различных заболеваний, и значительно увеличилось число исследований в этой области.

Повышение интереса к исследованиям орфанных лекарств как косвенный результат повлияло на создание более 50% ведущих биотехнологических компаний [34]. Рынок орфанных лекарств растет. Их продажи в мире достигли 100 млрд долларов в 2015 г. и, как ожидается, удвоятся к 2022 г. Орфанные препараты составят более 1/5 от числа всех назначаемых лекарственных средств.

Для одобренных к применению лекарственных препаратов в некоторых странах существует политика, обеспечивающая своевременный доступ пациентов к лечению. Национальные институты здравоохранения Великобритании отдельно рассматривают высокоспециализированные методы лечения редких заболеваний распространенностью менее 1 на 10 000 человек. В Шотландии организован новый медицинский фонд с оборотом 80 млн фунтов стерлингов в год для обеспечения всех орфанных пациентов передовыми средствами лечения. Аргентина использует уникальную систему возмещения, которая оказывает финансовую поддержку Службе социального здравоохранения для многих орфанных препаратов [22].

Финансирование лечения ОЗ — очень затратная статья в государственном бюджете, поскольку расходы на лечение для нескольких больных ОЗ могут превышать таковые для целой популяции пациентов с более распространенными болезнями [35]. В особенности это касается генно-инженерных ферментозаместительных препаратов, например применяемых при мукополисахаридозах, болезни Помпе, гипофосфатазии, и олигонуклеотидов при СМА и др., терапия которыми для каждого больного требует десятков миллионов рублей в год.

Затраты на лечение орфанных больных в РФ растут. Так, в 2013 г. субъекты Российской Федерации совокупно тратили на лечение пациентов с редкими заболеваниями 5,3 млрд рублей, а в 2017 г. — 15,3 млрд рублей [36]. При этом не все ОЗ включены в программы возмещения и в федеральный регистр. В нашей стране уже 10 лет действует успешная государственная программа финансирования из федерального бюджета по лечению 7 нозологий. Благодаря этой программе, исполнение которой составляет 98%, централизованно закупаются лекарственные препараты, в том числе для больных

с четырьмя редкими болезнями: гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом и болезнью Гоше.

Еще одна программа по обеспечению пациентов орфанными препаратами — «24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболевания, способных привести к сокращению продолжительности жизни или инвалидности» — с 2012 г. была возложена на субъекты РФ. Здесь средняя обеспеченность ниже и сильно варьирует в зависимости от региона. В ближайшем будущем препараты для лечения этих 24 заболеваний планируется закупать централизованно. Остальные пациенты обеспечиваются лечением в рамках программы «Региональные льготы». Самостоятельно приобретать орфанные препараты больные во всем мире не в состоянии.

СОДЕЙСТВИЕ ИННОВАЦИОННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Фундаментальные и прикладные исследования — это основа для разработки диагностики, профилактики и терапии редких заболеваний. Они изучают молекулярные механизмы развития редких заболеваний, мишени для терапии. Финансирование исследований таких болезней в разных странах сопоставимо с общим ВВП, а также с инвестициями в инновации, науку и здравоохранение. Они, как правило, финансируются за счет государства (США, Франция, Германия, Великобритания, Канада). В Евросоюзе в 2007–2013 гг. более 620 млн евро были выделены в поддержку более 120 совместных исследований ОЗ. Финансирование способствовало формированию мультидисциплинарных университетских групп, привлекло исследовательские организации, промышленность и пациентские организации в Европе и за ее пределами [37].

Франция, которая в настоящее время финансирует более 300 клинических исследовательских проектов по ОЗ, выступает лидером в области этих исследований в Евросоюзе [10]. В Германии Федеральное министерство образования и исследований с 2012 г. финансирует 12 исследовательских консорциумов в объеме более 7 млн евро в год и поддерживает дополнительное финансирование с помощью таких инициатив, как Национальная сеть исследований генома.

Китайский альянс по профилактике и лечению редких заболеваний создал первую в истории национальную исследовательскую программу по профилактике и лечению редких патологий. Согласно этому проекту, запланированы сбор основных данных по патофизиологии и естественному течению редких болезней, разработка и внедрение медицинских рекомендаций и широкомасштабное молекулярное тестирование на них [38]. В ряде стран (Болгария, Турция, Мексика, Бразилия) национальных инициатив по содействию исследованиям ОЗ все еще недостаточно. Исследовательские проекты в Аргентине проводятся и финансируются в основном за счет частных инициатив и грантов или поддержки со стороны организаций пациентов.

По данным главного специалиста Минздрава по медицинской генетике С. И. Куцева, в России почти нет собственных препаратов для лечения ОЗ [39]. Существуют единичные примеры: например, крупный отечественный производитель «Нанолек» зарегистрировал ферментозаместительный препарат Хантеразу для мукополисахаридоза II типа. Что касается собственных разработок, то в России они, как правило, ограничиваются уровнем лабораторных исследований. Причина в том, что если начальная стадия разработки стоит несколько миллионов долларов, то выход в клиническую практику — это десятки и сотни миллионов долларов.

Усилиями научного сообщества, которые помогают решать проблемы орфанных больных в России, проводятся эпидемиологические исследования распространенности редких заболеваний в стране, разработка диагностических методов, а также орфанных технологий. На основе этих исследований могут создаваться скрининговые программы. Так, НИКИ педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева и Ассоциацией детских кардиологов России инициирована и выполнена программа «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации». Значение программы состоит в том, что впервые педиатры, детские кардиологи и врачи функциональной диагностики, а также другие специалисты получили для широкой клинической практики наиболее обоснованные ориентиры для определения патологических и нормальных значений временных и амплитудных параметров ЭКГ [27]. Однако детям с выявленными отклонениями требуется генетическая диагностика, малодоступная в настоящее время в нашей стране, необходимая больным с жизнеугрожающими первичными электрическими заболеваниями сердца.

Инструменты, доступные исследователям, сильно изменились за последние 20 лет, благодаря чему технологические достижения позволяют получать новые знания беспрецедентно быстрыми темпами и часто помогают выполнять задачи с меньшими затратами. Некоторые инструменты особенно полезны для разработки лечения редких болезней. Привлекают внимание исследования в области редактирования генома, которые в перспективе могут дать возможность терапии редких заболеваний на геномном уровне. Данная технология позволяет таргетно «вырезать» из конкретных генов заданные фрагменты ДНК, например участки, содержащие мутацию, после чего осуществляется «достраивание» недостающего фрагмента с нормальной последовательностью нуклеотидов.

В США ведутся клинические исследования редактирования генома для лечения серповидноклеточной анемии и ВИЧ-инфекции. Ген рецептора, через который ВИЧ проникает в клетку, был отредактирован таким образом, что рецептор перестал «узнаваться» вирусом [40].

Группой авторов из Китая осуществлено редактирование человеческой зиготы с мутациями в двух аллелях гена, связанного с развитием β -талассемии [41]. Последняя работа поставила серьезные этические вопросы. Благодаря отсутствию законодательных барьеров в октябре 2016 г. в Китае осуществлен эксперимент по редактированию генома взрослого человека с помощью технологии CRISPR/Cas9. Пациенту с метастазировавшим немелкоклеточным раком легких, устойчивым к остальным видам лечения, введены его собственные Т-лимфоциты, из которых был удален ген мембранного белка PD-1. Этот белок подавляет клеточный иммунитет и позволяет опухоли инактивировать лимфоциты [42].

В России отдельными группами специалистов также начаты разработки данных технологий. Так, в Центре биоинженерии РАН воспроизведена технология редактирования генома на культуре клеток. В перспективе сотрудничество между молекулярными биологами и врачами должно привести к успешному внедрению редактирования генома как для разработки стратегий терапии на культурах клеток, так и для лечения наследственных болезней [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осознание проблемы редких заболеваний поставило перед современным обществом задачи медицинского, экономического и социального уровней. Различные государства

определяют перечень орфанных заболеваний (ОЗ), больных которыми необходимо обеспечить лечением. В России редким считается заболевание с распространенностью не более 1 на 10 000 населения, этому критерию соответствуют около 220 заболеваний и их групп, из которых сформирован список ОЗ, размещенный на сайте Минздрава. Перечень 24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний определил в 2012 г. те из них, для которых существовало патогенетическое лечение с доказанной эффективностью. Пациенты с этими патологиями должны бесплатно обеспечиваться лекарствами. Кроме того, по государственной программе «7 нозологий» с 2008 г. финансируется лечение гемофилии, муковисцидоза, болезни Гоше и гипопитарного нанизма.

Благодаря научным исследованиям в последние годы разработаны и апробированы орфанные препараты для лечения ряда других ОЗ, отсутствующих в вышеуказанных перечнях. Так, проанализировав 119 заболеваний и их групп из списка ОЗ, встречающихся в педиатрической практике, мы определили 38, которые имеют патогенетическое лечение. Для 21 из них препараты уже зарегистрированы в РФ, и еще для 17 есть регистрация в Евросоюзе, но в РФ отсутствует, следовательно, они не входят ни в одну из государственных программ финансирования. Однако, раз лечение существует, согласно ст. 41 Конституции РФ, государству следует принимать меры, чтобы гарантировать гражданам возможность пользоваться необходимыми лекарственными средствами независимо от того, где они производятся.

Поэтому список заболеваний, лечение которых обеспечивается за счет государства, должен регулярно пересматриваться и расширяться. Так, в настоящее время актуально включение в их число нарушений обмена цикла мочевины, гликогеноза 2-го типа, болезни накопления эфиров холестерина, мукополисахаридоза IV типа, цистиноза, гипофосфатазии, эффективность терапии которых доказана в клинических исследованиях.

Наличие патогенетического лечения ставит вопрос о проведении скрининга для более раннего выявления и начала

терапии ОЗ. В настоящее время в РФ (исключая Москву) неонатальный скрининг проводится только для 5 заболеваний, расширение его еще на 6 нозологических форм с 2018 г. стартовало в Москве (глутаровая ацидурия типа I, тирозинемия типа I, лейциноз, метилмалоновая/пропионовая ацидурия, недостаточность биотинидазы, недостаточность среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот). При этом биохимический скрининг методом тандемной масс-спектрометрии возможен на большее число болезней обмена веществ — 28–30.

Поскольку критериям для проведения неонатального скрининга (наличие методов доклинической диагностики, эффективного лечения, которое при раннем выявлении обеспечивает лучший прогноз) удовлетворяет все большее число нозологий, то увеличение числа тестируемых болезней в РФ чрезвычайно актуально.

В то же время среди проанализированных 119 педиатрических заболеваний остается около 80, для которых эффективное патогенетическое лечение пока не разработано, что делает нецелесообразным неонатальный скрининг, но требует разработки мер по их профилактике. Так, высокий уровень развития технологии секвенирования нового поколения позволяет предложить семьям, планирующим деторождение, тестирование на носительство мутаций генов, связанных с ОЗ, с последующим медико-генетическим консультированием. Такая программа уже внедряется, например, в США. Эффективная профилактика будет способствовать снижению частоты моногенных ОЗ среди новорожденных.

Принятие оптимальных решений по проблеме ОЗ требует анализа международного опыта, объединения усилий правительства, промышленности, научных сообществ и пациентских организаций, а также комплексной поддержки исследований редких болезней и оказания медицинской помощи пациентам в соответствии с лучшими существующими на данный момент международными медицинскими практиками.

ЛИТЕРАТУРА

- Vickers P. J. *Challenges and opportunities in the treatment of rare diseases*. *Drug Disc. World*. 2013; 14(2): 9–14.
- Council of the European Union. *Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)*. *Off. J. Eur. Union*. 2009; 151: 7–10.
- Институт ЕАЭС о федеральном финансировании орфанных заболеваний. <https://lekoboz.ru/farmrynok/institut-eaes-otchityvaetsya-v-svyazi-s-tsentralizatsiej-minzdravom-zakupki-orfannykh-lp> (дата обращения — 10.02.2018). [Institut EAES o federal'nom finansirovanii orfannykh zabolevanii. <https://lekoboz.ru/farmrynok/institut-eaes-otchityvaetsya-v-svyazi-s-tsentralizatsiej-minzdravom-zakupki-orfannykh-lp> (data obrashcheniya — 10.02.2018). (in Russian)]
- Angelis A., Tordrup D., Kanavos P. *Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence*. *Health Policy*. 2015; 119(7): 964–79.
- Orphan Drug Act — Relevant Excerpts. <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm364750.htm> (дата обращения — 12.03.2018).
- Passos-Bueno M. R., Bertola D., Horovitz D. D., de Faria Ferraz V. E., Brito L. A. *Genetics and genomics in Brazil: a promising future*. *Mol. Genet. Genomic Med*. 2014; 2(4): 280–91.
- European Commission. *DG Health and Food Safety. Public Health. Rare diseases policy*. https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_en (дата обращения — 12.03.2018).
- Iizuka T., Uchida G. *Promoting innovation in small markets: evidence from the market for rare and intractable diseases*. *J. Health Econ*. 2017; 54: 56–65.
- French National Plan for Rare Diseases 2005–2008. http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2006/doc/French_National_Plan.pdf (дата обращения — 12.03.2018).
- Rodwell C., Aymé S. *2014 Report on the state of the art of the rare disease activities in France*. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesFR.pdf> (дата обращения — 12.03.2018).
- Evangelista T., Hedley V., Atalaia A., Johnson M., Lynn S., Le Cam Y. et al. *The context for the thematic grouping of rare diseases to facilitate the establishment of European Reference Networks*. *Orphanet J. Rare Dis*. 2016; 11(1): 17.
- National Organization for Rare Disorders (NORD). <https://rarediseases.org/> (дата обращения — 06.03.2018).
- Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям Национального института здоровья США. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases> (дата обращения — 12.03.2018).
- Orphanet — европейский сетевой ресурс орфанных заболеваний. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (дата обращения — 12.03.2018).
- Cibersalud. Republic Argentina. *Presidency of the Nation*. 2016. <http://www.cibersalud.gob.ar/> (дата обращения — 06.03.2018).
- PanelApp — сетевой биоинформатический ресурс по редким заболеваниям. <https://www.genomicsengland.co.uk/rare-disease-gene-panelapp-launched/> (дата обращения — 06.03.2018).
- Choquet R., Landais P. *The French national registry for rare diseases: an integrated model from care to epidemiology and research*. *Orphanet J. Rare Dis*. 2014; 9(1): 07.
- European Platform for Rare Diseases Europe (EpiRare). 2011. <http://www.epirare.eu/project3.html> (дата обращения — 06.03.2018).

19. Wilson J. M., Jungner Y. G. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 1968; 65(4): 281–393.
20. Захарова Е. Ю., Ижеаская В. Л., Байдакова Г. В., Иванова Т. А., Чумакова О. В., Куцев С. И. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы. *Мед. генетика.* 2017; 16(10): 3–13. [Zakharova E. Yu., Izhevskaya V. L., Baidakova G. V., Ivanova T. A., Chumakova O. V., Kutsev S. I. Massovyi skрининг na nasledstvennyye bolezni: klyuchevyye voprosy. *Med. genetika.* 2017; 16(10): 3–13. (in Russian)]
21. Song P., Gao J., Inagaki Y., Kokudo N., Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis. Res.* 2012; 1(1): 3–9.
22. Dharssi S., Wong-Rieger D., Harold M., Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 63.
23. О внесении изменений в Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12.03.2015 г. № 183. Приказ № 935 Департамента здравоохранения города Москвы от 26.12.2017. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=183617#014384800625258887> (дата обращения — 06.03.2018). [O vnesenii izmenenii v Prikaz Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy ot 12.03.2015 g. № 183. Prikaz № 935 Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy ot 26.12.2017. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=183617#014384800625258887> (data obrashcheniya — 06.03.2018)]
24. Földvári A., Szy I., Sándor J., Pogány G., Kosztolányi G. Diagnostic delay of rare diseases in Europe and in Hungary. *Orv. Hetil.* 2012; 153(30): 1185–90.
25. Survey of the Delay in Diagnosis for 8 Rare Diseases in Europe ('EURORDISCARE 2'). Fact sheet. https://www.eurordis.org/IMG/pdf/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf (дата обращения — 06.03.2018).
26. Chiriboga C. A. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert. Rev. Neurother.* 2017; 17(10): 955–62.
27. Школьников М. А., Миклашевич И. М., Калинин Л. А., ред. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков: руководство для врачей. М.; 2017. 232 с. [Shkol'nikova M. A., Miklashevich I. M., Kalinin L. A., red. Normativnyye parametry EKG u detei i podrostkov: rukovodstvo dlya vrachei. M.; 2017. 232 s. (in Russian)]
28. Sharma A., Jacob A., Tandon M., Kumar D. Orphan drug: development trends and strategies. *J. Pharm. BioAll. Sci.* 2010; 2(4): 290–9.
29. Sun W., Zheng W., Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017; 173(9): 2307–22.
30. Augustine E. F., Adams H. R., Mink J. W. Clinical trials in rare disease: challenges and opportunities. *J. Child Neurol.* 2013; 28(9): 1142–50.
31. Shelley S. The business of orphan drugs is booming. *Pharmaceutical Commerce Web site.* <http://pharmaceuticalcommerce.com/brand-marketing-communications/the-business-of-orphan-drugs-is-booming/> (дата обращения — 06.03.2018).
32. Hyde R., Dobrovoly D. Orphan drug pricing and payer management in the United States: are we approaching the tipping point? *Am. Health Drug Ben.* 2010; 3(1): 15–23.
33. Janoudi G., Amegatse W., McIntosh B., Sehgal C., Richter T. Health technology assessment of drugs for rare diseases: insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CATH common drug review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016; 11(1): 164.
34. Macatangay K., Zheng K., Chan G., Ho J. The Orphan Drug Act: moving rare disease research forward. *Rare Disease Review.* 2016. <https://www.rarediseasereview.org/publications/2017/7/7/the-orphan-drug-act-moving-rare-disease-research-forward> (дата обращения — 06.03.2018).
35. Язудина Р. И., Королева Н. И. Редкие заболевания. Орфанные лекарственные средства. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. 776 с. [Yagudina R. I., Koroleva N. I. Redkie zabolevaniya. Orfannyye lekarstvennyye sredstva. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2015. 776 s. (in Russian)]
36. Николаева Е. А., Семьякина А. Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2018; 63(4): 1–4. [Nikolaeva E. A., Semyachkina A. N. Sovremennyye vozmozhnosti lecheniya nasledstvennykh zabolevanii u detei. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(4): 1–4. (in Russian)]
37. European Commission. Research & Innovation. Key Research Areas: Rare Diseases. <https://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=area&areaname=rare> (дата обращения — 06.03.2018).
38. Cui Y., Zhou X., Han J. China launched a pilot project to improve its rare disease healthcare levels. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 14.
39. Интервью главного специалиста по медицинской генетике Минздрава РФ Сергея Куцева. <https://iz.ru/news/666695> (дата обращения — 06.03.2018). [Interv'y u glavnogo spetsialista po meditsinskoj genetike Minzdrava RF Sergeya Kutseva. <https://iz.ru/news/666695> (data obrashcheniya — 06.03.2018). (in Russian)]
40. Soriano V. Hot news: gene therapy with CRISPR/Cas9 coming to age for HIV cure. *AIDS Rev.* 2017; 19(3): 167–72.
41. Tang L., Zeng Y., Du H., Gong M., Peng J., Zhang B. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Mol. Genet. Genomics.* 2017; 292(3): 525–33.
42. Su S., Hu B., Shao J., Shen B., Du J., Du Y. et al. CRISPR-Cas9 mediated efficient PD-1 disruption on human primary T cells from cancer patients. *Sci Rep.* 2016; 6: 20070.
43. Chadwick A. C., Musunuru K. Genome editing for the study of cardiovascular diseases. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19(3): 22. 

Библиографическая ссылка:

Воинова В. Ю., Школьников М. А., Наиговзина Н. Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 6–13.

Citation format for this article:

Voinova V. Yu., Shkol'nikova M. A., Naigovzina N. B. Medical Care Resources for Patients with Orphan Diseases: a Cross-country Comparison. *Doctor.Ru.* 2018; 4(148): 6–13.

Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция

М. М. Илькович, Л. Н. Новикова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) могут быть объединены понятием «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких». Она имеет свои характерные клинические проявления и морфологические изменения, которые зависят от особенностей течения (острое, подострое, хроническое) и не могут быть одинаковыми в начале болезни и в ее исходе. Объединение всех ИИП (кроме неклассифицируемых интерстициальных пневмоний и криптогенной организирующей пневмонии) под понятием «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких» позволит отказаться от туманных рассуждений о так называемой ранней диагностике идиопатического легочного фиброза, определять критерии активности заболевания и сформулировать четкие показания для назначения системных кортикостероидов и новых антифибротических препаратов при лечении ИИП.

Ключевые слова: идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатический легочный фиброз, ранняя диагностика, принципы лечения.

Idiopathic Interstitial Pneumonias: a Unifying Concept

M. M. Ilkovich, L. N. Novikova

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Idiopathic interstitial pneumonias (IIP) can be combined under the term "idiopathic fibrotic lung disease". It has a number of characteristic clinical and morphological features, which depend on the course of the disease (acute, subacute, or chronic) and are never identical in the early and end stages. Combining all types of IIP, other than unclassified interstitial pneumonias and cryptogenic organizing pneumonia, under the term "idiopathic fibrotic lung disease" will make it possible to move away from the ambiguous concept of so-called early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis, establish criteria of disease activity, and identify clear indications for systemic corticosteroids and new antifibrotic agents in patients with IIP.

Keywords: idiopathic interstitial pneumonias, idiopathic pulmonary fibrosis, early diagnosis, principles of treatment.

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — группа заболеваний легких неизвестной природы, наиболее частым клиническим проявлением которых является прогрессирующая дыхательная недостаточность вследствие процессов, ведущих к формированию распространенного пневмофиброза, «сотового» легкого и др. В эту группу входит идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), соответствующий морфологическому паттерну обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Это наиболее часто встречающееся заболевание среди ИИП (около 40–60%). Группу других ИИП составляют десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), острая интерстициальная пневмония (ОсИП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НсИП), респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких, криптогенная организирующая пневмония (КОП), лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП), а также неклассифицируемые ИИП [1–4]. Не останавливаясь подробно на принятой в 2013 г. классификации ИИП, отметим лишь один, но принципиальный изъяс: ИИП разделены на три группы по трем разным критериям: хронические и фиброзирующие; связанные или не связанные с курением; острые и подострые.

Анализ клинических признаков, особенностей течения, рентгеноморфологических и функциональных проявлений и исходов ИИП свидетельствует о том, что многие их характеристики являются общими. Во всех случаях пациенты отмечают выраженные в различной степени одышку при физической нагрузке, кашель, как правило, непродуктивный, а аускультация выявляет такой феномен, как крепитация. Если проследить динамику основных паттернов, важных для диагностики

ИИП, — картины при КТ высокого разрешения (КТВР) и морфологических изменений, — возникает вполне обоснованное предположение, что мы имеем дело не с отдельными нозологическими формами, а с различными стадиями одного и того же заболевания. Итак, попытаемся обосновать сомнение в нозологической самостоятельности отдельных ИИП.

Вполне логично предположить, что ответ легочной ткани на различные внешние и/или внутренние триггеры стероидотипен, а диапазон ответной реакции достаточно широк и зависит от особенностей как этиологического фактора, так и организма. Разумеется, в каждом конкретном случае имеются свои особенности течения, которые зависят как от стадии заболевания, так и от активности патологического процесса, что совершенно естественно.

Представляется, что речь идет именно об особенностях, а отнюдь не о принципиальных различиях, которые позволяли бы выделять отдельные нозологические формы. Если бы это было так, то чем объяснить возможность трансформации ОсИП, ДИП, НсИП и других интерстициальных пневмоний с течением времени в ОИП? Данный факт подтвержден не только нами [5–7], но и многочисленными публикациями других авторов [8–11].

Так, ИЛФ определяют как хроническое прогрессирующее заболевание легких неизвестной природы, встречающееся преимущественно у лиц старшего возраста, по своим рентгеноморфологическим признакам соответствующее паттерну ОИП [2, 4, 12]. Составители клинических рекомендаций неоднократно упоминают о наличии в легких больных ИЛФ признаков хронического воспаления, а при обострении — признаков, характерных для ОсИП (диффузное альвеолярное

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: mih.ilkovich@yandex.ru
Новикова Любовь Николаевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: NovikovaL06@mail.ru

повреждение). И с этим нельзя не согласиться. В то же время доказано, что при клеточном варианте НСИП признаки воспаления преобладают и уменьшаются по мере трансформации в смешанный, а тем более в фибротический вариант.

Различия в процентном соотношении лимфоцитов в лаважной жидкости больных НСИП и ОИП свидетельствуют только о степени активности процесса, но не о разных нозологических формах. Косвенно эту мысль подтверждает и то, что цитологический профиль лаважной жидкости фибротического варианта НСИП не отличается от такового при ОИП. Распространенные фиброзные изменения в исходе НСИП не имеют патогномичных морфологических и КТ-признаков, которые бы кардинально отличались от картины ОИП. Да, при ОИП, как правило, наблюдается «сотовое» легкое, при НСИП оно встречается реже. Однако такие характеристики, как «чаще — реже», «больше — меньше», не могут рассматриваться в качестве критериев, отличающих одну нозологическую форму от другой.

Публикации целого ряда авторов свидетельствуют о том, что НСИП по мере прогрессирования может превращаться в ОИП. В частности, С. Vanchei и соавт. (2010) высказали предположение, что ОИП и НСИП — это разные стадии одного заболевания, и нет ни одного доказательства [13], которое бы исключало это предположение. В публикации R. M. Strieter (2005) НСИП и ОИП также рассматриваются как стадии одного заболевания [14].

Отмечено, что ДИП при определенных условиях со временем может перейти в ОИП с формированием «сотового» легкого и других КТ-признаков этого заболевания [11]. Таким образом, наблюдение ДИП в динамике позволяет предположить, что данная болезнь — не изолированная нозологическая форма, а вариант острого начала ИЛФ.

Не является экзотикой переход в ОИП и других ИИП: в частности, ОсИП в случаях ошибочной диагностики, неправильного или неадекватного лечения может приобретать хроническое течение и заканчиваться (в тех случаях, когда удается избежать летального исхода) развитием фиброзирующего процесса в легких и формированием «сот». Из этого ряда выбивается лишь КОП, которую по ее клиническим, рентгенологическим, морфологическим признакам и прогнозу вообще очень трудно отнести к интерстициальным пневмониям, более того, есть все основания исключить КОП из этого ряда.

Попытаемся оценить диагностическую информативность одного из важных (с точки зрения имидж-диагностов) КТ-признаков ИИП — так называемого «матового стекла». У больных ДИП «матовое стекло» выявляется в 100% случаев, у больных НСИП — в 80%. Для больных ИЛФ наличие КТ-признака «матового стекла» нетипично, однако в Федеральных клинических рекомендациях 2016 г. отмечается, что при обострении ИЛФ на КТ появляются «...новые билатеральные изменения по типу "матового стекла"...» [2]. Может ли такой признак использоваться в качестве специфического, чем нередко злоупотребляют специалисты по КТ, для дифференциации НСИП и ОИП? Полагаем, что КТ-признак «матового стекла» скорее свидетельствует о стадии заболевания, активности патологического процесса, нежели о нозологической форме.

ЛИП встречается редко. Известно, что ЛИП характеризуют лимфоцитоз лаважной жидкости, в биопсийном материале — преобладание лимфоцитов, плазматических клеток, серозной жидкости. Представляется крайне сомнительной необходимость выделения отдельной нозологической формы ЛИП на основе выявления инфильтрации интерстициальной ткани лимфоцитами.

Сходные находки могут обнаружиться при целом ряде других заболеваний, не имеющих прямого отношения к ЛИП: синдроме иммунодефицита при вирусных заболеваниях, при экзогенном аллергическом альвеолите, первичном биллиарном циррозе, В-клеточной лимфоме и др. Например, у двух наших пациентов из 15, у которых предполагалась ЛИП, при иммуногистохимическом исследовании была выявлена выраженная экспрессия CD20 на мембранах лимфоцитарных клеток и установлен диагноз В-клеточной лимфомы.

Следует также отметить, что по мере прогрессирования и хронизации ЛИП клеточный пейзаж как лаважной жидкости, так и легочной ткани меняется: начинают преобладать нейтрофилы и развивается интерстициальный фиброз. Опыт показывает, что под морфологическим диагнозом ЛИП могут скрываться не только экзогенные фиброзирующие альвеолиты, В-клеточная лимфома, но и острое (подострое) течение ИЛФ. Эта же мысль подтверждена и в Международном соглашении American Thoracic Society/European Respiratory Society: ЛИП в процессе наблюдения способна трансформироваться в НСИП [4], а НСИП, как мы уже знаем, может приобретать с течением времени черты ОИП.

Столь же несостоятельным представляется и выделение ОсИП в отдельную нозологическую форму по следующей причине: ОсИП при прогрессировании с течением времени может приобретать паттерн НСИП с исходом в «сотовое» легкое (ОИП) [4]. Наконец, отмечено сходство морфологической картины обострения ОИП и ОсИП.

Паттерн ОИП, выявляемый при КТВР, гистоморфологическом исследовании, зависит, несомненно, от стадии заболевания, активности процесса (обострение, ремиссия), но, что не менее важно, может соответствовать целому ряду других заболеваний, не относящихся к ИИП: экзогенному аллергическому альвеолиту — гиперсенситивному пневмониту, синдрому поражения легких при диффузных болезнях соединительной ткани, лекарственным, производственным поражениям легких. Это лишний раз подтверждает мысль о том, что изменения в легких не патогномичны для отдельных нозологических форм, а являются стереотипной реакцией легочной ткани в ответ на внешние или внутренние повреждающие факторы.

В связи с этим нам представляется, что при выявлении ИИП врач в первую очередь должен дать ответ на сугубо практические вопросы, от решения которых зависит прогноз жизни пациента. Он должен определить остроту и активность патологического процесса, скорость прогрессирования болезни, стадию заболевания на основании данных КТВР, а при необходимости — на основе гистоморфологического исследования биопсийного материала, комплексного исследования ФВД, гемодинамики малого круга кровообращения.

И, наконец, настало время назвать еще один общепринятый аргумент, который также упомянут в Соглашении American Thoracic Society/European Respiratory Society (2013) [4] и ни у кого не вызывает сомнения: значительное число пациентов с ИИП трудно классифицировать по нозологическим формам из-за смешанного паттерна (mixed pattern) повреждения легких: различные морфологические паттерны могут наблюдаться в одном биопсийном материале (в частности, ОИП в одной доле, НСИП — в другой в 25–27% случаев) [8]. Проведенный нами анализ биопсийного материала 96 больных ИИП (лаборатория патоморфологии, И. В. Двораковская) показал, что у 23 из них в разных сегментах (долях) одного легкого были выявлены морфологические признаки 2–3 ИИП. О сосуществовании морфологических паттернов различных ИИП в одной доле легкого

свидетельствуют и другие авторы [4, 12, 15]. Утверждение о наличии в одной доле легкого или в одном легком 2–3 редких заболеваний относится, по нашему мнению, скорее к разряду фантастики.

Рассмотрение группы ИИП как одной нозологической формы позволит внести конкретику в решение таких важнейших для прогноза вопросов, как определение места системных кортикостероидов (СКС) и антифибротических препаратов в лечении ИИП. Подчеркиваем: не ИЛФ, а ИИП.

СКС используются в медицинской практике более 70 лет. В течение долгого времени именно эти лекарственные препараты назначали при ИИП в качестве базисных. В последние 7–10 лет ситуация изменилась: установление диагноза ИЛФ вызывает чуть ли не паническое отрицание назначения СКС. Общепринято, что эпителиальное повреждение, стимуляция синтеза ростовых факторов TGF- β , FGF, PDGF, пролиферация/дифференциация фибробластов в миофибробласты, то есть так называемое аберрантное заживление раны, результируют в итоге в фиброз легочной ткани с морфологическими характеристиками ОИП. Такое представление о патогенезе ИЛФ и стало основанием для категорического отказа от СКС.

Но почему патоморфологи, описывая ОИП, указывают (кроме всего прочего) на наличие в легочной ткани признаков хронического воспаления, а при обострении — признаков, характерных для острого воспаления? То есть патоморфологи не отрицают наличие в легочной ткани больших ИЛФ признаков воспаления, выраженного в различной степени, что зависит от активности патологического процесса. В таком случае чем объяснить полный отказ от применения СКС при этом заболевании в последние годы? К счастью, от них отказываются не все. Мы глубоко убеждены в том, что оба крайних мнения ошибочны. В подтверждение приведем еще один довод.

Известно, что обострение ИЛФ (ОИП) характеризуется усилением одышки и гипоксемии, ухудшением показателей ФВД, данных КТВР и сатурации, появлением или усилением признаков сердечной недостаточности и др. Зададимся вопросом: что обуславливает возникновение перечисленных и многих других симптомов, признаков, характеризующих обострение? Неужели это (исходя из современного представления о патогенезе ИЛФ) пролиферация фибробластов, дифференциация фибробластов в миофибробласты, гиперсинтез коллагена, аберрантное заживление раны? Или все же в основе обострения лежит такой облигатный процесс, как воспаление?

Вопрос риторический, и ответ на него предопределен: обострение — это воспаление. Проблема в другом: в степени выраженности, активности воспаления. Именно активность воспаления должна быть принципиальным критерием, от которого зависит, «быть или не быть» СКС при ИЛФ. Полагаем, что действия врача, назначающего СКС каждому пациенту при наличии ИЛФ, являются столь же деструктивными, как и врача, категорически отказывающего больным с обострением ИЛФ в этом лечении.

Рассмотрим еще один широко обсуждаемый в последнее время аспект — раннюю диагностику ИЛФ. Нам представляется, что при современном понимании ИЛФ это обсуждение абсолютно беспредметно. Говорить о ранней диагностике ИЛФ — скорее дань общепринятому стереотипу, нежели реальная необходимость. Во всех согласительных документах (международных и отечественных) диагноз ИЛФ может быть поставлен только при наличии картины «сотого» легкого, распространенных ретикулярных изменений. Необязательные признаки: тракционные бронхоэктазы

(часто), «матовое стекло» (нечасто). Локализация упомянутых изменений — субплевральные и базальные отделы легких. Как следует из представленных данных, «сотое» легкое является основным КТ-признаком ИЛФ. Его отсутствие исключает диагноз ИЛФ (ОИП). После констатации этого общепринятого факта как-то даже неловко задавать вопрос: о какой ранней диагностике можно рассуждать при наличии «сотого» легкого, тракционных бронхоэктазов и других КТ-признаков, без которых нет диагноза ИЛФ?

С другой стороны, трудно себе представить, как и с чего начинается ИЛФ. Может быть, с прояснения этого аспекта можно будет начинать рассуждения о ранней диагностике? Каким образом можно рано поставить диагноз ИЛФ, если, говоря упрощенно, без КТ-признака «сотого» легкого нет диагноза ИЛФ? При современной парадигме представлений об ИЛФ мы обречены на позднюю диагностику. Перспективы ранней диагностики ИЛФ начинают приобретать четкие очертания только в случае принятия объединительной концепции ИИП.

Несколько слов о перспективах лечения. Может ли быть эффективной терапия пациента с ИЛФ, если критериями диагностики являются распространенный пневмофиброз, «сотое» легкое, тракционные бронхоэктазы? Даже при помощи антифибротических препаратов такое лечение — сугубо паллиативное, оно может лишь продлить жизнь на ограниченный срок.

Мы уже упоминали о разногласиях по поводу использования СКС при ИЛФ: от бесконтрольного назначения СКС всем пациентам с ИЛФ (что, конечно, неправильно) до полного отказа от СКС (что тоже неправильно). Но сейчас все больше специалистов, занимающихся этой проблемой, приходят к выводу, что обострение при ИЛФ — это воспаление. Приходит понимание того, что обострение — не активация пролиферации фибробластов, не гиперсинтез коллагена (хотя все это, несомненно, имеет место), а как правило, небактериальное воспаление в общебиологическом понимании, которое и ведет к прогрессированию развернувшихся в легочной ткани патологических процессов. Отсюда следует простой вывод: наличие ИЛФ — показание для применения антифибротических препаратов, а целесообразность назначения СКС и их дозы зависят от степени активности патологического процесса. Стабильное течение практически исключает необходимость приема СКС на фоне антифибротических препаратов. Появление признаков активности заболевания, а тем более установление факта обострения, наличие аутоиммунного, аллергического компонентов, несомненно, являются показаниями для назначения СКС.

Однако давайте попытаемся принять точку зрения противников СКС. В этом случае ситуация может быть доведена до абсурда, так как возможны только два варианта. Первый — не делать ничего, если не знаешь, что делать. Пациентам этот вариант вряд ли прибавит надежды на купирование обострения. Второй вариант, гипотетический, — увеличить дозу антифибротических препаратов. Научных данных, обосновывающих такой подход, у нас нет, и скорее всего такой путь может привести лишь к одному — увеличению числа нежелательных явлений.

С нашей точки зрения, абсурдность отказа от СКС при обострении ИЛФ очевидна. Об этом свидетельствуют сама логика развития патологического процесса, механизмы действия кортикостероидных, антифибротических препаратов и многолетний клинический опыт. Огорчает и то, что в последние 2–3 года врачи так называемых центров диагностики и лечения ИЛФ (которые в нашей стране растут как

грибы после дождя) восприняли как аксиому, что в лечении ИЛФ показаны только антифибротические препараты.

И последнее. Понятие ИЛФ, как мы уже упоминали, вряд ли можно считать клиническим понятием. Термин «фиброз» обычно не означает болезнь. Строго говоря, это рубец, разрастание волокнистой соединительной ткани, происходящее, как отмечается в энциклопедическом словаре, например, в исходе воспаления.

Однако, в соответствии с Международным соглашением (2013, 2015), ИЛФ — клиническое понятие. А на каком основании? Фиброз — понятие сугубо морфологическое. А понятием, которое больше тяготеет к клинике, — ОИП — оперируют морфологи. Но разве не логичнее было бы термин ИЛФ считать морфологическим понятием, а ОИП — клиническим?

Нам представляется, что значительная часть упомянутых в этой статье противоречий могла бы быть разрешена при использовании объединительного термина «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких», который открыл бы широкий простор для решения вопросов ранней диагностики, оценки активности патологического процесса и разработки показаний и противопоказаний для назначения целого спектра противовоспалительных и/или антифибротических препаратов.

Не претендуя на истину в последней инстанции, мы сочли возможным сформулировать выводы, конструктивная кри-

тика которых будет способствовать прояснению различных аспектов этой сложной проблемы.

Выводы

Нет оснований для выделения многочисленных самостоятельных нозологических форм идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП).

ИИП могут быть объединены понятием «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких».

Идиопатическая фиброзирующая болезнь легких имеет свое начало и свой исход, свои характерные клинические проявления и морфологические изменения, которые зависят от особенностей течения (острое, подострое, хроническое) и не могут быть одинаковыми в начале болезни и в ее исходе.

Объединение всех ИИП (кроме неклассифицируемых интерстициальных пневмоний и криптогенной организующей пневмонии, требующих дальнейшего изучения) под понятием «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких» позволит отказаться от туманных (и пока беспредметных) рассуждений о так называемой ранней диагностике идиопатического легочного фиброза, определить критерии активности заболевания и сформулировать четкие показания для назначения системных кортикостероидов и новых антифибротических препаратов в лечении ИИП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии. В кн.: Чучалин А. Г., ред. Респираторная медицина. Руководство. М.; 2017. 3: 13–30. [Avdeev S. N. Idiopaticheskie interstitsial'nye pnevmonii. V kn.: Chuchalin A. G., red. Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo. M.; 2017. 3: 13–30. (in Russian)]
2. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Демур С. А., Илькович М. М. и др., сост. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2016. 29 с. [Chuchalin A. G., Avdeev S. N., Aisanov Z. R., Belevskii A. S., Demura S. A., Il'kovich M. M. i dr., sost. Diagnostika i lechenie idiopaticheskogo legochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. M.; 2016. 29 s. (in Russian)]
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165(2): 277–304.
4. Travis W. D., Costabe U., Hansell D. M., King T. E. Jr., Lynch D. A., Nicholson A. G. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(6): 733–48.
5. Илькович М. М., Новикова Л. Н., Илькович Ю. М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы. *Соврем. медицина.* 2016; 3(3): 68–70. [Il'kovich M. M., Novikova L. N., Il'kovich Yu. M. Idiopaticheskie interstitsial'nye pnevmonii: diskussionnye aspekty problemy. *Sovrem. meditsina.* 2016; 3(3): 68–70. (in Russian)]

6. Илькович М. М., Новикова Л. Н., Илькович Ю. М. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких. *Доктор.Ру.* 2013; 8(86): 41–5. [Il'kovich M. M., Novikova L. N., Il'kovich Yu. M. Protivorechiya v predstavleniyakh ob interstitsial'nykh zabolovaniyakh legkikh. *Doctor.Ru.* 2013; 8(86): 41–5. (in Russian)]
7. Novikova L., Ilkovich M., Ilkovich J., Speranskaya A., Dvorakovskaya I., Dzadzua D. Metamorphosis of idiopathic interstitial pneumoniae (IIPs). *Eur. Respir. J.* 2017, 50(suppl. 61): PA 3831.
8. Galvin J. R., Frazier A. A., Francis T. J. Collaborative radiologic assessment of fibrotic lung disease. *Radiology.* 2010; 255(3): 692–706.
9. Neurohr C., Behr J. Changes in the current classification of IIP: a critical review. *Respirology.* 2015; 20(5): 699–704.
10. Nicholson A. G. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. *Histopathology.* 2002; 41(5): 381–91.
11. Tazelaar H. D., Wright J. L., Churg A. Desquamative interstitial pneumonitis. *Histopathology.* 2011; 58(4): 509–16.
12. Raghu G., Rochweg B., Zhang Y., Garcia C. A., Azuma A., Behr J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192(2): 238–48.
13. Vancheri C., Failla M., Crimi N., Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur. Respir. J.* 2010; 35(3): 496–504.
14. Strieter R. M. Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: the whole story or the last chapter of a long novel. *Chest.* 2005; 128(5 suppl.1): S526–32.
15. Flaherty K. R., Travis W. D., Colby T. V., Toews G. B., Kazerooni E. A., Gross B. H. et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(9): 1722–7. 

Библиографическая ссылка:

Илькович М. М., Новикова Л. Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 14–17.

Citation format for this article:

Ilkovich M. M., Novikova L. N. Idiopathic Interstitial Pneumonias: a Unifying Concept. *Doctor.Ru.* 2018; 4(148): 14–17.



Новые прямые оральные антикоагулянты и желудочно-кишечное кровотечение: обзор современной литературы

А. А. Машарова, Н. Н. Данилевская

Городская клиническая больница имени С. И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: представить информацию по желудочно-кишечному кровотечению (ЖКК), его патогенез при приеме антикоагулянтов, в том числе прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), факторы риска.

Основные положения. ПОАК все чаще применяются для лечения и профилактики тромбозомболических осложнений. Сходная или более высокая эффективность по сравнению с антагонистами витамина К и благоприятный профиль безопасности сделали их препаратами первого выбора. Однако ЖКК — один из видов кровотечений, риск которых может возрастать при применении ПОАК. В статье приведены данные клинических исследований и реальной практики, предложены меры по снижению риска ЖКК при приеме ПОАК.

Заключение. Коррекция факторов риска, обоснованный выбор конкретного ПОАК на основе информации из рандомизированных клинических исследований и исследований реальной практики позволят оптимизировать лечение наших пациентов, предоставив им лучшие медицинские технологии на сегодняшний день.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, желудочно-кишечное кровотечение, дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан.



New Direct Oral Anticoagulants and Gastrointestinal Bleeding: A Survey of Recent Publications

A. A. Masharova, N. N. Danilevskaya

S. I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow City Department of Health

Objective of the Survey: To provide information about gastrointestinal bleeding (GIB), its pathogenesis in patients receiving anticoagulants, including direct oral anticoagulants (DOAC), and risk factors for this condition.

Key Points: DOAC are being used with growing frequency for the treatment and prevention of thromboembolic complications. Their effectiveness is similar to or greater than that of vitamin K antagonists and they have a positive safety profile, two factors that make them medications of choice. GIB, however, is a type of hemorrhage for which the risk may increase in patients receiving DOAC. The article includes clinical trial and real-world data, and proposes measures to reduce GIB risk in patients receiving DOAC.

Conclusion: Risk factor management, together with the well-founded choice of a particular DOAC based on data from randomized clinical and real-life studies, will optimize therapeutic strategies for patients and provide them the benefits of the best current medical techniques.

Keywords: direct oral anticoagulants, gastrointestinal bleeding, dabigatran etexilate, apixaban, rivaroxaban, edoxaban.

Новые, или прямые, оральные антикоагулянты (ПОАК) уже прочно вошли в клиническую практику, ознаменовав этим смену эпох в ведении пациентов с тромботическими заболеваниями. Хотя существуют некоторые пока не решенные вопросы (применение при тромбофилиях, клапанных пороках сердца, в первичной профилактике и прочее), ПОАК уже претендуют на статус универсальных антикоагулянтов. Несомненные преимущества перед антагонистами витамина К (АВК) и гепаринами расширили популяцию пациентов, которым назначаются антикоагулянты [1]. Несмотря на общее для всех ПОАК преимущество по безопасности перед АВК, есть один вид кровотечений, риск которых не только не снижается, но и зачастую возрастает при их применении. Это желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) — одна из причин госпитализаций, увеличение затрат на лечение и ограничитель для широкого применения ПОАК.

Подвляющее большинство клинических рекомендаций и согласительных документов по ведению пациентов с ЖКК в основном посвящены хирургической классификации кровотечений, диагностике, преимущественно эндоско-

пической, и тактике лечения, нацеленной на посиндромное ведение пациента [2, 3]. Значительно меньше внимание уделяется факторам риска, не связанным с заболеваниями ЖКТ, ятрогенным причинам кровотечения, слабо представлена эпидемиология неязвенного кровотечения, тактика «осторожного» ведения пациента, получающего антиагреганты или антикоагулянты. В итоге проблема ЖКК находится в настоящее время на стыке различных специальностей: кардиологии, хирургии, интенсивной терапии, гастроэнтерологии, в результате чего отсутствует единый согласительный подход к ведению таких пациентов.

В зависимости от расположения повреждения по отношению к связке Трейца принято различать кровотечения из верхних и из нижних отделов ЖКТ, также иногда выделяют кровотечения из промежуточного тракта. Три типа кровотечений различаются по клиническим проявлениям и прогнозам. Статистические данные по общей частоте ЖКК могут значительно отличаться от региона к региону, колеблясь от 50 до 250 случаев на 100 тысяч населения. Частота ЖКК увеличивается с возрастом, снижается по мере внедрения современных методов

Данилевская Наталья Николаевна — врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ». 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21. E-mail: a.masharova@gmail.com

Машарова Антонина Александровна — д. м. н., профессор, врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, заведующая отделением оказания платных медицинских услуг ГБУЗ «ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ». 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21. E-mail: a.masharova@gmail.com

лечения *Helicobacter pylori* и своевременной диагностики рака органов ЖКТ [4, 5].

Говоря о клинических проявлениях ЖКК, стоит принимать во внимание наличие трех переменных: объем кровопотери, время, в течение которого проявляются признаки кровопотери, и локализация источника кровотечения в ЖКТ. Комбинация этих переменных обуславливает различные клинические картины — от шока при массивной кровопотере в течение короткого времени до развития хронической анемии без явного кровотечения и нарушения гемодинамических показателей [5].

Важный фактор риска ЖКК — прием НПВП, их бесконтрольное применение зачастую и является пусковым механизмом. Ацетилсалициловая кислота (АСК) и другие антиагреганты, назначаемые преимущественно кардиологическим пациентам, часто пожилым, с различными сопутствующими заболеваниями (АГ, сердечной недостаточностью и др.), нередко становятся причиной ЖКК (от микро до массивных). Имеющаяся фоновая хеликобактерная инфекция значительно усугубляет ситуацию [5, 6].

Как уже было сказано выше, еще один существенный фактор риска ЖКК — применение пероральных, или оральных, антикоагулянтов (ОАК).

В мире зарегистрированы четыре ПОАК: относящийся в прямые ингибиторы тромбина дабигатран этексилат и три ингибитора Ха-фактора — аписабан, ривароксабан и не зарегистрированный в настоящее время в России эдоксабан. Для всех ПОАК характерны быстрое начало действия (в отличие от АВК) и быстрое его прекращение в соответствии с периодом полувыведения, составляющим в среднем 10–12 часов. Они обладают низким потенциалом взаимодействия с лекарственными препаратами и пищей, малой интра- и межиндивидуальной вариабельностью. Все это делает их действие значительно более предсказуемым и дает возможность применять ПОАК у более широкой популяции больных, включая пациентов с разным риском кровотечения, с хронической болезнью почек, пожилых, «хрупких» и т. д. [7].

Патогенез ЖКК при применении антикоагулянтов не вполне ясен. Один из механизмов уже упоминался: антикоагулянты вызывают кровотечение при нарушении целостности слизистой оболочки ЖКТ. Любое локальное повреждение слизистых оболочек вызывает кровотечение (кровотечение) из сосудов богатого ими подслизистого слоя. При нарушении образования локального тромба вследствие применения антикоагулянтов это кровотечение может стать клинически значимым [8, 9].

Повреждению слизистой способствуют такие распространенные факторы, как соляная кислота и инфекция *H. pylori* в желудке, ферменты в тонкой кишке и микрофлора в толстой кишке. Нельзя забывать и о механическом повреждающем действии твердой пищи. Применение НПВП, нарушающих эпителизацию, является отягощающим фактором [8, 9].

Необходимо отметить, что дабигатран, содержащий в своей лекарственной форме винную кислоту, оказывает прямое повреждающее действие на слизистую. Описаны даже эрозивные повреждения пищевода при его применении [10].

В обзоре J. Desai и соавт. перечислены следующие возможные механизмы прямого действия ОАК в ЖКТ: 1) системный антикоагулянтный эффект; 2) топический антикоагулянтный эффект; 3) местное прямое повреждающее

действие; 4) местное биологическое действие, не связанное со свертыванием крови (например, нарушение образования слизи). Авторы связывают прямое действие антикоагулянтов с тем, что достаточно большое количество ПОАК не всасывается, а остается в ЖКК, выходясь в дальнейшем с калом. Однако вопреки этому ривароксабан, обладающий наилучшей биодоступностью среди ПОАК (почти 100% при приеме с пищей), имеет наихудший профиль безопасности в отношении ЖКК, а аписабан с биодоступностью 50%, напротив, наиболее безопасен по оценке частоты ЖКК. Действие же варфарина реализуется в печени, в ЖКТ его остается крайне мало, поэтому какое-либо его местное действие маловероятно, и ЖКК возникают преимущественно из-за его системных эффектов [9].

Из других обсуждаемых механизмов рассматривают нарушение процесса репарации, связанное с блокадой тромбина; однократный прием, приводящий к пиковой концентрации антикоагулянта в крови, и большая доза его в просвете ЖКТ.

ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Персонализированная оценка риска кровотечений при приеме антикоагулянтов может проводиться с помощью семи различных шкал: mOBRI, CBRM, HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, ATRIA, ORBIT и шкалы оценки риска ABC. Наиболее часто при фибрилляции предсердий (ФП) используется шкала HAS-BLED (табл. 1), в которой 9 — максимальная сумма баллов, ее значение, равное или более 3, свидетельствует о высоком риске кровотечения. Указывается, что в такой ситуации необходимо наблюдать пациента «с осторожностью», что является довольно расплывчатым и не понимается практически врачом [7, 11, 12].

Пациенты с ФП, помимо собственно нарушения ритма, зачастую имеют различные заболевания и состояния, которые усугубляют риск кровотечения. Так, АГ, СД, дистрофические заболевания ЖКТ, сопутствующий прием антиагрегантов увеличивают риск ЖКК в разы по сравнению с таковым у лиц без подобных факторов. Поэтому в Европейских рекомендациях по ФП 2016 г. вводятся дополнительно модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (табл. 2). В соответствии с таким подходом нормализация АД или отказ от НПВП (наиболее частые факторы) уже позволяет снизить риск кровотечения [7, 12].

Таблица 1

Шкала HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия	1
Нарушение функции почек или печени (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе	1
Нестабильное международное нормализованное отношение	1
Пожилкой возраст (старше 65 лет)	1
Сопутствующая медикаментозная терапия/злоупотребление алкоголем	1 или 2
Максимальное значение	9

Таблица 2

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты

Модифицируемые факторы риска кровотечения	Немодифицируемые факторы риска кровотечения
Артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.)	Возраст (> 65 лет или ≥ 75 лет в соответствии с разными шкалами)
Лабильное международное нормализованное отношение или время в терапевтическом интервале < 60% при приеме антагонистов витамина К	Большое кровотечение в анамнезе Предшествующий инсульт
Употребление алкоголя (более 8 доз в неделю)	Болезнь почек, требующая диализа, или трансплантация почки Цирроз печени
<i>Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения</i>	Онкологическое заболевание Генетические факторы
Анемия	<i>Факторы риска, основанные на оценке биомаркеров</i>
Нарушение функции почек	Высокий уровень тропонина
Нарушение функции печени	Фактор роста дифференциации 15
Сниженное содержание тромбоцитов или нарушение их функции	Креатинин сыворотки/клиренс креатинина

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И РИСК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Так как наиболее частым поводом для назначения пероральных антикоагулянтов является профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, рассмотрим основные регистрационные рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению ПОАК.

Ривароксабан был изучен в многоцентровом двойном слепом с двойным контролем РКИ ROCKET AF. В него были включены 14 264 пациента с неклапанной ФП (НФП), перенесшие инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА)/системную эмболию (СЭ) и/или имевшие как минимум два дополнительных фактора риска инсульта. Это привело к тому, что в исследовании практически не включались пациенты с низким риском, и в результате средний балл по шкале CHADS₂ оказался искусственно завышенным. В последующих же исследованиях ривароксабана (в том числе наблюдательных, ретроспективных) этот балл был существенно ниже, что более приближено к реальной жизни.

Ривароксабан на популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) подтвердил первичную гипотезу «не хуже» (non inferior) по эффективности по сравнению с варфарином в предупреждении конечной точки «комбинация всех видов инсульта, ТИА и СЭ» — ОР = 0,88; 95%-ный ДИ: 0,74–1,03; p < 0,001 для гипотезы «не хуже» и p = 0,12 для

превосходства. При оценке безопасности (большое и клинически значимое небольшое кровотечение) статистически значимых различий не было (ОР = 1,03; 95%-ный ДИ: 0,96–1,11; p = 0,44), что свидетельствует о том, что ривароксабан обладает сходным с варфарином профилем безопасности.

При оценке структуры конечных точек выявлено снижение частоты внутримозговых кровотечений (0,5% vs 0,7%, p = 0,02) и фатальных кровотечений (0,2% vs 0,5%, p = 0,003) в группе ривароксабана. Частота больших ЖКК при применении ривароксабана была статистически значимо выше, чем при приеме варфарина: 224 (3,2%) зарегистрированных события против 154 (2,2%) (p < 0,001) [13].

РКИ RE-LY сравнивало использование у пациентов с НФП и как минимум одним фактором риска инсульта двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) и варфарина. По своему дизайну это было рандомизированное открытое исследование (PROBE), где были «ослеплены» только дозы дабигатрана. Исследование включило больше пациентов с НФП, чем ROCKET AF, — 18 113, соответственно в равной степени были представлены больные с различными уровнями риска. Какого-либо специального критерия включения в группу низкой дозы дабигатрана не существовало. В результате лечения в группе варфарина зарегистрированы 1,69% в год первичных конечных точек (инсульт/ТИА/СЭ) по сравнению с 1,53% в год в группе дабигатрана 110 мг (ОР = 0,91; 95%-ный ДИ: 0,74–1,11; p < 0,001 для гипотезы «не хуже») и 1,11% в группе дабигатрана 150 мг (ОР = 0,66; 95%-ный ДИ: 0,53–0,82; p < 0,001 для превосходства). Таким образом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день был эффективнее варфарина, а в дозе 110 мг 2 раза в день имел сходную с варфарином эффективность.

При оценке риска большого кровотечения его частота составила 2,71% в год в группе дабигатрана 110 мг и 3,11% в группе дабигатрана 150 мг против 3,36% в группе варфарина. Это показывает большую безопасность низкой дозы дабигатрана (p = 0,003) и сходную высокой дозы (p = 0,31) по сравнению с варфарином.

Так же, как и в исследовании с ривароксабаном, было отмечено статистически значимое снижение риска внутримозгового кровотечения. Частота большого ЖКК в группе дабигатрана 110 мг была сходной с таковой при применении варфарина (ОР = 1,10; 95%-ный ДИ: 0,86–1,41; p = 0,43) и значимо выше в группе дабигатрана 150 мг (ОР = 1,50; 95%-ный ДИ: 1,19–1,89; p < 0,001). По результатам исследования RE-LY можно заключить, что дабигатран в высокой дозе был более эффективен, чем варфарин, но имел такой же риск большого кровотечения, а в низкой дозе — сходную эффективность, но большую безопасность, в том числе и по частоте большого ЖКК (не увеличивал его риск) [14].

Для ингибитора Ха-фактора аликсабана было проведено два РКИ III фазы: ARISTOTLE — сравнение с варфарином, AVERROSE — сравнение с АКК [15, 16].

В исследовании ARISTOTLE вошел 18 201 пациент с НФП и как минимум одним фактором риска тромбоэмболических событий, участники были рандомизированы в две группы: получавшие аликсабан в дозе 5 мг 2 раза в день или варфарин с целевым МНО 2,0–3,0. Первичная конечная точка эффективности зарегистрирована у 1,27% пациентов в год в группе аликсабана и у 1,60% в год в группе варфарина. Таким образом, была подтверждена гипотеза о превосходстве аликсабана над варфарином по эффективности (ОР = 0,79; 95%-ный ДИ: 0,66–0,95; p = 0,01 для превосходства). Риск большого кровотечения снижался при применении аликсабана на 31% по сравнению с варфарином (ОР = 0,69;

95%-ный ДИ: 0,60–0,80; $p < 0,001$). Среди вторичных конечных точек также зарегистрировано уменьшение частоты внутримозгового кровоизлияния и общей смертности. Риск большого ЖКК при применении аписабана не отличался от такового при применении варфарина. Итак, аписабан по сравнению с варфарином был и более эффективен, и более безопасен, не увеличивал частоту ЖКК [15].

Другое исследование с аписабаном — AVERROES — основано на том, что в действовавших тогда рекомендациях допускалось применение АСК для профилактики инсульта у отдельных категорий пациентов (низкий риск, непереносимость АВК, невозможность контроля МНО и прочее). Кроме того, до сих пор врачи назначают АСК пациентам с ФП, мотивируя это большей безопасностью по сравнению с ОАК [16].

Исследование AVERROES, включившее 5599 пациентов с ФП, завершено преждевременно из-за доказательства большей эффективности аписабана в дозе 5 мг 2 раза в день, чем у АСК в дозе 81–324 мг, по предотвращению первичной конечной точки «инсульт/СЭ» (ОР = 0,45; 95%-ный ДИ: 0,32–0,62; $p < 0,001$). Риск большого кровотечения был сходным в обеих группах (ОР = 1,13; 95%-ный ДИ: 0,74–1,75; $p = 0,57$), такая же картина наблюдалась и при оценке ЖКК (ОР = 0,86; 95%-ный ДИ: 0,40–1,86; $p = 0,71$). Для аписабана продемонстрирована не только высокая эффективность, но и сходная с АСК безопасность, что обезоружило сторонников антиагрегантов для профилактики инсульта.

Суммарные данные по частоте ЖКК в РКИ ПОАК приведены в таблице 3.

Изучив основные тенденции в эпидемиологических исследованиях, клинических исследованиях III фазы АВК и ПОАК, J. Desai и соавт. предложили некоторые пункты для оценки риска ЖКК у пациентов с НФП, принимающих антикоагулянты (табл. 4). Как видно, авторы подчеркивают большую безопасность аписабана и низкой дозы дабигатрана и более высокий риск ЖКК при применении ривароксабана и дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день. Отдельного обсуждения заслуживает совместное использование ОАК и антиагрегантов. Их комбинация увеличивает риск ЖКК, поэтому в некоторых последних рекомендациях у пациентов с ФП и другой сердечно-сосудистой болезнью, требующей применения антиагрегантов, допускается монотерапия ПОАК (что, кстати, не снижает эффективность лечения) [9].

Таблица 3

Риск желудочно-кишечного кровотечения в регистрационных рандомизированных клинических исследованиях прямых оральные антикоагулянты по сравнению с варфарином при фибрилляции предсердий

Препараты и дозы	Исследования	Относительный риск (95%-ный доверительный интервал)
Дабигатран 150 мг 2 раза в день	RE-LY	1,48 (1,18–1,85)
Дабигатран 110 мг 2 раза в день	RE-LY	1,08 (0,85–1,38)
Ривароксабан 20 мг 1 раз в день	ROCKET AF	1,61 (1,30–1,99)
Аписабан 5 мг 2 раза в день	ARISTOTLE	0,89 (0,70–1,15)

РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И РИСК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Существующие ограничения РКИ не позволяют полностью оценить, как будут работать изученные препараты в реальной жизни. Жесткие критерии включения оставляют вне изучения достаточно большую популяцию пациентов, которым также может быть назначено подобное лечение. В случае ПОАК мало были изучены больные с некоторыми сопутствующими состояниями: заболеваниями почек, печени, пороками сердца, коагулопатиями, патологией щитовидной железы и др., а также молодого или очень пожилого возраста, некомплаентные, употребляющие алкоголь и проч. [17–19].

В связи с этим большое внимание уделяется так называемым исследованиям реальной клинической практики (РКП), которые объединяют проспективные наблюдательные и ретроспективные изучения. Изначально все исследования ПОАК в реальной жизни были направлены на оценку безопасности, включая ЖКК, сейчас уже оцениваются и различные конечные точки эффективности. Проводится сравнение определенных ПОАК с варфарином и между собой (face-to-face), что невозможно было бы сделать в условиях РКИ [19, 20].

Прямое сравнение нескорректированных групп пациентов, получающих ПОАК, зачастую связано с большим количеством систематических ошибок. Поэтому для «уравнивания» разнородных популяций в ретроспективных исследованиях широко используется метод псевдорандомизации (propensity score matching). Этот метод позволяет составить сходные группы больных, получающих ПОАК и АВК, из большой разнородной популяции для проведения статистического анализа. Исследований РКП с использованием метода псевдорандомизации в настоящее время опубликовано достаточно много, далее мы подробнее рассмотрим результаты самых масштабных, вышедших в последнее время [19, 21].

Таблица 4

«Возьмите на заметку»: относительный риск больших желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (по J. Desai и соавт.)

1. Подобранный доза варфарина увеличивает риск большого ЖКК примерно в 3 раза по сравнению с плацебо
2. Добавление ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов увеличивает риск большого ЖКК примерно в 2 раза (по сравнению с только одним варфарином)
3. По сравнению с варфарином ривароксабан и дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день увеличивают риск большого ЖКК примерно в 1,5 раза
4. По сравнению с варфарином аписабан не увеличивает значимо риск большого ЖКК
5. По сравнению с варфарином дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день не увеличивает значимо риск большого ЖКК
6. Одновременное использование антиагрегантов увеличивает риск больших ЖКК при применении ривароксабана и больших экстракраниальных кровотечений (предположительно включая большие ЖКК) при применении дабигатрана. Данные по риску ЖКК при приеме антиагрегантов и аписабана пока недоступны

При сравнении применения ривароксабана и варфарина у пациентов с НФП в реальной практике Е. А. Chrischilles и соавт. отметили, что, несмотря на высокую эффективность в предотвращении тромбозмембральных событий, ривароксабан значительно увеличивал риск ЖКК (OR = 1,47; 95%-ный ДИ: 1,29–1,67). Данное наблюдение было выполнено в рамках US Food and Drug Administration Sentinel System на большой популяции пациентов (36 173 наблюдения — ривароксабан и 79 520 — варфарин) [22].

Интересно исследование I. Hernandez и соавт. (2017), проведенное на основе анализа базы заявок Medicare, включившее около 43 тысяч пациентов с НФП. Было показано, что ПОАК (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) в целом обладают большей эффективностью, чем варфарин. Безопасность же ривароксабана оказалась значительно меньше по сравнению как с варфарином, так и с другими ПОАК. В то же время риск большого ЖКК был наибольшим при применении ривароксабана и значительно снижался при приеме апиксабана [23].

В ретроспективном когортном исследовании S. H. Hohnloser и соавт. (2017) оценивали сравнительные риски развития кровотечений, приводящих к госпитализации, на фоне терапии ПОАК и фенпрокумоном на основе базы заявок в Германии [24].

Была оценена частота больших кровотечений, ЖКК или любых других кровотечений. Изучены данные 35 013 пациентов, включая 3138 принимавших дабигатран, 3633 — апиксабан, 12 063 — ривароксабан и 16 179 — фенпрокумон. Для анализа результатов использовался метод псевдорандомизации. Апиксабан имел более низкий риск большого кровотечения (OR = 0,68, 95%-ный ДИ: 0,51–0,90, p = 0,008), ЖКК (OR = 0,53, 95%-ный ДИ: 0,39–0,72, p < 0,001) и других кровотечений (OR = 0,80; 95%-ный ДИ: 0,70–0,92; p = 0,002) по сравнению с фенпрокумоном. Не было значимых различий по риску кровотечений между дабигатраном и фенпрокумоном. Ривароксабан приводил к большей частоте ЖКК (OR = 1,39; 95%-ный ДИ: 1,21–1,60; p < 0,001) и других кровотечений (OR = 1,19; 95%-ный ДИ: 1,10–1,28; p < 0,001).

Последующий анализ этой же немецкой базы данных, в который вошли сведения по риску наступления событий, связанных с ФП, при использовании полных и сниженных доз ПОАК, продемонстрировал сходный результат (рис.):

снижение риска ЖКК для обеих доз апиксабана, сходный риск при применении дабигатрана и увеличение риска при использовании ривароксабана [25].

Ретроспективное исследование N. S. Abraham и соавт. (2017) с использованием метода псевдорандомизации проведено на основе баз данных OptumLabs Data Warehouse и Medicare Advantage и включило 31 574 пациента, получивших апиксабан, дабигатран и ривароксабан. При оценке подобранных по соответствующим параметрам когорт было показано, что частота ЖКК выше при применении ривароксабана и дабигатрана, а апиксабан обладал самым благоприятным профилем безопасности. Риск ЖКК среди пациентов от 75 лет и старше увеличивался с возрастом. Апиксабан также имел меньший риск ЖКК у очень пожилых пациентов, чем дабигатран (OR = 0,45; 95%-ный ДИ: 0,29–0,71) или ривароксабан (OR = 0,39; 95%-ный ДИ: 0,25–0,61) [26].

Таким образом, результаты многих исследований РКП совпали с выводами основных клинических исследований по эффективности и безопасности ПОАК и АВК и дополнили информацию по частоте ЖКК в реальной практике. В целом апиксабан и дабигатран ассоциированы с более низким риском большого ЖКК по сравнению с АВК и ривароксабаном. В некоторых исследованиях РКП апиксабан имел меньший риск ЖКК по сравнению с дабигатраном. Ривароксабан не показал преимуществ при оценке риска ЖКК ни по сравнению с варфарином, ни по сравнению с другими ПОАК.

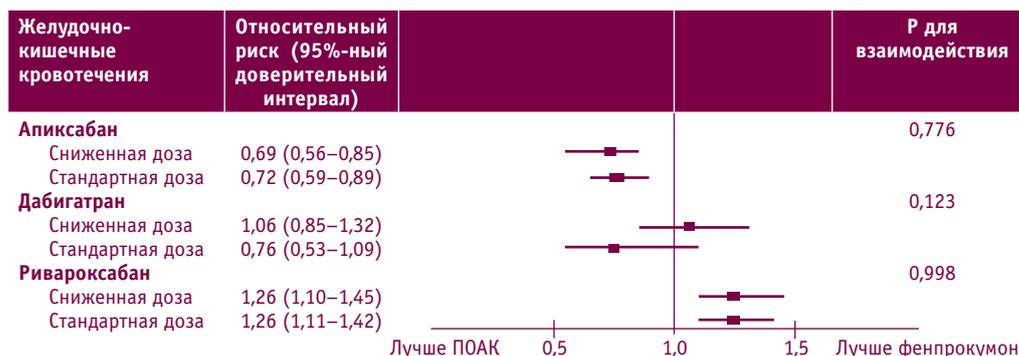
Естественно, данные выводы имеют риск больших допущений. В частности, редко приводятся используемые дозы ПОАК (а эффект возрастания риска кровотечений может быть дозозависим), часто отсутствует информация по параметрам функции почек, сопутствующим заболеваниям и принимаемым препаратам. Тем не менее даже такие ориентировочные данные могут помочь врачу в принятии клинического решения.

КАК МИНИМИЗИРОВАТЬ ЧИСЛО КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИКОАГУЛЯНТЫ?

Основной путь — коррекция модифицируемых факторов риска (см. табл. 2). Как уже упоминалось, нормализация АД уже снижает риск кровотечений. Так как МНО также является фактором риска кровотечений, возможно, варфарин следует

Рис. Риск желудочно-кишечного кровотечения при использовании стандартных и сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) по сравнению с фенпрокумоном в исследовании реальной практики

- ✓ Ретроспективное исследование на основе базы заявок в Германии
- ✓ 61 205 пациентов с фибрилляцией предсердий



сменить на ПОАК, если время пребывания МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0 менее 70%. Нужно также при необходимости корректировать дозу НОАК, ориентируясь на возраст пациента, почечную функцию и массу тела.

А. Lanas-Gimeno и А. Lanas, проанализировав факторы риска ПОАК в РКИ, выделили среди них основные для каждого препарата (табл. 5). Важно понимать, что ни один антикоагулянт не является абсолютно безопасным, что необходимо учитывать множество нюансов, сопоставляя риск и выгоду их применения [27].

Кроме факторов, связанных с больным, необходимо также принимать во внимание особенности самого антикоагулянта. В Европейских рекомендациях по ведению больных с ФП указано [7]: «У пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения АВК или другой ПОАК следует считать предпочтительным перед дабигатраном 150 мг 2 раза в день, ривароксабаном 20 мг 1 раз в день или эдоксабаном 60 мг 1 раз в день (класс IIa, уровень B)». То есть у таких пациентов в полной дозе рекомендуется назначать только апиксабан и в сниженной дозе — дабигатран или эдоксабан.

Согласительные рекомендации по выбору ОАК для профилактики инсульта при НФП у отдельных групп пациентов (Diener H. C. и соавт., 2015) при высоком риске ЖКК предлагают в качестве препарата первого выбора использовать апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день или дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день [28].

Что касается прямых мер по профилактике ЖКК, нужно отметить, что выявление факторов риска и проведение профилактических исследований, например верхней эндоскопии с биопсией, скрининга колоректального рака, и специфическое лечение (в том числе эрадикация *H. pylori*) перед началом лечения антикоагулянтом могут снизить риск фатальных кровотечений. Однако последняя стратегия пока не проверена. Соблюдение этих мер, вероятно, может привести к снижению риска тяжелых или смертельных ЖКК. Что касается ПОАК, их короткий период полувыведения при отсутствии почечной или печеночной недостаточности является важным преимуществом, которое помогает не столкнуться с большими ЖКК [6, 8, 9, 29].

Еще один подход — использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) одновременно с началом лечения.

Такая тактика себя оправдала у пациентов, принимающих НПВП, низкие дозы АСК и клопидогрел, а также варфарин, она уменьшает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Эффективность такой профилактики при приеме ПОАК не ясна. Проводимые в настоящее время исследования покажут, насколько это целесообразно. Не понятно также, будет ли снижаться частота ЖКК из нижних отделов ЖКТ при приеме ИПП. А именно риск этих кровотечений увеличивается в большей степени [30–33].

В заключение хотим привести алгоритм, который предложен А. Lanas-Gimeno и А. Lanas (2017). В нем представлен подход, учитывающий как факторы оценки риска, связанные с пациентом, так и меры по коррекции предполагаемых или уже состоявшихся кровотечений [27].

Алгоритм, которого необходимо придерживаться для минимизации риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты

1. Изучите анамнез, сопутствующие заболевания, наличие ЖКК в анамнезе, принимаемые лекарственные препараты.
2. Адаптируйте назначения к принятым клиническим рекомендациям, основанным на строгих научных доказательствах.
3. У пациентов старше 75 лет, весом меньше 65 кг, с серьезной почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью класса С по Чайлд — Пью рассмотрите назначение АВК.
4. Используйте ИПП у пациентов, получающих АСК/антиагреганты или комбинированную антиагрегантную терапию.
5. Используйте ИПП у пациентов с ЖКК из верхних отделов ЖКТ.
6. Рекомендуется проведение скрининга на *H. pylori* до назначения ОАК при наличии гастроэнтерологических заболеваний в анамнезе.
7. Избегайте совместного назначения с такими препаратами, как НПВП, кортикостероиды, ингибиторы P450.
8. При ЖКК вследствие плохого контроля МНО переходите с АВК на ПОАК.
9. При ЖКК вследствие приема дабигатрана или ривароксабана рекомендуется АВК, апиксабан или снижение дозы.

Таблица 5

Основные факторы риска желудочно-кишечных кровотечений при применении антикоагулянтов в регистрационных рандомизированных клинических исследованиях (по А. Lanas-Gimeno, А. Lanas)

Факторы риска	Антагонисты витамина К	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Возраст > 75 лет	–	+	+	+	+
Афроамериканцы	–	+	–	–	–
Пол	–	Не определено	Мужчины	Нет различий	Мужчины
Почечная недостаточность	–	+	+	+	+
Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	+	+	+	+	+
Анемия	–	–	+	+	–
Сердечная недостаточность	–	+	+	–	–
Прием ацетилсалициловой кислоты	+	+	+	+	+
Прием нестероидных противовоспалительных препаратов	+	+	+	+	+

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная наука предоставила врачу высокоэффективные оральные антикоагулянты. Их несомненные преимущества в эффективности и удобстве применения не должны затмевать снижение безопасности в виде риска кровотечения из ЖКТ. Коррекция факторов риска, обоснованный выбор конкретного прямого перорального антикоагулянта на основе информации из рандомизированных клинических исследований и исследований реальной прак-

тики, в том числе и по риску желудочно-кишечных кровотечений, позволят оптимизировать лечение наших пациентов, предоставив им лучшие медицинские технологии на сегодняшний день.

Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражено мнение авторов, которое может отличаться от позиции компании.

ЛИТЕРАТУРА

- López-López J. A., Sterne J. A. C., Thom H. H. Z., Higgins J. P. T., Hingorani A. D., Okoli G. N. et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017; 359: j5058.
- Barkun A. N., Bardou M., Marshall J. K. Consensus recommendations for managing patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139(10): 843–57.
- Holster I. L., Kuipers E. J. Management of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(11): 1202–7.
- Paspatis G. A., Matrella E., Kapsoritakis A., Leontithis C., Papanikolaou N., Chlouverakis G. J., Kouroumalis E. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 12(11): 1215–20.
- Di Minno A., Spadarella G., Spadarella E., Tremoli E., Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb. Res.* 2015; 136(6): 1074–81.
- Vasapolly R., Malfertheiner P., Kandulski A. Helicobacter pylori and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*. 2016; 21(suppl. 1): S30–3.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893–962.
- Cheung K. S., Leung W. K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(11): 1954–63.
- Desai J., Kolb J. M., Weitz J. I., Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants — defining the issues and the management strategies. *Thromb. Haemost.* 2013; 110(2): 205–12.
- Kolb J. M., Flack K. F., Chatterjee-Murphy P., Desai J., Wallentin L. C., Ezekowitz M. et al. Locations and mucosal lesions responsible for major gastrointestinal bleeding in patients on warfarin or dabigatran. *Dig. Dis. Sci.* 2018; [Epub. ahead of print].
- Berger A. S., Dunn A. S., Kelley A. S. A standardized bleeding risk score aligns anticoagulation choices with current evidence. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2014; 13(3): 109–13.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H. C., Hacke W. et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur. Heart J.* 2017; 38(27): 2137–49.
- Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W. et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–91.
- Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–51.
- Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M. et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11): 981–92.
- Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H. C., Hart R., Golitsyn S. et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(9): 806–17.
- Lip G. Y., Keshishian A., Kamble S., Pan X., Mardekian J., Horblyuk R. et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb. Haemost.* 2016; 116(5): 975–86.
- Camm A. J., Fox K. A. A., Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace*. 2018; 20(1): 1–11.
- Frieden T. R. Evidence for health decision making — beyond randomized, controlled trials. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(5): 465–75.
- Theobald K., Capan M., Herbold M., Schinzel S., Hundt F. Quality assurance in non-interventional studies. *Ger. Med. Sci.* 2009; 7: Doc29.
- Abdia Y., Kulasekera K. B., Datta S., Boakye M., Kong M. Propensity scores based methods for estimating average treatment effect and average treatment effect among treated: a comparative study. *Biom. J.* 2017; 59(5): 967–85.
- Chrischilles E. A., Gagne J. J., Fireman B., Nelson J., Toh S., Shoaibi A. et al. Prospective surveillance pilot of rivaroxaban safety within the US Food and Drug Administration Sentinel System. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2018; 27(3): 263–71.
- Hernandez I., Zhang Y., Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120(10): 1813–19.
- Hohnloser S. H., Basic E., Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin. Res. Cardiol.* 2017; 106(8): 618–28.
- Hohnloser S. H., Basic E., Hohmann C., Nabauer M. Effectiveness and safety of non-vitamin k oral anticoagulants in comparison to phenprocoumon: data from 61,000 patients with atrial fibrillation. *Thromb. Haemost.* 2018; 118(3): 526–38.
- Abraham N. S., Noseworthy P. A., Yao X., Sangaralingham L. R., Shah N. D. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): 1014–22.e1.
- Lanas-Gimeno A., Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2017; 16(6): 673–85.
- Diener H. C., Aisenberg J., Ansell J., Atar D., Breithardt G., Eikelboom J. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1-2. *Eur. Heart J.* 2017; 38(12): 852–9.
- McCarthy D. M. Prevention and treatment of gastrointestinal symptoms and complications due to NSAIDs. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15(5): 755–73.
- Lanas A., García-Rodríguez L. A., Arroyo M. T., Bujanda L., Gomollón F., Forné M. et al. Effect of antiseptic drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102(3): 507–15.
- Soriano L. C., García Rodríguez L. A. Risk of upper gastrointestinal bleeding in a cohort of new users of low-dose ASA for secondary prevention of cardiovascular outcomes. *Front. Pharmacol.* 2010; 1: 126.
- Lin K. J., Hernándezdiaz S., García Rodríguez L. A. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology*. 2011; 141(1): 71–9.
- Barkun A. N., Bardou M., Kuipers E. J., Sung J., Hunt R. H., Martel M. et al.; International consensus upper gastrointestinal bleeding conference group. International consensus recommendations on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152(2): 101–13. ■

Библиографическая ссылка:

Машарова А. А., Данилевская Н. Н. Новые прямые оральные антикоагулянты и желудочно-кишечное кровотечение: обзор современной литературы // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 18–25.

Citation format for this article:

Masharova A. A., Danilevskaya N. N. New Direct Oral Anticoagulants and Gastrointestinal Bleeding: A Survey of Recent Publications. *Doctor.Ru*. 2018; 4(148): 18–25.



Бессимптомные переломы тел позвонков повышают индекс повреждения при системной красной волчанке

С. Ю. Шкиреева¹, О. М. Лесняк^{2,3}, Е. Г. Зоткин¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, г. Москва

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

³ Клиническая ревматологическая больница № 25, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: оценить распространенность компрессионных переломов тел позвонков, в том числе бессимптомных, у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) в пери- и постменопаузе и изучить их вклад в необратимые повреждения органов.

Дизайн: одномоментное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 197 женщин с диагнозом СКВ (средний возраст — 50,94 ± 9,10 года) в пери- и постменопаузе. Средняя длительность заболевания составила 9,7 ± 7,5 года. Все пациентки с СКВ получали терапию глюкокортикоидами (ГК) на протяжении более 12 месяцев (средняя длительность ГК-терапии — 9,0 ± 6,6 года) в дозе 15 ± 5 мг/сут в пересчете на преднизолон и имели невысокую активность заболевания (средний индекс Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 — 5,1 ± 3,9 балла). Всем пациенткам были выполнены денситометрия и дополнительно морфометрия позвоночника (программа Vertebral Fracture Assessment, VFA) с целью выявления компрессионных переломов позвонков в грудном и поясничном отделах. Индекс повреждения (ИП) при СКВ рассчитывали путем оценки состояния 12 систем и органов. Оценка ИП проводилась до и после VFA. Для всех пациенток рассчитывали индекс 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) с использованием показателей минеральной плотности костной ткани шейки бедра.

Результаты. Медиана 10-летнего риска основных остеопоротических переломов составила 20% (от 8,7% до 57%), а медиана 10-летнего риска перелома проксимального отдела бедренной кости — 1,7% (от 0,1% до 15%). Риск основных остеопоротических переломов превысил порог вмешательства у 42 (21,3%) пациенток с СКВ.

Компрессионные переломы тел позвонков после проведения VFA были выявлены у 55 (27,9%) пациенток, при этом у 32 (16,2%) из них перелом обнаружили впервые. В целом остеопороз (ОП) диагностировали у 143 (72,6%) больных СКВ, при этом у 111 (56,3%) женщин — по результатам денситометрии, а у 23 (11,7%) — только после проведения VFA. Средний ИП до и после VFA составил 4,4 ± 2,2 и 5,3 ± 2,6 балла соответственно. Анализ всех факторов риска высокой степени повреждения при СКВ после проведения логистической регрессии показал, что на рост уровня ИП (4 балла и более) основное влияние оказывали возраст пациенток ($p = 0,013215$), суммарная доза ГК ($p = 0,000047$) и предшествующая терапия циклофосфамидом ($p = 0,041505$). Переломы позвонков носили вторичный характер (мешали правильно оценить причинно-следственную связь указанных факторов). Высокий уровень повреждения ассоциировался с возрастом старше 50 лет (ОШ = 4,32; 95%-ный ДИ: 2,23–8,37) и суммарной дозой ГК ≥ 60 г по преднизолону (ОШ = 3,68; 95%-ный ДИ: 1,52–8,96).

Заключение. Пациентки с СКВ, длительно получающие ГК, после наступления постменопаузы входят в группу особо высокого риска ОП и переломов. Субклиническое течение переломов позвонков обуславливает их низкую выявляемость и приводит к недооценке ИП органов при СКВ. При этом раннее выявление и назначение лечения ОП может предотвратить «каскад переломов». Возраст старше 50 лет, состояние постменопаузы, а также суммарная доза ГК более 60 г в пересчете на преднизолон значимо повышают ИП у пациенток с СКВ. Тщательное наблюдение за такими больными и своевременная коррекция доз ГК могут быть одним из способов профилактики у них ОП и переломов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, остеопороз, компрессионные переломы позвонков, глюкокортикоиды, индекс повреждения.



Asymptomatic Vertebral Body Fractures Increase the Damage Index in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

S. Yu. Shkireeva¹, O. M. Lesnyak^{2,3}, E. G. Zotkin¹

¹ V. A. Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow

² I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

³ Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

Objective of the Study: To assess the prevalence of vertebral body compression fractures, including asymptomatic fractures, in peri- and postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to evaluate the role of such fractures in irreversible organ damage.

Study Design: This was a cross-sectional study.

Materials and Methods: One hundred and ninety-seven peri- and postmenopausal women with SLE (mean age 50.94 ± 9.10) were examined. The mean duration of disease was 9.7 ± 7.5 years. All patients with SLE had received 15 ± 5 mg/day prednisone equivalent of glucocorticoids (GC) for more than 12 months (mean duration of GC treatment 9.0 ± 6.6) and had low disease activity (mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 5.1 ± 3.9). Bone densitometry and spinal morphometry, using a vertebral fracture assessment (VFA) protocol, were performed on all patients to detect vertebral compression fractures in the thoracic and lumbar spine. The SLE damage

Зоткин Евгений Германович — д. м. н., первый заместитель директора ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: ezotkin@mail.ru

Лесняк Ольга Михайловна — профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; руководитель клиничко-диагностического центра профилактики остеопороза СПб ГБУЗ КРБ № 25; д. м. н., профессор. 190068, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъясная, д. 30. E-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

Шкиреева Светлана Юрьевна — заведующая консультативно-диагностическим отделением, врач-ревматолог ФНБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: shkireyeva@mail.ru

index (DI) was determined by assessment of 12 systems and organs. The damage index was assessed before and after VFA. Ten-year absolute risk of a major osteoporotic fracture was calculated for all of the women based on bone mineral density (BMD) at the femoral neck, using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX).

Study Results: Median 10-year risk of a major osteoporotic fracture was 20%, ranging from 8.7% to 57%, and median 10-year risk of a proximal hip fracture was 1.7%, ranging from 0.1% to 15%. In 42 (21.3%) SLE patients the risk of a major osteoporotic fracture was above the intervention threshold.

VFA revealed vertebral body compression fractures in 55 (27.9%) patients, including newly diagnosed fractures in 32 (16.2%) patients. Overall, osteoporosis was diagnosed in 143 (72.6%) SLE patients: in 111 (56.3%) it was detected by densitometry, and in 23 (11.7%) only after VFA. Mean DI before and after VFA was 4.4 ± 2.2 and 5.3 ± 2.6 , respectively. Analysis of all high-risk factors for damage in SLE cases was performed after the application of logistic regression, and showed that high DI scores (≥ 4) were primarily associated with age ($p = 0.013215$), cumulative GC dose ($p = 0.000047$), and prior cyclophosphamide therapy ($p = 0.041505$). Vertebral fractures were a secondary diagnosis, and were a confounding factor that biased the causal effect of the factors mentioned above. High DI scores were associated with age above 50 (odds ratio [OR] = 4.32; 95% confidence interval [CI]: 2.23–8.37) and cumulative GC dose of ≥ 60 g prednisolone equivalent (OR = 3.68; 95% CI: 1.52–8.96).

Conclusion: Postmenopausal SLE patients who have received GC for a long time are at especially high risk for osteoporosis and fractures. When vertebral fractures remain subclinical they are often undetected, and thus organ damage in such SLE patients is underestimated. Detection and treatment of osteoporosis in its early stages can prevent a “cascade” of fractures. Age above 50, postmenopausal status, and cumulative GC dose of >60 g prednisolone equivalent significantly increase the DI in female SLE patients. Close follow-up of such patients and timely adjustment of GC doses may be one way to prevent osteoporosis and fractures.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, vertebral compression fractures, glucocorticoids, damage index.

Системная красная волчанка (СКВ) — полиорганное системное заболевание соединительной ткани аутоиммунной природы, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями, длительным течением и зачастую непредсказуемым исходом. Благодаря успехам современной ревматологии продолжительность жизни больных СКВ существенно увеличилась, при этом уровень 5-летней выживаемости достиг 90% и выше [1–3]. Однако подавление активности самого заболевания не может решить все задачи, стоящие перед врачом-ревматологом. Непосредственно на прогноз влияют развивающиеся повреждения внутренних органов, которые носят необратимый характер, формируясь во всех системах органов с разной частотой [4–7]. Так, уже к пятому году заболевания на одно из первых мест выходит поражение костно-мышечной системы [8].

Одними из наиболее частых проявлений повреждения костно-мышечной системы при СКВ являются остеопороз (ОП) и обусловленные им низкоэнергетические переломы, в том числе компрессионные переломы тел позвонков [9]. Однако на сегодняшний день остаются нерешенными проблемы диагностики как самого ОП, так и остеопоротических переломов позвонков, протекающих субклинически или бессимптомно [10, 11]. В то же время выявление остеопоротических переломов при СКВ — крайне важная задача, поскольку их наличие учитывается при расчете ИП, а следовательно, отражает прогноз [12].

Вопрос о частоте компрессионных переломов позвонков при СКВ в настоящее время остается не до конца изученным и широко обсуждается в литературе [10, 12–14]. Следует ожидать, что у женщин именно в пери- и постменопаузе число компрессионных переломов позвонков при СКВ будет увеличиваться, поскольку постменопауза остается ведущим фактором риска ОП.

Цель нашего исследования состояла в оценке распространенности компрессионных переломов тел позвонков, в том числе бессимптомных, у пациенток с СКВ в пери- и постменопаузе и изучении их вклада в необратимые повреждения органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2014–2015 гг. на базе ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург). Обследованы 197 женщин с диагнозом СКВ, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено комитетом по этике.

Критерии включения:

- диагноз СКВ в соответствии с критериями Systemic Lupus International Collaborating Clinics (2012);
- женский пол;
- возраст 40 лет и старше;
- состояние пери- или постменопаузы.

В исследование не включались пациентки с тяжелым поражением почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), влияющим на фосфорно-кальциевый обмен.

Всем участницам было проведено клинико-инструментальное обследование. Степень повреждения органов при СКВ определялась при помощи индекса повреждения (ИП) (ACR Damage Index) [15]. Для расчета ИП оценивают состояние 12 систем и органов, максимальный счет по отдельным системам составляет от 1 до 7 баллов в зависимости от количества включенных параметров. Поражение костно-мышечной системы при оценке органных повреждений определяется наличием или отсутствием следующих состояний: мышечной атрофии или слабости, деформирующего или эрозивного артрита, ОП с переломами или коллапсом позвонков, аваскулярного некроза, остеомиелита, разрыва сухожилия. Общий максимально возможный счет по всем системам органов может достигать 47 баллов.

В зависимости от степени накопленного ущерба выделялись 4 уровня повреждения: отсутствие повреждений — 0 баллов, низкий ИП — 1 балл, средний ИП — 2–4 балла, высокий ИП — более 4 баллов [16]. Для оценки активности СКВ использовался Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) [17].

Все пациентки были анкетированы с целью выявления факторов риска ОП. По материалам первичной документации (историй болезни и амбулаторных карт) проведен анализ схем лечения. При расчете суммарной дозы глюкокортикоидов (ГК) оценивались дозы препаратов преднизолона или метилпреднизолона, принимаемые в таблетированной форме. Доза метилпреднизолона пересчитывалась на дозу преднизолона путем умножения на коэффициент 1,25. Суммарная доза ГК рассчитывалась путем сложения. Расчет доз ГК в виде курсов пульс-терапии проводился отдельно.

Для всех пациенток рассчитывали индекс 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) с использованием показателей минеральной плотности костной ткани (МПК) шейки бедра на российской модели (<http://www.shef.ac.uk>).

Клинико-демографическая характеристика пациенток с системной красной волчанкой (СКВ)

Параметры	Значение
Возраст, годы (M ± SD)	50,94 ± 9,10
Возраст начала СКВ, годы (M ± SD)	41,25 ± 7,10
Длительность СКВ, годы (M ± SD)	9,7 ± 7,5
Состояние постменопаузы, n (%)	86 (43,7)
Ранняя менопауза (до 45 лет), n (%)	23 (11,7)
Возраст наступления менопаузы, годы (M ± SD)	46,2 ± 5,6
<i>Терапия СКВ</i>	
Прием глюкокортикоидов (ГК) в анамнезе, n (%)	197 (100,0)
Прием ГК на момент обследования, n (%)	184 (93,4)
Средняя продолжительность приема ГК, годы (M ± SD)	9,0 ± 6,6
Средняя доза ГК в пересчете на преднизолон, мг в сутки (M ± SD)	15 ± 5
Средняя суммарная доза ГК за весь период болезни, мг (M ± SD)	43816,6 ± 32049,0
Медиана поддерживающей дозы ГК, мг (минимум, максимум)	12,5 (0–40)
Терапия цитостатиками (циклофосфамид, азатиоприн, мофетила микофенолат) в анамнезе, n (%)	171 (86,8)
Терапия цитостатиками (циклофосфамид, азатиоприн, мофетила микофенолат) на момент обследования, n (%)	120 (60,9)
Аминохинолиновые препараты, n (%)	108 (54,8)
Генно-инженерная биологическая терапия (белимумаб), n (%)	18 (9,1)
<i>Терапия остеопороза, n (%)</i>	
Бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина D	33 (16,8)
Монотерапия препаратами кальция и витамина D	121 (61,4)
<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, n (%)</i>	
Ремиссия СКВ (0 баллов)	36 (18,2)
Низкая активность (1–5 баллов)	64 (32,5)
Средняя активность (6–10 баллов)	61 (31,0)
Высокая активность (11–19 баллов)	24 (12,2)
Очень высокая активность (≥ 20 баллов)	12 (6,1)
Средняя активность заболевания на момент обследования, баллы (M ± SD)	5,1 ± 3,9
<i>Индекс повреждения, n (%)</i>	
0 баллов	2 (1,0)
1 балл	13 (6,6)
2 балла	18 (9,1)
3 балла	33 (16,8)
4 балла и более	131 (66,5)

Поражение почек в течение всего периода болезни имело место примерно в каждом четвертом случае (n = 53, 26,9%). Средний ИП составил 4,4 ± 2,2 балла, при этом максимальное значение ИП достигало 12 баллов.

В соответствии с классификацией, предложенной Научно-исследовательским институтом ревматологии им. В. А. Насо-

При расчете FRAX принимались во внимание повышающие/понижающие коэффициенты в зависимости от дозы ГК [18]. При анализе цифр FRAX применялся порог вмешательства, рекомендованный Российской ассоциацией по остеопорозу (<http://www.osteoporoz.ru>).

Измерение МПК в бедре и позвоночнике проводили на костном рентгеновском DXA-денситометре (Hologic, Explorer, США). МПК оценивалась в г/см² и по Т-критерию. Позвонки с компрессионной деформацией удалялись из подсчета. Диагноз на основании денситометрии интерпретировали согласно рекомендациям ВОЗ: Т-критерий ≥ –0,9 SD расценивался как норма, Т-критерий от –1,0 до –2,4 SD — остеопения, Т-критерий ≤ –2,5 — ОП. Однако поскольку все пациентки, включенные в наше исследование, длительно (больше года) принимали ГК, то, согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу, для них диагноз ОП выставлялся при Т-критерии ≤ –1,5 SD по результатам денситометрии и/или при выявлении перенесенного низкоэнергетического перелома (в том числе бессимптомного компрессионного перелома позвонка).

Для обнаружения переломов позвонков грудного и поясничного отделов во время проведения денситометрии дополнительно выполняли морфометрию позвоночника (Vertebral Fracture Assessment, VFA). При этом сравнивали между собой переднюю, среднюю и заднюю высоты позвонков T₄–L₅, которые в норме должны быть одинаковыми. Кроме того, сопоставляли высоту каждого позвонка с нижележащим позвонком, поскольку его высота должна быть на 1–2 мм больше. Снижение высоты позвонка более чем на 20–25% в переднем, среднем или заднем размере расценивали как компрессионный перелом [19].

Описательная статистика представлена подсчетом средних значений (M), медиан и стандартных отклонений (SD). Все показатели были проверены на нормальное распределение (тест Колмогорова — Смирнова). Для анализа демографических переменных с нормальным распределением был использован t-критерий (t-тест), для переменных с ненормальным распределением (сравнение пациенток с высокой степенью повреждения органов и его отсутствием) — U-тест Манна — Уитни. Критерий χ² использовался для сравнения категориальных переменных. Логистический регрессионный анализ применяли для выявления независимых факторов, ассоциированных с высокой степенью повреждения органов при СКВ, и исключения конфаундеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика обследованных пациенток

Основные клинико-демографические характеристики пациенток с СКВ представлены в *таблице 1*.

В постменопаузе находились чуть меньше половины женщин (43,7%), ее средняя продолжительность составила 12,8 года. Примерно каждая десятая участница отметила раннее наступление менопаузы (до 45 лет).

Индекс SLEDAI-2K колебался между 0 и 46 (медиана — 10 баллов). У половины обследованных была зафиксирована ремиссия или низкая активность СКВ. В то же время 93,4% пациенток продолжали получать терапию ГК.

Была проведена оценка поражения органов-мишеней у женщин с СКВ. Изменения костно-мышечной системы отмечались у абсолютного большинства (n = 171, 86,8%) в течение всего периода болезни. У 157 (79,7%) обследованных наблюдалось поражение кожи, у 72 (36,5%), 68 (34,5%) и 54 (27,4%) — поражение ЦНС, легких и глаз соответственно.

новой [16], высокая степень ИП (4 балла и более) выявлялась у 131 (66,5%) обследованной, умеренная степень повреждения была зарегистрирована в каждом четвертом случае ($n = 51, 25,9\%$). Не имели необратимых повреждений органов лишь 2 (1,0%) пациентки с СКВ.

Частота остеопороза, переломов и показатели FRAX у участниц исследования

У пациенток с СКВ были проанализированы факторы риска ОП и переломов. По данным анамнеза предшествующие низкоэнергетические переломы позвонков и костей периферического скелета имели 77 (39,0%) женщин: у 55 (27,9%) регистрировались только невертебральные переломы, у 16 (8,1%) — только компрессионные переломы тел позвонков, а у 6 (3,0%) участниц выявлено сочетание невертебрального и компрессионного перелома позвонка. О появлении низкоэнергетического перелома до наступления менопаузы сообщили 36 (18,2%) пациенток, 41 (20,8%) указала на возникновение перелома уже в постменопаузе.

Примерно каждая пятая пациентка с СКВ ($n = 42, 21,3\%$) курила в течение жизни, при этом на фоне заболевания отказались от этой вредной привычки только 26 (13,2%). Среди обследованных не было злоупотреблявших алкоголем, а также женщин со значимой сопутствующей патологией щитовидной железы (например, длительно нелеченым гипертиреозом), ЖКТ (синдромом мальабсорбции), хроническими заболеваниями печени и почек (скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин). Последнее было критерием исключения из исследования.

У всех был рассчитан 10-летний риск основных остеопоротических переломов и риск перелома проксимального отдела бедренной кости по калькулятору FRAX. Медиана 10-летнего риска основных остеопоротических переломов составила 20% (от 8,7% до 57%), а медиана 10-летнего риска перелома проксимального отдела бедренной кости — 1,7% (от 0,1% до 15%). Риск основных остеопоротических переломов превысил порог вмешательства у 42 (21,3%) пациенток с СКВ.

По результатам денситометрии у 111 (56,3%) участниц был диагностирован ОП: 39 (19,8%) имели показатели МПК проксимального отдела бедра и/или $L_1-L_4 \leq -2,5$ SD по Т-критерию, а 72 (36,5%) — $\leq -1,5$ SD по Т-критерию.

Переломы позвонков и индекс повреждения

При проведении морфометрии позвоночника методом VFA у 55 (27,9%) пациенток были диагностированы компрессионные переломы тел позвонков, при этом у 32 (16,2%) из них перелом выявили впервые. Обнаружение переломов позвонков не коррелировало с показателями денситометрии: у 23 (41,8%) из 55 женщин переломы позвонков были выявлены на фоне показателей МПК позвоночника и/или бедра, соответствующих ОП, у 19 (34,6%) — на фоне остеопении, а у 13 (23,6%) показатели МПК позвоночника и бедра соответствовали норме.

Среди всех женщин с переломами позвонков ($n = 55$) почти три четверти находились в постменопаузе ($n = 40, 72,7\%$). У 23 (11,7%) участниц бессимптомный компрессионный перелом позвонка стал первым клиническим проявлением ОП и соответственно не был учтен при расчете ИП.

В целом ОП диагностировали у 143 (72,6%) больных СКВ, при этом у 111 (56,3%) женщин — на предшествующем этапе (денситометрия/переломы), а у 23 (11,7%) — только после проведения VFA.

Для пациенток, у которых бессимптомный перелом был первым клиническим проявлением ОП, ИП был пересчитан. Средний ИП после проведения VFA составил $5,3 \pm 2,6$ балла. Распределение пациенток с СКВ в соответствии с ИП после включения данных о выявленных бессимптомных переломах позвонков представлено в таблице 2.

Существенные изменения произошли в количестве женщин со средним и высоким ИП. Так, у 20 (10,1%) пациенток с СКВ степень повреждения повысилась на 1 балл, и ИП стал высоким после его коррекции с учетом выявленного бессимптомного компрессионного перелома. Следовательно, у каждой десятой пациентки наблюдалась недооценка ИП. В целом у 76,6% обследованных ИП достиг значения 4 и более баллов. У двух пациенток, не имевших повреждений органов до включения в исследование, ИП сохранился неизменным.

Факторы риска высокой степени повреждения при системной красной волчанке

При анализе факторов риска высокой степени повреждения при СКВ удалось выявить некоторые закономерности (табл. 3).

Значимо более высокий ИП отмечался у пациенток более старшего возраста, находившихся в менопаузе, с большей продолжительностью болезни и большим числом обострений, длительно получавших терапию ГК, с высокой суммарной дозой ГК, имевших в анамнезе терапию циклофосфамидом или мопетил микофенолатом, низкоэнергетический перелом.

Проведенный регрессионный анализ с включением всех факторов, показавших статистическую значимость на предыдущем этапе, выявил, что на степень повреждения оказывали влияние возраст пациенток ($p = 0,013215$), суммарная доза ГК ($p = 0,000047$) и предшествующая терапия циклофосфамидом ($p = 0,041505$). Остальные включенные в анализ факторы являлись конфаундерами ($p > 0,05$) и не могли считаться статистически значимыми. Высокий уровень повреждения ассоциировался с возрастом старше 50 лет (ОШ = 4,32; 95%-ный ДИ: 2,23–8,37) и суммарной дозой ГК ≥ 60 г по преднизолону (ОШ = 3,68; 95%-ный ДИ: 1,52–8,96).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы анализировали частоту компрессионных переломов позвонков у женщин с СКВ в перименопаузе и их вклад в необратимые повреждения органов. Проспективные наблюдения за пациентами с СКВ показывают, что повреждения внутренних органов продолжают накапливаться даже при невысокой активности

Таблица 2

Распределение пациенток с системной красной волчанкой в соответствии с индексом повреждения с учетом бессимптомных компрессионных переломов позвонков после проведения морфометрического исследования позвоночника Vertebral Fracture Assessment

Индекс повреждения, баллы	Количество пациенток, n (%)
0	2 (1,0)
1	13 (6,6)
2	15 (7,6)
3	16 (8,1)
4 и более	151 (76,6)

Факторы риска высокой степени повреждения у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ)

Факторы риска	Индекс поврежде- ния < 4 баллов (n = 66)	Индекс поврежде- ния ≥ 4 баллов (n = 131)	P
Средний возраст, годы (M ± SD)	47,24 ± 5,61	52,81 ± 9,95	0,000038
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	28,49 ± 3,46	28,04 ± 5,26	0,532522
Средняя длительность заболевания, годы (M ± SD)	5,79 ± 3,71	11,66 ± 8,07	0,000000
Время от момента появления первых симптомов СКВ до начала активной терапии, мес (M ± SD)	18,52 ± 19,52	16,64 ± 26,78	0,614128
Среднее число обострений за весь период болезни (M ± SD)	6,19 ± 2,21	18,32 ± 4,62	0,000004
Состояние постменопаузы, n (%)	17 (8,6)	69 (35,1)	0,000324
Средняя длительность менопаузы (для пациенток в менопаузе), годы (M ± SD)	8,47 ± 5,52	13,88 ± 7,00	0,004129
Возраст наступления менопаузы, годы (M ± SD)	46,59 ± 5,68	46,14 ± 5,59	0,532944
Средняя длительность терапии глюкокортикоидами, мес (M ± SD)	65,64 ± 39,90	128,82 ± 85,31	0,000000
Средняя суммарная доза глюкокортикоидов, мг (M ± SD)	25497,12 ± 17908,11	53046,34 ± 33645,72	0,000000
Терапия аминохинолиновыми препаратами, n (%)	34 (17,3)	74 (37,5)	0,507943
Терапия азатиоприном, n (%)	31 (15,7)	60 (30,5)	0,876641
Терапия мофетил микофенолатом, n (%)	23 (11,7)	28 (14,2)	0,041557
Терапия циклофосфамидом, n (%)	3 (1,5)	26 (13,2)	0,004222
Генно-инженерная биологическая терапия, n (%)	6 (3,0)	12 (6,1)	0,987270
Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 на момент обследования, баллы (M ± SD)	11,83 ± 6,42	14,05 ± 12,70	0,183152
Наличие любого низкоэнергетического перелома, n (%)	22 (11,1)	78 (39,6)	0,000120

заболевания [20]. В среднем скорость прогрессирования органических повреждений составляет 0,13 балла в год [21]. У каждого четвертого пациента с СКВ необратимые повреждения органов формируются уже в первый год болезни, а к пятому году заболевания необратимые повреждения имеет уже каждый второй [22]. При этом каждое новое повреждение при СКВ увеличивает риск последующих повреждений в несколько раз [23]. Многочисленные исследования демонстрируют значимое влияние накопленных органических повреждений на риск преждевременной смерти [6, 7, 24, 25].

Выявление факторов, способствующих возникновению повреждений при СКВ, позволит осуществлять профилактику необратимых изменений и, возможно, увеличить продолжительность жизни пациентов [6, 7, 26, 27].

Дебют в более старшем возрасте, продолжительность заболевания, сохранение персистирующей активности являются основными факторами, ассоциированными с высоким ИП при СКВ [21]. Широко обсуждается роль и других факторов: пола, этнической принадлежности, наличия предшествующих повреждений органов с момента дебюта заболевания. Следует отметить, что ИП формируется не только за счет органических повреждений, вызванных активностью самого заболевания, но, очевидно, связан и с лекарственной терапией. ОП, ассоциированный с приемом ГК, развивается значительно быстрее у пациенток с СКВ в менопаузе. Так, в нашем исследовании переломы выявлены у 55 женщин с СКВ, и 40 из них были в постменопаузе.

Еще одной особенностью компрессионных переломов тел позвонков при СКВ является то, что они развиваются при показателях МПК, соответствующих остеопении. В нашем исследовании только у 23 (41,8%) участниц компрессионный перелом был выявлен при значении Т-критерия позвоночника и/или бедра ≤ -2,5 SD [21, 28].

Клиническая особенность компрессионных переломов при СКВ — их часто бессимптомное течение. Ранее бессимптомные переломы позвонков были описаны у 13,7–30,8% пациенток с СКВ [9, 13, 29, 30]. По нашим данным, среди всех женщин с выявленными компрессионными переломами позвонков у половины они протекали субклинически или бессимптомно. В то же время хорошо известно, что наличие уже хотя бы одного остеопоротического перелома повышает риск последующих как вертебральных, так и периферических переломов в несколько раз [31].

Таким образом, пациентки с СКВ, получающие в текущий момент терапию ГК, требуют тщательного наблюдения и проведения коррекции лечения основного заболевания, а также своевременной инициации лекарственной терапии ОП. Из 197 обследованных у 100 (50,7%) обнаружен один низкоэнергетический перелом или более, а антиостеопоротическая терапия была назначена лишь 33 (16,8%). Как известно, применение только препаратов кальция и витамина D не решает проблему профилактики переломов, в том числе у пациенток с СКВ.

В целом на момент обследования 64 (32,5%) участницы имели низкий индекс активности СКВ, а 36 (18,2%) находились в стадии ремиссии. Вместе с тем абсолютное большинство из них (93,4%) продолжали получать терапию ГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с системной красной волчанкой (СКВ), длительно получающие глюкокортикоиды (ГК), после наступления постменопаузы входят в группу особо высокого риска остеопороза (ОП) и переломов. Субклиническое течение переломов позвонков обуславливает их низкую выявляемость и приводит к недооценке индекса повреждения органов при СКВ. При этом раннее выявление и назначение лечения остеопороза

может предотвратить «каскад переломов». Возраст старше 50 лет, состояние постменопаузы, а также суммарная доза ГК более 60 г в пересчете на преднизолон значимо повышают ИП

у пациенток с СКВ. Тщательное наблюдение за такими больными и своевременная коррекция доз ГК могут быть одним из способов профилактики у них ОП и переломов.

ЛИТЕРАТУРА

- Lerang K., Gilboe I. M., Steinar T. D., Gran J. T. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2014; 23(14): 1546–52.
- Mok C. C., Mak A., Chu W. P., To C. H., Wong S. N. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84(4): 218–24.
- Yee C. S., Su L., Toescu V., Hickman R., Situnayake D., Bowman S. et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(5): 836–43.
- Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(9): 1785–96.
- Chambers S. A., Allen E., Rahman A., Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology*. 2009; 48(6): 673–5.
- Nived O., Jönsen A., Bengtsson A. A., Bengtsson C., Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 2002; 29(7): 1398–400.
- Rahman P., Gladman D. D., Urowitz M. B., Hallett D., Tam L. S. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001; 10(2): 93–6.
- Mok C. C., Ho L. Y., Yu K. L., To C. H. Relationship between individual organ damage and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE): a prospective cohort study of 679 patients. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 71(suppl. 3): S545.
- Angeli A., Guglielmi G., Dovio A., Capelli G., de Feo D., Giannini S. et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006; 39(2): 253–9.
- Bultink I. E. M. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012; 64(1): 2–8.
- Li E. K., Tam L. S., Griffith J. F., Zhu T. Y., Li T. K., Li M. et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 2009; 36(8): 1646–52.
- Соловьева Е. С., Асеева Е. А., Лисицына Т. А., Попкова Т. В., Соловьев С. К., Насонов Е. Л. Необратимые органические повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC. *Соврем. ревматология*. 2016; 1: 56–62. [Solov'eva E. S., Aseeva E. A., Lisitsyna T. A., Popkova T. V., Solov'ev S. K., Nasonov E. L. Neobratimye organnyye povrezhdeniya u bol'nykh sistemnoi krasnoi volchankoi. Indeks povrezhdeniya SLICC. *Sovrem. revmatologiya*. 2016; 1: 56–62. (in Russian)]
- Bultink I. E. M., Lems W. F. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open*. 2015; 1: e000069.
- Carli L., Tani C., Spera V., Vagelli R., Vagnani S., Mazzantini M. et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med*. 2016; 3(1): e000098.
- Gladman D. D., Urowitz M. B., Goldsmith C. H., Fortin P., Ginzler E., Gordon C. et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(5): 809–13.
- Тарасова И. А. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 156 с. [Tarasova I. A. Znachenie indeksa povrezhdeniya v prognozirovanii iskhoda sistemnoi krasnoi volchanki: Dis. ... kand. med. nauk. M.; 2003. 156 s. (in Russian)]
- Bombardier C., Gladman D. D., Urowitz M. B., Caron D., Chang C. H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992; 35(6): 630–40.
- Kanis J. A., Johansson H., Oden A., McCloskey E. V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos. Int*. 2011; 22(3): 809–16.
- Genant H. K., Jergas M., Palermo L., Nevitt M., Valentin R. S., Black D. et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J. Bone Miner. Res*. 1996; 11(7): 984–96.
- Urowitz M. B., Gladman D. D., Ibañez D., Fortin P. R., Bae S. C., Gordon C. et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(1): 132–7.
- Petri M., Purvey S., Fang H., Magder L. S. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(12): 4021–8.
- Schneider M. Respose and remission criteria for clinical trials in lupus what can we learn from other disease? *Lupus*. 1999; 8(8): 627–931.
- Alarcón G. S., Roseman J. M., McGwin G. Jr., Uribe A., Bastian H. M., Fessler B. J. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(2): 202–5.
- Alarcón G. S., McGwin G. Jr., Bastian H. M., Roseman J., Lisse J., Fessler B. J. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum*. 2001; 45(2): 191–202.
- Chen Y., Chen G. L., Zhu C. Q., Lu X., Ye S., Yang C. D. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China. *Clin. Rheumatol*. 2011; 30(11): 1463–9.
- Cardoso C. R., Signorelli F. V., Papi J. A., Salles G. F. Initial and accrued damage predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus*. 2008; 17(11): 1042–8.
- Stoll T., Seifert B., Isenberg D. A. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol*. 1996; 35(3): 248–54.
- Lopez R., Davidson J. E., Beeby M. D., Egger P. J., Isenberg D. A. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(3): 491–8.
- Almehed K., Hetényi S., Ohlsson C., Carlsten H., Forsblad-d'Elia H. Prevalence and risk factors of vertebral compression fractures in female SLE patients. *Arthritis Res. Ther*. 2010; 12(4): R153.
- Rentero M. L., Amigo E., Chozas N., Fernández Prada M., Silva-Fernández L., Abad Hernandez M. A. et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 300.
- Chen P., Kregel J. H., Adachi J. D., Prior G. C., Tenenhouse A., Brown J. P. et al. Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk. *J. Bone Miner. Res*. 2009; 24(3): 495–502. **D**

Библиографическая ссылка:

Шкиреева С. Ю., Лесняк О. М., Зоткин Е. Г. Бессимптомные переломы тел позвонков повышают индекс повреждения при системной красной волчанке // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 26–31.

Citation format for this article:

Shkireeva S. Yu., Lesnyak O. M., Zotkin E. G. Asymptomatic Vertebral Body Fractures Increase the Damage Index in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Doctor.Ru*. 2018; 4(148): 26–31.



Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей при остеоартрозе коленных суставов

Е. В. Зубарева¹, О. М. Лесняк^{2,3}, М. Г. Гончарова⁴, А. Г. Закроева⁵, Д. М. Максимов⁵

¹ Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

³ Клиническая ревматологическая больница № 25, г. Санкт-Петербург

⁴ Европейский медицинский центр «УГМК — Здоровье», г. Екатеринбург

⁵ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Цель исследования: используя метод ультразвукового ангиосканирования, провести анализ возможного влияния наличия и тяжести поражения клапанов поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть остеоартроза (ОА) коленных суставов.

Дизайн: одномоментное исследование по типу «случай — контроль».

Материалы и методы. В исследование вошли 62 женщины 40–60 лет с ОА коленных суставов. Всем участницам проведено клиническое обследование суставов и вен нижних конечностей, выполнена рентгенография коленных суставов с оценкой по I. Kellgren, I. Lawrence, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей. Тяжесть ОА оценивалась по индексу M. Lequesne. Клиническая оценка патологии вен проводилась согласно международной классификации CEAP.

Результаты. Выявленные методом ультразвукового ангиосканирования поражения клапанов поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей у пациенток с ОА коленных суставов в целом не влияют на клинические проявления и тяжесть ОА, но могут ограничивать ходьбу на далекие расстояния и ассоциироваться с более ранним началом ОА коленных суставов.

Заключение. Необходимы проспективные исследования для более углубленного изучения ассоциации патологии вен нижних конечностей и ОА коленных суставов. Ассоциация между ними существует, однако влияние патологии вен на клинические проявления патологии суставов нам подтвердить не удалось.

Ключевые слова: остеоартроз, варикозная болезнь, ультразвуковое ангиосканирование.



Ultrasound Angiography of Lower-limb Veins in Patients with Osteoarthritis of the Knee

E. V. Zubareva¹, O. M. Lesnyak^{2,3}, M. G. Goncharova⁴, A. G. Zakroeva⁵, D. M. Maksimov⁵

¹ City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg

² I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

³ Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

⁴ European Medical Center UMMC-Health, Yekaterinburg

⁵ Ural State Medical University, Yekaterinburg

Study Objective: To use ultrasound angiography for analyzing the potential impact of valve disease in the superficial and perforating veins of the lower limbs, and of its severity, on the clinical signs and severity of osteoarthritis (OA) of the knee.

Study Design: This was a cross-sectional case-control study.

Materials and Methods: Sixty-two women with OA of the knee, aged 40 to 60, were studied. All participants underwent clinical assessment of their joints and lower-limb veins, knee X-ray, and ultrasound angiography of the lower-limb veins. The radiographs were evaluated using the Kellgren-Lawrence scale. Severity of OA was assessed by the Lequesne index. Clinical assessment of venous disease was done in accordance with the international CEAP classification.

Study Results: Valve abnormalities detected in patients with OA of the knee by ultrasound angiography of the superficial and perforating veins of the lower limbs do not generally influence the clinical signs or severity of OA, but may limit long-distance walking or be associated with earlier onset of OA of the knee.

Conclusion: Prospective studies are required for a more detailed investigation of associations between lower-limb venous disease and OA of the knee. There is an association between them, but our study did not reveal any impact of venous disease on the clinical signs of joint damage.

Keywords: osteoarthritis, varicosity, ultrasound angiography.

Остеоартроз (ОА) коленных суставов и варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) — широко распространенные в популяции заболевания [1–4], которые часто наблюдаются одновременно у одного пациента [5, 6]. Поскольку оба заболевания проявляются болевым синдромом в нижних конечностях

Гончарова Мария Гаясовна — врач функциональной и ультразвуковой диагностики ООО «Европейский медицинский центр «УГМК — Здоровье». 620144 г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113. E-mail: goncharovamg@ugmk-clinic.ru

Закроева Алла Геннадьевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой профилактической и семейной медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: zakroeva.alla@mail.ru

Зубарева Елена Викторовна — врач-ревматолог МАУЗ «ГКБ № 40». 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189. E-mail: zubareva.elena@mail.ru

(Окончание на с. 33.)

и функциональными нарушениями, логично предположить, что их сочетание у одного больного может сопровождаться более тяжелой клинической картиной. Более того, существуют обоснованные предположения, что нарушения венозного оттока могут играть патогенетическую роль в развитии ОА коленных суставов [7].

Ранее уже высказывалось мнение о возможном влиянии патологии вен на течение и тяжесть ОА коленных суставов, однако при этом приводились довольно противоречивые данные. Так, в исследовании И. Г. Салихова и соавт. [8] показано, что ОА (олигоартроз или полиартроз) в комбинации с патологией периферических вен нижних конечностей (ВБНК или посттромбофлебитическим синдромом) проявляется более интенсивным болевым синдромом в суставах в покое и при движении, более частыми синовитами коленных суставов и снижением функциональной активности по сравнению с пациентами с ОА без патологии вен. Другим авторам удалось установить ассоциацию ВБНК только с синовитом и более интенсивной болью в суставах в вечернее и ночное время, тогда как функция суставов не была хуже у пациентов с ВБНК [9]. Ранее нами также было проведено сравнительное исследование клинических проявлений гонартроза в зависимости от наличия у пациента ВБНК, однако никаких значимых клинических ассоциаций найти не удалось [10].

Мы предположили, что различия в результатах представленных исследований могут быть обусловлены использованием разных классификационных подходов и методов диагностики патологии вен (клинических и инструментальных), а на тяжесть ОА влияет не столько факт наличия ВБНК, сколько тяжесть поражения вен. Это и определило **цель данного исследования:** с использованием ультразвукового ангиосканирования провести анализ возможного влияния наличия и тяжести поражения клапанов поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть ОА коленных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре профилактической и семейной медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (УГМУ) Минздрава России, на базе Городского ревматологического центра Городской клинической больницы № 40 и Европейского медицинского центра «УГМК — Здоровье» г. Екатеринбурга с октября 2010 г. по май 2012 г. Проведение исследования одобрено комитетом по этике УГМУ. В него вошли 62 женщины с ОА коленных суставов. Перед включением в исследование все пациентки подписали информированное согласие.

Критерии включения:

- женский пол;
- возраст 40–60 лет;
- наличие ОА коленных суставов в соответствии с клиническими, лабораторными и рентгенологическими критериями Американской ревматологической ассоциации 1986 г. [11].

Критерии исключения:

- указания на перенесенные тяжелые травмы нижних конечностей;
- наличие в анамнезе операций на суставах нижних конечностей;
- перенесенные ранее воспалительные заболевания суставов;
- клинические признаки ОА тазобедренных суставов;
- заболевания позвоночника, сопровождающиеся признаками радикулопатии;
- нейропатическая боль в нижних конечностях;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе или по данным ангиосканирования;
- врожденные аномалии вен нижних конечностей по данным ангиосканирования.

Таким образом, группа была сформирована из женщин с типичным ОА коленных суставов, при этом из исследования исключались пациентки с возможным вторичным ОА коленных суставов, а также женщины, имеющие заболевания, которые могли бы затруднить оценку клинических проявлений ОА коленных суставов и ВБНК.

Всем участницам было проведено клиническое и физикальное обследование с акцентом на опорно-двигательный аппарат и вены нижних конечностей (оценка суставных и венозных жалоб, объективный осмотр коленных суставов и вен нижних конечностей), выполнена рентгенография коленных суставов в двух проекциях с оценкой по I. Kellgren, I. Lawrence (1957). Тяжесть ОА определяли по индексу M. Lequesne [12]. Клиническая оценка патологии вен осуществлялась согласно международной классификации CEAP [13].

С целью детального изучения состояния вен нижних конечностей было выполнено их ультразвуковое ангиосканирование на аппарате Philips iU 22, измерение диаметров вен производилось в В-режиме, определение рефлюксов — в режиме импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования.

Обследование проводилось по стандартной методике в положении лежа и стоя с использованием функциональных проб (проб Вальсальвы, компрессионных проб). Определяли проходимость глубоких вен, наличие несостоятельности клапанов всех перфорантных вен нижних конечностей, поверхностных вен — большой (БПВ) и малой (МПВ) подкожных вен, а также степень рефлюксов на БПВ и МПВ. Степень рефлюксов оценивали с использованием классификации T. Zontsich и M. M. Baldt (2003), которая выделяет 4 степени несостоятельности клапанов на БПВ: 1-я степень — рефлюкс регистрируется только в проксимальных отделах бедра, 2-я степень — рефлюкс регистрируется до дистальных отделов бедра, 3-я степень — рефлюкс распространяется до проксимальных отделов голени, 4-я степень — рефлюкс регистрируется на всем протяжении БПВ; а также 3 степени несостоятельности клапанов на МПВ: 1-я степень — рефлюкс только в пределах одного клапана МПВ, 2-я степень — рефлюкс до середины голени, 3-я степень — рефлюкс на всем протяжении МПВ [14].

Перфорантные вены исследовали только на наличие несостоятельности клапанов без оценки степени несостоятельности

Лесняк Ольга Михайловна — профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; руководитель клиничко-диагностического центра профилактики остеопороза СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; д. м. н., профессор. 190068, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, д. 30. E-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru
Максимов Дмитрий Михайлович — к. м. н., доцент кафедры профилактической и семейной медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: akkem777@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 32.)

ности. При этом для упрощения анализа вся группа перфорантных вен одной конечности оценивалась как одна перфорантная вена. Таким образом, нами были обследованы 6 вен.

При выявлении несостоятельности клапанов на 4 и более из 6 анализируемых вен данные трактовались как генерализованное поражение вен. При обнаружении одного из следующих признаков: а) рефлюксы 4-й (максимальной) степени на БПВ на обеих ногах, б) рефлюксы 3-й (максимальной) степени на МПВ на обеих ногах или в) рефлюкс 4-й степени на БПВ на одной ноге и рефлюкс 3-й степени на МПВ на одной ноге — ультразвуковые изменения трактовались как тяжелое поражение вен.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Количественные признаки при условии нормального распределения сравнивали с использованием теста Стьюдента, количественные ненормально распределенные признаки — с помощью теста Манна — Уитни, качественные бинарные переменные — с помощью 2-стороннего точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика участниц приведена в *таблице 1*.

Группа преимущественно состояла из пациенток с ожирением, большинство находились в постменопаузе. Индекс

M. Lequesne в обследуемой группе составил 11 баллов, что соответствует значительно выраженному ОА. Клинически наличие варикозно-расширенных вен нижних конечностей было определено у 40,3%, а признаки хронической венозной недостаточности (ХВН) — у 27,4% пациенток. По данным анамнеза, дебют ВБНК (женщина самостоятельно заметила варикозно-расширенные вены нижних конечностей или они были выявлены врачом) отмечался в среднем на 18 лет раньше, чем ОА коленных суставов.

Ультразвуковое ангиосканирование не выявило патологию вен нижних конечностей только у 8 пациенток с гонартрозом. Сравнительный анализ клинических и демографических данных в зависимости от наличия или отсутствия патологии вен не продемонстрировал никаких значимых различий: группы не отличались по возрасту, ИМТ, возрасту дебюта ОА, частоте обострений (усиление болей, скованности, появление синовита, ограничение функции коленных суставов), по индексу M. Lequesne, а также при осмотре — по таким клиническим проявлениям ОА, как крепитация, скованность, нестабильность в коленных суставах, бурсит, синовит, болезненность при пальпации суставной щели, а также вальгусная/варусная деформация коленных суставов.

Генерализованное поражение вен нижних конечностей (несостоятельность клапанов различной степени на 4

Таблица 1

Характеристика группы пациенток с остеоартрозом коленных суставов

Параметры	Значения
Возраст, годы	53,3 ± 4,8
Индекс массы тела, кг/м ²	33,8 ± 6,9
Количество женщин с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²), n (%)	44 (71,0)
Количество женщин в постменопаузальном периоде, n (%)	51 (82,3)
Возраст начала остеоартроза коленных суставов, годы	51,9 ± 4,9
Число обострений остеоартроза в год	6,5 ± 4,9
Средний индекс M. Lequesne (Me, интерквартильный интервал), баллы	11 (9; 16)
Возраст появления симптомов варикозной болезни нижних конечностей, годы	33,5 ± 7,6
<i>Клинические признаки поражения вен нижних конечностей по классификации CEAP, n (%)</i>	
Отсутствие изменений вен (класс C0)	14 (22,6)
Телеангиэктазии или ретикулярные извитые подкожные вены (класс C1)	23 (37,1)
Варикозно-расширенные подкожные вены диаметром более 3 мм (класс C2)	25 (40,3)
Венозный отек (класс C3)	13 (21,0)
Трофические изменения кожи и подкожной клетчатки (класс C4)	4 (6,4)
Зажившая венозная язва (класс C5)	0
Открытая венозная язва (класс C6)	0
Признаки хронической венозной недостаточности	17 (27,4)
<i>Результаты ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей, n (%)</i>	
Патологии вен нижних конечностей нет	8 (12,9)
Несостоятельность клапанов большой подкожной вены на обеих ногах	45 (72,6)
Несостоятельность клапанов малой подкожной вены на обеих ногах	28 (45,2)
Несостоятельность клапанов перфорантных вен на обеих ногах	21 (33,9)
Несостоятельность клапанов 4 и более из 6 обследованных вен (генерализованное поражение)	33 (53,2)
Рефлюксы 4-й степени на большой подкожной вене на обеих ногах, или рефлюксы 3-й степени на малой подкожной вене на обеих ногах, или рефлюкс 4-й степени на большой подкожной вене на одной ноге в сочетании с рефлюксом 3-й степени на малой подкожной вене на одной ноге (выраженная несостоятельность клапанов вен)	25 (40,3)

и более из 6 обследованных вен) выявлено у 53,2% пациенток (см. табл. 1). Они также не отличались по клиническим проявлениям и тяжести ОА от остальных участниц. Единственным отличием было то, что в группе с генерализованным поражением вен ИМТ был выше, чем у женщин с менее распространенным поражением вен или его отсутствием ($36,2 \pm 6,9$ кг/м² против $31,1 \pm 5,9$ кг/м²; $p = 0,003$).

Тяжелое поражение БПВ и МПВ хотя бы на одной ноге (рефлюксы на всем протяжении вены) имели 25 человек. По сравнению с группой из 20 пациенток без поражения вен или рефлюксами минимальной (1-й) степени на поверхностных венах у них был более высокий ИМТ ($37,3 \pm 7,2$ кг/м² против $31,3 \pm 6,7$ кг/м², $p = 0,007$), чаще наблюдалось ожирение (21 (84,0%) против 11 (55,0%), $p = 0,048$), и они были моложе ($52,30 \pm 5,2$ года против $55,6 \pm 4,3$ года, $p = 0,03$). Ассоциации тяжелого поражения вен с клиническими проявлениями ОА не было.

Одновременно и генерализованное, и тяжелое поражение вен нижних конечностей наблюдалось у 21 пациентки (основная группа), у 41 при ангиосканировании изменения вен были малыми или отсутствовали (контрольная группа) (табл. 2). Группы не отличались по возрасту, ИМТ, по количеству участниц с ожирением, хотя отмечалась тенденция к более молодому возрасту и более высокому ИМТ в основной группе.

Клинически варикозно-расширенные вены нижних конечностей чаще имели пациентки основной группы (71% против 24%, $p = 0,0008$), по проявлениям ХВН различий не было (38% против 22%, $p = 0,2$). При сравнении жалоб, типичных

для ОА (скованность, хруст или крепитация, нестабильность в суставах), объективных проявлений ОА (пролиферативные изменения, крепитация при пассивных движениях, болезненность суставной щели, бурситы, синовит, киста Бейкера), частоты обострений ОА в год, рентгенологической стадии значимые различия между группами не получены. Тяжесть ОА с оценкой по общему индексу М. Lequesne также не различалась. Однако при сравнении отдельных составляющих индекса М. Lequesne обнаружены различия по показателю «максимальное пройденное расстояние»: в основной группе ≥ 5 из максимально возможных 8 баллов набрали 42,9% пациенток против 17,1% в контрольной группе ($p = 0,04$). Кроме того, по данным анамнеза, ОА коленных суставов в основной группе дебютировал почти на 3 года раньше, чем в контрольной ($p = 0,033$). Возраст начала ВБНК в этой группе был на 5 лет меньше, чем в группе без значимой патологии вен, но различие это статистически незначимо.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на высокую распространенность в популяции, ОА остается заболеванием с плохо изученным патогенезом и неясной этиологией. Хотя основное внимание в последние годы обращается на суставной хрящ, а также подлежащую субхондральную кость, интерес к возможной роли сосудистых нарушений, в том числе венозных, в развитии ОА не угасает на протяжении последних десятилетий [15]. Субхондральная кость является богато васкуляризированной тканью, и микрососудистые, преимущественно венозные,

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациенток с остеоартрозом коленных суставов в сочетании с тяжелым поражением вен нижних конечностей и женщин с остеоартрозом в сочетании с незначительными изменениями вен или их отсутствием

Параметры	Тяжелые поражения вен при ангиосканировании (n = 21)	Отсутствие или малые изменения вен при ангиосканировании (n = 41)	P
Возраст, годы	51,8 ± 5,1	54,0 ± 4,5	0,090
Индекс массы тела, кг/м ²	34,9 ± 5,6	32,0 ± 5,7	0,060
Количество пациенток с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²), n (%)	17 (81,0)	27 (65,8)	0,250
Частота обострений суставного синдрома в год	6,0 ± 4,9	6,8 ± 5,0	0,600
Количество пациенток с 2-й рентгенологической стадией остеоартроза обоих коленных суставов, n (%)	8 (38,1)	14 (34,2)	0,800
Количество пациенток с 3-й рентгенологической стадией остеоартроза обоих коленных суставов, n (%)	2 (9,5)	1 (2,4)	0,300
Индекс М. Lequesne общий (медиана, интерквартильный интервал), баллы	11 (6; 18)	12 (8; 18)	0,500
Количество пациенток с составляющей индекса М. Lequesne «боль или дискомфорт» ≥ 5 баллов, n (%)	14 (66,7)	23 (56,1)	0,300
Количество пациенток с составляющей индекса М. Lequesne «максимальное пройденное расстояние» ≥ 5 баллов, n (%)	9 (42,9)	7 (17,1)	0,0400
Количество пациенток с составляющей индекса М. Lequesne «уровень активности в повседневной жизни» ≥ 5 баллов, n (%)	7 (33,3)	9 (21,9)	0,400
Возраст начала остеоартроза, годы	50,0 ± 5,2	52,8 ± 4,5	0,033
Возраст начала варикозной болезни, годы	30,4 ± 9,4	35,5 ± 4,4	0,130

поражения этой области известны давно [15]. Поэтому внимание исследователей к изучению сочетанной патологии вполне закономерно, ведь ОА обнаруживается у 65% пациентов с ВБНК [9], а патология вен — у 51% больных ОА [8].

Один из аспектов этой проблемы — возможное усугубление или модификация клинических проявлений ОА при наличии у пациента также признаков патологии вен нижних конечностей. В своем обзоре, посвященном влиянию нарушений венозного оттока на развитие ОА, Э. А. Щеглов и соавт. [7] отмечают связь повышения венозного давления конечности с наличием синовита, ночных суставных болей, функциональной недостаточности и других проявлений ОА. Вместе с тем работ, посвященных анализу влияния клинически манифестной ВБНК на проявления ОА, проведено мало, а результаты их не столь однозначны.

Одной из причин этого может служить выраженный полиморфизм течения и проявлений как ОА, так и патологии вен. Поэтому в отличие от предыдущих работ [8, 9] мы сформулировали жесткие критерии формирования групп с использованием общепринятых диагностических критериев, исключили пациенток с возможным вторичным ОА и состояниями, которые могли бы повлиять на клиническую картину поражения как суставов, так и вен. Поскольку ультразвуковое ангиосканирование является основным диагностическим методом при обследовании пациентов с хроническими заболеваниями вен [14], оно было проведено всем участницам по единому стандартизированному протоколу.

В отличие от других исследователей [8, 9] нам не удалось обнаружить доказательств определенного влияния патологии вен нижних конечностей, выявленной клинически [10] или при ультразвуковом ангиосканировании, на тяжесть и клиническую симптоматику ОА, за исключением статистически значимого влияния генерализованного поражения в сочетании с выраженными степенями несостоятельности клапанов вен на максимально проходимое расстояние по индексу М. Lequesne. Следует подчеркнуть, что синовиты и ночную боль, более высокую частоту которых у пациентов с поражением вен регистрировали ранее другие исследователи, являются субъективными симптомами и могут динамично меняться в течение ОА, что делает их довольно ненадежными параметрами.

В целом вопрос об ассоциации ОА и патологии вен остается открытым, необходимы более крупные группы и

проспективное наблюдение. Вместе с тем связь ОА коленных суставов с поражением сосудов нижних конечностей может быть более глубокой, чем простое влияние одного заболевания на проявления другого. В предыдущей публикации мы показали, что у женщин с ОА коленных суставов шанс иметь варикозно-расширенные вены нижних конечностей и проявления ХВН в 2,7 раза выше, чем у женщин того же возраста без ОА (53% против 20%, $p = 0,0004$) [16]. Такое накопление сочетанной патологии можно было бы объяснить высокой частотой ожирения и при ОА коленных суставов и при патологии вен, однако многофакторный регрессионный анализ показал, что после коррекции по ИМТ различия в частоте развития варикозной болезни между группами женщин с ОА и без него оставались клинически и статистически значимыми (ОШ = 2,7; $p = 0,036$).

Дебют варикозной болезни в среднем на 15 лет предшествовал появлению симптоматики ОА [16]. Интересно, что похожие данные о том, что клиника варикозного расширения вен развивается раньше (на 3–5 лет), чем суставной синдром, были получены ранее другими исследователями [6]. В настоящем исследовании мы также подтвердили ассоциацию и генерализованного поражения вен, и выраженной несостоятельности клапанов поверхностных вен, и их комбинации с более высоким ИМТ. Таким образом, не исключается, что ВБНК и ОА коленных суставов могут иметь общие патогенетические механизмы, и возможным связующим звеном может оказаться дисплазия соединительной ткани [17]. Одной из наших находок был более ранний дебют ОА у пациенток, имевших генерализованное поражение вен в сочетании с выраженной несостоятельностью клапанов вен нижних конечностей. Однако одномоментный дизайн нашего исследования не позволяет сделать определенный вывод о влиянии патологии вен на возникновение ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы проспективные исследования для более углубленного изучения ассоциации патологии вен нижних конечностей и остеоартроза коленных суставов. Ассоциация между ними существует, однако влияние патологии вен на клинические проявления патологии суставов нам подтвердить не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галушко Е. А., Большакова Т. Ю., Виноградова И. Б., Иванова О. Н., Лесняк О. М., Меньшикова Л. В. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. *Науч.-практ. ревматология*. 2009; 1:11–17. [Galushko E. A., Bol'shakova T. Yu., Vinogradova I. B., Ivanova O. N., Lesnyak O. M., Men'shikova L. V. i dr. *Struktura revmaticheskikh zabolevaniy sredi vzroslogo naseleniya Rossii po dannym epidemiologicheskogo issledovaniya*. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2009; 1: 11–17. (in Russian)]
2. Лесняк О. М., Крохина Н. Н., Алферова О. Е., Солодовников А. Г., Закроева А. Г., Рябицева О. Ф. и др. Эпидемиологическое исследование суставных жалоб и остеоартроза среди городского и сельского населения Урала. *Науч.-практ. ревматология*. 2008; 6: 27–33. [Lesnyak O. M., Krokhina N. N., Alferova O. E., Solodovnikov A. G., Zakroeva A. G., Ryabitseva O. F. i dr. *Epidemiologicheskoe issledovanie sustavnykh zhalob i osteoartrita sredi gorodskogo i sel'skogo naseleniya Urala*. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2008; 6: 27–33. (in Russian)]
3. Данчикова А. М., Батудаева Т. И., Меньшикова Л. В. Распространенность остеоартроза крупных суставов среди жите-

- лей республики Бурятия. *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН*. 2011; 1(77): 205–8. [Danchikova A. M., Batudaeva T. I., Men'shikova L. V. *Rasprostranennost' osteoartrita krupnykh sustavov sredi zhitelei respubliki Buryatiya*. *Byull. VSNtS SO RAMN*. 2011; 1(77): 205–8. (in Russian)]
4. Золотухин И. А. Хронические заболевания вен у женщин: результаты российского скринингового исследования ДЕВА. *Consilium Medicum. Приложения*. 2008; 8: 128–31. [Zolotukhin I. A. *Khronicheskie zabolevaniya ven u zhenshchin: rezul'taty rossiiskogo skringingovogo issledovaniya DEVA*. *Consilium Medicum. Prilozheniya*. 2008; 8: 128–31. (in Russian)]
5. Насонова В. А. Остеоартроз — проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2009; 2: 5–7. [Nasonova V. A. *Osteoartrit — problema polimorbidnosti*. *Consilium Medicum*. 2009; 2: 5–7. (in Russian)]
6. Щеглов Э. А. Эпидемиология остеоартроза и варикозной болезни нижних конечностей в Республике Карелия. *Изв. высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2013; 2(26): 132–9. [Shcheglov E. A. *Epidemiologiya osteoartrita i varikoznoi bolezni nizhnikh konechnostei v Respublike Kareliya*. *Izv. Vysshikh uchebnykh zavedenii*.

- Povolzhskii region. Meditsinskie nauki. 2013; 2(26): 132–9. (in Russian)]
7. Щеглов Э. А., Везикова Н. Н., Дуданов И. П., Алонцева Н. Н., Балашов А. Т. Роль нарушений венозного оттока в развитии остеоартроза коленных суставов (обзор литературы). Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2013; 4: 44–9. [Shcheglov E. A., Vezikova N. N., Dudanov I. P., Alontseva N. N., Balashov A. T. Rol' narushenii venoznogo ottoka v razvitii osteoartrita kolennykh sustavov (obzor literatury). Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013; 4: 44–9. (in Russian)]
 8. Салихов И. Г., Лапшина С. А., Мясоутова Л. И., Кириллова Э. Р., Мухина Р. Г. Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей: особенности сочетанной патологии. Терапевт. архив. 2010; 5: 58–60. [Salikhov I. G., Lapshina S. A., Myasoutova L. I., Kirillova E. R., Mukhina R. G. Osteoartrit i zabolevaniya perifericheskikh ven nizhnikh konechnostei: osobennosti sochetannoi patologii. Terapevt. arkhiv. 2010; 5: 58–60. (in Russian)]
 9. Щеглов Э. А., Везикова Н. Н. Особенности клинической картины у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и сочетанным поражением вен нижних конечностей. Соврем. пробл. науки и образования. 2012; 1. <https://science-education.ru/issue> (дата обращения — 15.02.2018) [Shcheglov E. A., Vezikova N. N. Osobennosti klinicheskoi kartiny u patsientov s osteoartritom kolennykh sustavov i sochetannym porazheniem ven nizhnikh konechnostei. Sovrem. probl. Nauki i obrazovaniya. 2012; 1. <https://science-education.ru/issue> (data obrashcheniya — 15.02.2018) (in Russian)]
 10. Зубарева Е. В., Лесняк О. М. Влияет ли варикозная болезнь нижних конечностей на проявления остеоартроза коленных суставов? Лечащий врач. 2016; 12: 64–7. [Zubareva E. V., Lesnyak O. M. Vliyaet li varikoznaya bolezni' nizhnikh konechnostei na proyavleniya osteoartrita kolennykh sustavov? Lechashchii vrach. 2016; 12: 64–7. (in Russian)]
 11. Altman R., Asch E., Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum. 1986; 29(8): 1039–49.
 12. Lequesne M. G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J. Rheumatol. 1997; 24(4): 779–81.
 13. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2013; 2: 8–17. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskikh zabolevanii ven. Flebologiya. 2013; 2: 8–17. (in Russian)]
 14. Куликов В. П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: руководство для врачей. М.: СТРОМ; 2007: 425–6. [Kulikov V. P. Ul'trazvukovaya diagnostika sosudistykh zabolevanii: rukovodstvo dlya vrachei. M.: STROM; 2007: 425–6. (in Russian)]
 15. Conaghan P. G., Vanharanta H., Dieppe P. A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? Ann. Rheum. Dis. 2005; 64(11): 1539–41.
 16. Лесняк О. М., Зубарева Е. В., Гончарова М. Г., Максимов Д. М. Патология вен нижних конечностей при первичном остеоартрозе коленных суставов. Терапевт. архив. 2017; 89(5): 53–9. [Lesnyak O. M., Zubareva E. V., Goncharova M. G., Maksimov D. M. Patologiya ven nizhnikh konechnostei pri pervichnom osteoartrite kolennykh sustavov. Terapevt. arkhiv. 2017; 89(5): 53–9. (in Russian)]
 17. Тюрин А. В., Давлетшин Р. А. К вопросам патогенеза остеоартроза и дисплазии соединительной ткани. Мед. вестн. Башкортостана. 2013; 8(4): 80–3. [Tyurin A. V., Davletshin R. A. K voprosam patogeneza osteoartrita i displazii soedinitel'noi tkani. Med. vestn. Bashkortostana. 2013; 8(4): 80–3. (in Russian)] 

Библиографическая ссылка:

Зубарева Е. В., Лесняк О. М., Гончарова М. Г., Закроева А. Г., Максимов Д. М. Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей при остеоартрозе коленных суставов // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 32–37.

Citation format for this article:

Zubareva E. V., Lesnyak O. M., Goncharova M. G., Zakroeva A. G., Maksimov D. M. Ultrasound Angiography of Lower-limb Veins in Patients with Osteoarthritis of the Knee. Doctor.Ru. 2018; 4(148): 32–37.



Влияние внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты на восстановление функции коленного сустава после остеосинтеза переломов наружного мыщелка большеберцовой кости

К. С. Казанин^{1, 2}, Е. И. Ардашева¹, В. И. Рудаев^{1, 3}

¹ Кемеровский государственный медицинский университет

² Областная клиническая больница скорой медицинской помощи имени М. А. Подгорбунского, г. Кемерово

³ Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области, г. Кемерово

Цель исследования: оценить влияние внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты на восстановление функции коленного сустава после остеосинтеза переломов наружного мыщелка большеберцовой кости.

Дизайн: открытое рандомизированное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 47 пациентов с импрессионными и импрессионно-раскалывающими переломами наружного мыщелка большеберцовой кости. Всем участникам выполнялись рентгенографическое исследование, пункция коленного сустава с эвакуацией крови, иммобилизация задней гипсовой лонгетой, мультиспиральная компьютерная томография коленного сустава. В срок от 1 до 5 суток после травмы им был проведен остеосинтез перелома L-образной пластиной с угловой стабильностью. Через 4 недели после операции пациенты были рандомизированы с использованием таблицы случайных чисел на две группы. В контрольной группе (n = 21) продолжалось стандартное лечение, включавшее прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аппликации противовоспалительных мазей, лечебную физкультуру, физиолечение. В основной группе (n = 26) добавлялось внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты Интраджект.

Результаты. Все участники 6 раз посещали врача (1 раз в неделю начиная с начала 5-й недели после операции). Увеличение объема сгибания наблюдалось в обеих группах уже на втором визите, с третьего визита (6 недель от момента операции) отмечалась более выраженная динамика в основной группе: сгибание увеличилось на 16° против 6° в контрольной (p > 0,05). На последнем визите сгибание в коленном суставе выросло по сравнению с первым в среднем на 46° в основной группе и только на 26° в контрольной (p < 0,05). Начиная с третьего визита (6-я неделя) в основной группе отмечалась также тенденция к более быстрому увеличению объема разгибания. Интенсивность боли прогнозируемо снижалась в обеих группах, однако в основной группе это происходило на 1–2 недели раньше, чем в контрольной, и более выражено. Болевой синдром в основной группе был значимо меньше до восьмого посещения, и только на девятом разница в интенсивности боли перестала быть статистически значимой (p = 0,16). Дозы потребляемых НПВП в основной группе в среднем снизились на 40% уже на третьем визите (после второй инъекции Интраджекта), а концу исследования НПВП требовались только 3 (11,5%) пациентам. В контрольной группе на третьем визите дозы НПВП в среднем уменьшились на 25%, а к концу исследования необходимость их потребления сохранялась у 7 (33,3%) человек.

Заключение. Введение препарата гиалуроновой кислоты в послеоперационном периоде позволяет уменьшить болевой синдром и дозы НПВП, ускорить восстановление функции коленного сустава.

Ключевые слова: проксимальный метафиз большеберцовой кости, переломы, остеосинтез, гиалуроновая кислота, Интраджект.



The Effects of Intra-articular Hyaluronic Acid on Restoration of Knee Function after Osteosynthesis for Lateral Tibial Plateau Fracture

К. С. Kazanin^{1, 2}, Е. И. Ardasheva¹, В. И. Rudaev^{1, 3}

¹ Kemerovo State Medical University

² M. A. Podgorbunsky Regional Clinical Urgent Care Hospital, Kemerovo

³ Public Health Department of Kemerovo Region, Kemerovo

Study Objective: To assess the effects of intra-articular hyaluronic acid on the restoration of knee function after osteosynthesis for lateral tibial plateau fracture.

Study Design: This was an open-label randomized prospective study.

Materials and Methods: Forty-seven patients with central-depression (type III) or split-depression (type II) fractures of the lateral tibial plateau took part in the study. All patients underwent X-ray, arthrocentesis of the knee joint with blood aspiration, plaster immobilization with posterior splint, and multi-slice spiral computed tomography of the knee. Osteosynthesis was done at one to five days after the trauma using an L-shaped angular-stable plate.

Ардашева Елена Игоревна — к. м. н., ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650056; г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: kemsma@kemsma.ru

Казанин Константин Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; врач травматолог-ортопед ГАУЗ КО «ОКБ СМП им. М. А. Подгорбунского». 650056; г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: kemsma@kemsma.ru

Рудаев Владимир Иванович — к. м. н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; главный областной специалист травматолог-ортопед ДОЗН КО. 650056; г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: gs-travma@kuzdrav.ru

Four weeks after surgery, the patients were randomized into two groups using a random number table. In the control group ($n = 21$), patients continued conventional treatment, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), application of anti-inflammatory ointments, exercise therapy, and physical therapy. In the main group ($n = 26$), patients additionally received intra-articular hyaluronic acid (Intraject). **Study Results:** All study participants completed six doctor's visits (once a week starting at the beginning of week 5 after surgery). An improvement in flexion range was already seen at the second visit. Starting with the third visit (week 6 after surgery), positive changes were more significant in the main group: Flexion range increased by 16° (vs. 6° in the control group, $p > 0.05$). At the last visit, the average increase in knee flexion range was 46° in the main group and only 26° in the control group ($p < 0.05$), as compared to the first visit. Starting with the third visit (week 6), there was also a trend toward more rapid increase in extension range in the main group.

Pain intensity was reduced in both groups, which was an expected result; in the main group, however, this effect was reached one to two weeks earlier and was more significant than in the control group. This difference in pain intensity between the groups was statistically significant until visit 8, and only at visit 9 this statistical significance disappeared ($p = 0.16$). In the main group, NSAID doses had been reduced 40%, on average, already by the third visit (after the second injection of Intraject); and by the end of the study only three patients (11.5%) required these medications. In the control group, NSAID doses had been reduced 25%, on average, by the third visit; by the end of the study, seven patients (33.3%) still required these medications.

Conclusion: Hyaluronic acid injections in the postoperative period alleviate pain, allow reduction of NSAID doses, and promote the restoration of knee function.

Keywords: proximal tibial metaphysis, fractures, osteosynthesis, hyaluronic acid, Intraject.

Переломы проксимального отдела большеберцовой кости составляют до 40–45% от всех внутрисуставных переломов конечностей, наиболее часто встречаются у лиц молодого возраста, сопровождаются высокой частотой вторичных угловых деформаций нижних конечностей и развитием посттравматического деформирующего гонартроза [1]. Внутрисуставные импрессионные переломы проксимального метафиза большеберцовой кости относятся к тяжелым повреждениям опорно-двигательного аппарата из-за отрицательного прогноза восстановления функции коленного сустава [2, 3].

В структуре скелетной травмы переломы мыщелков составляют 5%, их доля среди всех внутрисуставных переломов костей нижних конечностей достигает 6–10% [4, 5].

Наиболее детальная классификация внутрисуставных переломов мыщелков большеберцовой кости — Association for Osteosynthesis/Association for the Study of Internal Fixation (AO/ASIF) [6]. Данная классификация является международной, общепризнанной, учитывающей как тяжесть повреждения, так и прогноз. Ее использование дает возможность объективно оценить характер переломов мыщелков большеберцовой кости и определить тактику лечения, прогнозировать исход травмы.

Такие осложнения посттравматического периода, как деформирующий артроз, контрактуры, нестабильность коленного сустава, встречаются в 5,8–28% случаев [4].

Таким образом, результаты лечения социально значимой группы пациентов далеко не всегда позволяют в ранний срок и без последствий вернуть пациента к труду и прежнему образу жизни, а следовательно, поиск новых и оптимизация имеющихся в арсенале врача способов лечения переломов мыщелков большеберцовой кости продолжаются.

Одним из перспективных методов улучшения результатов лечения внутрисуставных переломов является введение препаратов гиалуроновой кислоты.

В настоящее время время доказано, что гиалуроновая кислота оказывает противовоспалительное действие, уменьшая или купируя болевой синдром. Противовоспалительный потенциал гиалуроновой кислоты реализуется через снижение уровней простагландинов, прежде всего простагландина E₂, ослабление экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , подавление синтеза металлопротеиназ с одновременным стимулированием синтеза тканевых ингибиторов эндопептидаз. Кроме того, гиалуронан снижает образование оксида азота, подавляет экспрессию цитокина Regulated on Activation Normal T-Expressed and Secreted [7].

Гиалуроновая кислота принимает участие в регенерации эпителия, предотвращает образование грануляций, спаек, рубцов, нормализует кровообращение, обеспечивает смазочный эффект, уменьшает отечность и ударную нагрузку.

Введение в пораженный сустав экзогенной гиалуроновой кислоты может способствовать повышению синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты [8].

К числу отечественных препаратов гиалуроновой кислоты относится Интраджект, который производится путем бактериальной ферментации в соответствии со стандартами качества Medical Devices Directive, International Organization for Standardization and Good Manufacturing Practice, не содержит животные белки, что обеспечивает низкую вероятность аллергических реакций [9].

С целью оценки эффективности препарата гиалуроновой кислоты Интраджект нами проведено прямое проспективное исследование функциональных результатов при переломах наружного мыщелка большеберцовой кости.

Цель исследования: оценить влияние внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты на восстановление функции коленного сустава после остеосинтеза переломов наружного мыщелка большеберцовой кости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения влияния препарата гиалуроновой кислоты нами были отобраны 47 пациентов, прооперированных в травматологическом отделении Областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского г. Кемерово (руководитель — к. м. н. Иванов А. В.) в период с 2014 по 2016 год, с импрессионными и импрессионно-раскалывающими переломами наружного мыщелка большеберцовой кости (по классификации AO/ASIF типы переломов 41B2.1, 41B2.2, 41B3.1) (рис. 1).

Во всех случаях механизм не был высокоэнергетическим: большие в различных ситуациях подворачивали голень. Всем участникам при поступлении выполнялись рентгенографическое исследование, пункция коленного сустава с эвакуацией крови, иммобилизация задней гипсовой лонгетой, их госпитализировали в травматологическое отделение. На следующий день делали мультиспиральную КТ коленного сустава, которая подтверждала импрессионный характер перелома наружного мыщелка (рис. 2–4).

Оперативное вмешательство выполнялось в срок от 1 до 5 суток после травмы, в среднем на вторые сутки после поступления. Использовался передне-наружный доступ, проводилась репозиция суставных фрагментов мыщелка,

образовавшийся дефект заполнялся костным аутографтом из гребня подвздошной кости, после чего перелом фиксировался L-образной пластиной с угловой стабильностью.

В послеоперационном периоде назначали пункции коленного сустава для купирования гемартроза. Лечебная физкультура, направленная на увеличение объема движений в коленном суставе, началась с первых суток после операции. Внешняя иммобилизация не применялась. На вторые сутки с момента операции пациенты начинали ходить при помощи костылей с дозированной нагрузкой 10–15 кг на травмированную конечность. Швы снимали на 12–14-е сутки после операции, и больного выписывали из стационара (рис. 5–8).

Рис. 1. Классификация внутрисуставных переломов мыщелков большеберцовой кости Association for Osteosynthesis/Association for the Study of Internal Fixation (Рюди Т. П., Бакли Р. Э., Моран К. Г. ОА — Принципы лечения переломов, 2015)

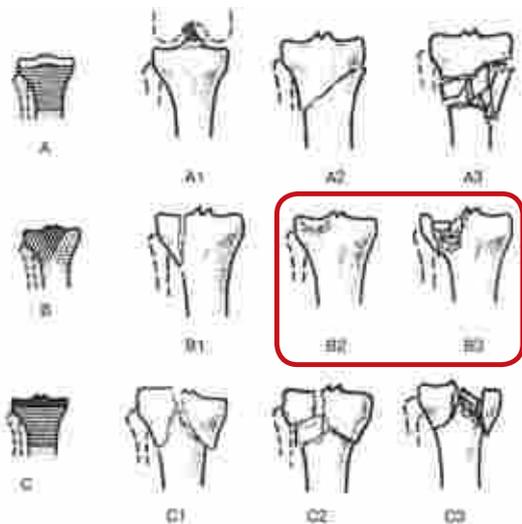


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография и рентгенография коленного сустава. Здесь и далее в статье фото авторов



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография коленного сустава: горизонтальный срез



В конце четвертой недели оценивали объем движений, болевой синдром, наличие противопоказаний к введению гиалуроновой кислоты.

Спустя четыре недели после операции пациенты были рандомизированы с использованием таблицы случайных чисел на две группы (табл. 1), статистически значимо не различавшиеся между собой.

В контрольной группе продолжалось стандартное лечение, включавшее прием НПВП, аппликации противовоспалительных мазей, лечебную физкультуру, физиолечение. В основной группе добавлялось внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты Интраджект. Введение осуществлялось путем пункции коленного сустава

Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография коленного сустава: сагиттальный срез



Рис. 5. Рентгенограмма коленного сустава в прямой проекции



Рис. 6. Рентгенограмма коленного сустава в боковой проекции



по наружной его поверхности в область верхнего заворота. Всего сделали 5 инъекций: первую через 4 недели после оперативного вмешательства, последующие четыре с интервалом в одну неделю.

Все участники 6 раз посещали врача (1 раз в неделю начиная с начала 5-й недели после операции). На каждом визите у всех пациентов оценивали объем движений (за норму принят объем движений от 180° до 40°), болевой синдром по ВАШ, дозы принимаемых НПВП.

Контрольная рентгенография проводилась на следующие сутки после оперативного вмешательства, затем через 8 недель с момента операции.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 6.0. Статистическая значимость при сравнении результатов групп рассчитывалась с использованием t-критерия Стьюдента после проверки на нормальность

Рис. 7. Рентгенограмма коленного сустава после остеосинтеза в прямой проекции



Рис. 8. Рентгенограмма коленного сустава после остеосинтеза в боковой проекции



Таблица 1

Характеристика участников исследования

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Количество, n (%)	26 (55,3)	21 (44,7)
Пол, n (%):		
• мужчины	6 (23,0)	3 (14,3)
• женщины	20 (77,0)	18 (85,7)
Возраст, годы	45 ± 10	47 ± 12

распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным рентгенографии, спустя 8 недель от момента операции консолидация наступила во всех случаях. Значимых различий по потере репозиции, ширине суставной щели в основной и контрольной группах не было.

На первом визите сгибание в коленном суставе составило $82 \pm 5^\circ$ в основной группе и $78 \pm 7^\circ$ в контрольной ($p > 0,05$) (табл. 2). Увеличение объема сгибания наблюдалось в обеих группах уже на втором визите, с третьего визита (6 недель от момента операции) отмечалась более выраженная динамика в основной группе: сгибание увеличилось на 16° против 6° в контрольной ($p > 0,05$). На последнем визите сгибание в коленном суставе выросло по сравнению с первым в среднем на 46° в основной группе и только на 26° в контрольной ($p < 0,05$).

Разгибание на первом визите в основной группе в среднем составило 161° , в контрольной группе — 162° . Начиная с третьего визита (6-я неделя) в основной группе отмечалась тенденция к более быстрому увеличению разгибания.

Вторая задача исследования — оценить динамику болевого синдрома. Интенсивность боли прогнозируемо снижалась в обеих группах, однако в основной группе это происходило на 1–2 недели раньше, чем в контрольной, и более выражено (табл. 3). Болевой синдром в основной группе был значимо меньше до восьмого посещения, и только

Таблица 2

Объем движений в оперированном суставе, градусы

Срок, недели	Основная группа		Контрольная группа	
	разгибание	сгибание	разгибание	сгибание
4	161 ± 7	82 ± 5	162 ± 9	78 ± 7
5	172 ± 9	78 ± 7	165 ± 9	74 ± 6
6	175 ± 9	66 ± 6	165 ± 7	72 ± 9
7	178 ± 5	52 ± 9	165 ± 7	66 ± 8
8	179 ± 5	42 ± 9	169 ± 5	58 ± 7
9	180 ± 3	$36 \pm 10^*$	175 ± 6	52 ± 9

* Отличие от контрольной группы статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 3

Оценка боли у участников исследования по визуальной аналоговой шкале, баллы

Срок, недели	Основная группа	Контрольная группа
4	6 ± 1	5 ± 1
5	5 ± 1	5 ± 1
6	$4 \pm 1^*$	5 ± 1
7	$3 \pm 1^*$	4 ± 1
8	$1 \pm 1^*$	3 ± 1
9	1 ± 1	2 ± 1

* Отличие от контрольной группы статистически значимо ($p < 0,05$).

на девятом разнице в интенсивности боли перестала быть статистически значимой ($p = 0,16$).

Дозы потребляемых НПВП в основной группе в среднем снизились на 40% уже на третьем визите (после второй инъекции препарата гиалуроновой кислоты), а к концу исследования НПВП требовались только 3 (11,5%) пациентам. В контрольной группе на третьем визите дозы НПВП в среднем уменьшились на 25%, а к концу исследования необходимость их потребления сохранялась у 7 (33,3%) человек.

У 2 пациентов после введения препарата Интраджект на 4-й и 5-й неделе отмечалось усиление болевого синдрома в первые сутки после введения; болевой синд-

ром купировался самостоятельно к концу первых суток после введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования доказывают, что введение препарата гиалуроновой кислоты в послеоперационном периоде потенциально способствует уменьшению интенсивности болевого синдрома, доз употребляемых НПВП и ускорению восстановления двигательной функции коленного сустава у пациентов после остеосинтеза переломов наружного мыщелка большеберцовой кости.

Использование препарата Интраджект безопасно и не дает клинически значимых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кесян Г. А., Берченко Г. Н., Уразгильдеев Р. З., Арсеньев И. Г., Карапетян Г. С. Оскольчатые внутрисуставные переломы проксимального отдела большеберцовой кости. В кн.: Лечение, профилактика гонартроза: Травма 2017. Мультидисциплинарный подход: сборник тезисов Международной конференции. Москва, 3–4 ноября 2017 г. Воронеж; 2017: 60. [Kesjan G. A., Berchenko G. N., Urazgil'deev R. Z., Arsen'ev I. G., Karapetjan G. S. Oskol'chatye vnutrisustavnye perelomy proksimal'nogo otdela bol'shebertsovoj kosti. V kn.: Lechenie, profilaktika gonartroza: Trava 2017. Mul'tidistsiplinarnyj podhod: sbornik tezisov Mezhdunarodnoj konferentsii. Moskva, 3–4 nojabrja 2017 g. Voronezh; 2017: 60. (in Russian)]
2. Гилев М. В., Волокитина Е. А., Антониади Ю. В., Черницин Д. Н. Новые подходы к лечению внутрисуставных переломов проксимального отдела большеберцовой кости. Урал. мед. журн. 2012; 6: 121. [Gilev M. V., Volokitina E. A., Antoniadu Ju. V., Chernitsin D. N. Noveye podhody k lecheniju vnutrisustavnyh perelomov proksimal'nogo otdela bol'shebertsovoj kosti. Ural. med. zhurn. 2012; 6: 121. (in Russian)]
3. Шаповалов В. М., Хоминец В. В., Рикун О. В., Гладков Р. В. Хирургическое лечение переломов мыщелков большеберцовой кости. Травматология и ортопедия России. 2011; 59: 53–60. [Sharovalov V. M., Hominets V. V., Rikun O. V., Gladkov R. V. Hirurgicheskoe lechenie perelomov myschelkov bol'shebertsovoj kosti. Travmatologija i ortopedija Rossii. 2011; 59: 53–60. (in Russian)]
4. Гилев М. В. Хирургическое лечение внутрисуставных переломов проксимального отдела большеберцовой кости. Гении ортопедии. 2014; 1: 75–81. [Gilev M. V. Hirurgicheskoe lechenie vnutrisustavnyh perelomov proksimal'nogo otdela bol'shebertsovoj kosti. Genii ortopedii. 2014; 1: 75–81. (in Russian)]
5. Dodd A., Oddone P. E., Korley R. S. The effect of three-dimensional computed tomography reconstructions on preoperative planning of tibial plateau fractures: a case-control series. BMC Musculoskelet. Disord. 2015; 16: 144.
6. Гладков Р. В. Совершенствование хирургической тактики при лечении больных с переломами мыщелков большеберцовой кости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2009. 34 с. [Gladkov R. V. Sovershenstvovanie hirurgicheskoj taktiki pri lechenii bol'nyh s perelomami myschelkov bol'shebertsovoj kosti: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.; 2009. 34 s. (in Russian)]
7. Бадюкин В. В., Михайлова Н. П. Препараты гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза: фокус на хондропрепарат Гиалрипайер. Эффективная фармакотерапия. 2016; 1(17): 18–27 [Badokin V. V., Mihajlova N. P. Preparaty gialuronovoj kisloty v terapii osteoartroza: fokus na hondropreparat Gialripajer. `Effektivnaja farmakoterapija. 2016; 1(17): 18–27. (in Russian)]
8. Страхов М. А., Скороглядов А. В. Современные тенденции использования средств, замещающих синовиальную жидкость, на основе связанной гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2013; 4: 85–91. [Strahov M. A., Skorogljadov A. V. Sovremennye tendentsii ispol'zovanija sredstv, zameschajuschih sinovial'nuju zhidkost', na osnove svjazannoj gialuronovoj kisloty v lechenii patsientov s travmami i zabolovanijami oporno-dvigatel'nogo apparata. Vestn. travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova. 2013; 4: 85–91. (in Russian)]
9. Страхов М. А., Скороглядов А. В., Костив И. М., Чижиков Н. В., Санников Д. Э., Цукурова И. О. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локализации. Поликлиника. 2013; 2: 54–60. [Strahov M. A., Skorogljadov A. V., Kostiv I. M., Chizhikov N. V., Sannikov D. E., Tsukurova I. O. Ispol'zovanie nizkomolekulyarnykh preparatov svjazannoj gialuronovoj kisloty u sportsmenov s bolevym sindromom vnesustavnoj lokalizatsii. Poliklinika. 2013; 2: 54–60. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Казанин К. С., Ардашева Е. И., Рудаев В. И. Влияние внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты на восстановление функции коленного сустава после остеосинтеза переломов наружного мыщелка большеберцовой кости // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 38–43.

Citation format for this article:

Kazanin K. S., Ardasheva E. I., Rudaev V. I. The Effects of Intra-articular Hyaluronic Acid on Restoration of Knee Function after Osteosynthesis for Lateral Tibial Plateau Fracture. Doctor.Ru. 2018; 4(148): 38–43.



Концентрации цитокинов при бронхиальной астме у пациентов в зависимости от степени контроля заболевания

Н. А. Ильенкова, О. С. Коноплева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

Цель исследования: определить содержание медиаторов воспаления (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) при atopической бронхиальной астме (АБА) у детей с позиции контроля над течением болезни.

Дизайн: открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследование входили 110 детей с верифицированным диагнозом среднетяжелой АБА: контролируемого течения (КАБА, $n = 59$) и неконтролируемого течения (НАБА, $n = 51$). Группу контроля составляли практически здоровые дети без признаков атопии в личном и семейном анамнезе ($n = 33$). Концентрации цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) в сыворотке крови определяли путем твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. АБА — хроническое воспалительное заболевание. Даже при отсутствии клинических проявлений воспалительный процесс носит персистирующий характер, что отразилось в статистически значимом повышении концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α при АБА независимо от уровня контроля в сравнении с группой детей без признаков атопии. Изучение содержания цитокинов в группах КАБА и НАБА показало, что повышенные концентрации ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α статистически значимо чаще встречаются при неконтролируемом течении АБА.

Заключение. Показана практическая значимость определения концентраций ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови в качестве дополнительного теста, отражающего персистенцию воспаления при неконтролируемом течении АБА у детей.

Ключевые слова: атопия, бронхиальная астма, дети, цитокины, уровень контроля.



The Dependency of Cytokine Concentrations in Asthmatic Patients on the Degree of Disease Control

N. A. Ilyenkova, O. S. Konopleva

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Study Objective: To determine the levels of inflammatory mediators (IL-2, IL-4, IL-10, and TNF- α) in children with atopic asthma (AA) in terms of disease control.

Study Design: This was an open-label prospective non-randomized comparative clinical study.

Materials and Methods: One hundred and ten children with a verified diagnosis of moderate-to-severe AA were enrolled into the study: controlled (CAA, $n = 59$) and uncontrolled (UCAA, $n = 51$) cases. The control group included almost healthy children without any signs of atopic diseases in personal or family history ($n = 33$). Serum concentrations of cytokines (IL-2, IL-4, IL-10, and TNF- α) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Study Results: AA is a chronic inflammatory disease. Even in the absence of clinical manifestations, inflammation persists. In our study, it was reflected in a statistically significant increase in IL-2, IL-4, IL 10, and TNF- α concentrations in AA patients, regardless of the level of control, compared to those in children without signs of atopy. The study of cytokine levels in CAA and UCAA showed that increased concentrations of IL-4, IL-10, and TNF- α were statistically more frequently identified in uncontrollable AA.

Conclusion: This study showed practical significance of determining serum concentrations of IL-4, IL-10, and TNF- α as an additional test reflecting persistence of inflammation in children with uncontrollable AA.

Keywords: atopy, asthma, children, cytokines, level of control.

Бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний органов дыхания в детском возрасте, приводящее к ранней инвалидизации [1–3]. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза БА, многие этапы формирования и модификации течения этого заболевания в настоящее время не совсем ясны. Вероятно, отсутствие адекватной регуляции, обусловлено особенностями эндогенной регуляции, осуществляемой цитокинами — модификаторами как неспецифических воспалительных процессов, так и антигенспецифического иммунного ответа [4–7]. Отсутствие адекватного лечения БА в детском возрасте с годами приводит к прогрессированию заболевания. У взрослого человека уже отмечаются учащенные приступы удушья,

переходящие в астматический статус, появляются признаки дыхательной недостаточности, наблюдаются осложнения со стороны других систем организма.

Общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушением регуляции в иммунной системе, связанной с активацией аллергенспецифических клонов Т-лимфоцитов-хелперов, называемых Т-хелперами 2-го типа (Th2). Функциональная активность Th2 связана с секретируемыми ими цитокинами, в основном с ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 [8–10]. Цитокины Th2-лимфоцитов поддерживают биосинтез иммуноглобулина Е и некоторых других иммуноглобулинов (гуморальный иммунный ответ), а также участвуют в развитии аллергического воспаления, активируя тучные клетки и эозинофилы [11, 12].

Ильенкова Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования, заведующая педиатрическим отделением Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: ilenkova1@mail.ru

Коноплева Ольга Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: olya_tyutina@mail.ru

Безусловно, существует необходимость в дальнейшем изучении особенностей цитокинового статуса, направленном на выявление маркеров персистирующего воспаления дыхательных путей при атопической бронхиальной астме (АБА), для достижения контроля над заболеванием.

Цель исследования: определить содержание медиаторов воспаления (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) при АБА у детей с позиции контроля над течением болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе детского аллергологического отделения Красноярской краевой клинической больницы. В соответствии с поставленной целью выделены группы исследования: первая — больные среднетяжелой АБА с контролируемым течением заболевания (КАБА, $n = 59$, средний возраст — $12,5 \pm 1,60$ года), вторая — больные среднетяжелой АБА с неконтролируемым течением заболевания (НАБА, $n = 51$, средний возраст — $13,1 \pm 2,77$ года). Контрольную группу составили практически здоровые дети без признаков атопии в личном и семейном анамнезе ($n = 33$, средний возраст — $13,6 \pm 2,54$ года).

Диагноз, степень тяжести, уровень контроля над течением заболевания устанавливали в соответствии с рекомендациями, изложенными в докладе рабочей группы Global Initiative for Asthma (GINA) 2015 г. Все дети, больные АБА, на протяжении трех последних месяцев получали монотерапию или комбинированную базисную терапию в высоко-/среднетерапевтических дозах.

Концентрации цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) в сыворотке крови определяли путем твердофазного ИФА с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Уровни цитокинов анализировали с позиций перцентильных величин для каждого цитокина. Значения концентраций были разделены на ранги: «низкие» (ниже 10-го перцентиля), «ниже среднего» (10–25-й перцентили), «средние» (25–75-й перцентили), «выше среднего» (75–90-й перцентили) и «высокие» (выше 90-го перцентиля).

Для оценки диагностической значимости уровней цитокинов в сыворотке крови определяли диагностическую чувствительность (ДЧ) — долю лиц с положительным результатом анализа среди больных с изучаемым симптомокомплексом; диагностическую специфичность (ДС) — долю лиц с отрицательным результатом теста в контрольной группе; диагностическую эффективность (ДЭ) — среднее между ДЧ и ДС; прогностическую ценность положительных

результатов (ПЦПР) и прогностическую ценность отрицательных результатов (ПЦОР).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере AMD Athlon. По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2003 была сформирована база данных, на основе которой с помощью статистических пакетов прикладных программ Windows XP Professional версии 2002 (service pack 2) и Statistica 8.0 выполняли статистический анализ. Для описания количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Данные в таблицах и тексте представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей ($Me [C_{25}; C_{75}]$). При проверке статистических гипотез о существовании различий между показателями разных групп критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал увеличение концентраций цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) при АБА по сравнению с контрольной группой независимо от уровня контроля над течением заболевания (табл. 1). С целью определения предикторов неконтролируемого течения болезни был проведен сравнительный анализ концентраций цитокинов в сыворотке крови при наличии и отсутствии контроля над течением АБА (см. табл. 1).

Уровни воспалительных цитокинов в целевых и контрольной группах оценивались по медиане и интерквартильному размаху. В связи с высокой вариабельностью значений медиан в целевых группах статистически значимых различий выявить не удалось, поэтому был проведен анализ уровней цитокинов в сыворотке крови с позиций перцентильных величин для каждого цитокина (табл. 2).

Исследование результатов показало, что высокие (выше 90-го перцентиля) концентрации ИЛ-4 в группе с неконтролируемым течением болезни имеются у 8 (15,7%) пациентов против 1 (1,7%) больного в группе контролируемого течения АБА ($p < 0,001$). Аналогичные результаты получены при оценке частоты концентраций ИЛ-4 выше среднего (75–90-й перцентили) в группах НАБА и КАБА: 28 (54,9%) и 12 (20,3%) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

Распределение пациентов с учетом концентрации ИЛ-10 в пределах перцентильных величин выявило, что концентрации ИЛ-10 выше среднего (75–90-й перцентили) в сыворотке крови чаще встречаются при НАБА (37,3%, $n = 19$), чем при КАБА (3,4%, $n = 2$), $p < 0,05$ (рис. 2). Статистически значимых различий в других рангах перцентилей не было.

Таблица 1

Концентрации цитокинов в сыворотке крови у детей, больных атопической бронхиальной астмой, при наличии и отсутствии контроля над течением заболевания, пг/мл ($Me [C_{25}; C_{75}]$)

Группы	Интерлейкин 2	Интерлейкин 4	Интерлейкин 10	Фактор некроза опухоли α
КАБА ₁ ($n = 59$)	24,06 [7,96; 38,40]	5,27 [2,85; 7,80]	36,52 [20,50; 48,70]	16,61 [5,29; 29,50]
НАБА ₂ ($n = 51$)	11,80 [8,50; 30,57]	5,83 [3,97; 14,80]	37,39 [21,70; 42,60]	25,60 [18,60; 31,48]
Контрольная группа ₃ ($n = 33$)	5,20 [2,44; 7,20]	2,45 [0,84; 4,99]	15,89 [6,74; 27,80]	6,63 [2,58; 11,87]
P (критерий Манна — Уитни)	$p_{1,2} = 0,084$ $p_{1,3} = 0,006$ $p_{2,3} = 0,005$	$p_{1,2} = 0,48$ $p_{1,3} = 0,0019$ $p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,2} = 0,98$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,2} = 0,006$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$

Примечание. Здесь и в последующих таблицах и диаграммах КАБА и НАБА — контролируемая и неконтролируемая атопическая бронхиальная астма соответственно.

Концентрации цитокинов для каждого перцентиля при atopической бронхиальной астме контролируемого и неконтролируемого течения, пг/мл

Цитокины	Группы	Me [C ₂₅ ; C ₇₅]	Перцентили						
			P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Интерлейкин 2	контроль (n = 33)	5,20 [2,44; 7,20]	1,36	4,66	7,41	12,00	20,4	29,5	32,8
	КАБА (n = 59)	24,06 [7,96; 38,40]	4,47	5,21	6,74	12,70	34,1	56,9	105,0
	НАБА (n = 51)	11,80 [8,50; 30,57]	1,35	3,91	7,31	10,80	28,7	72,2	123,0
Интерлейкин 4	контроль (n = 33)	2,45 [0,84; 4,99]	0,07	0,13	0,32	1,10	1,59	1,61	1,7
	КАБА (n = 59)	5,27 [2,85; 7,80]	0,99	1,15	1,71	3,84	5,89	9,16	22,4
	НАБА (n = 51)	5,83 [3,97; 14,80]	1,38	1,84	3,60	4,92	15,0	25,8	33,0
Интерлейкин 10	контроль (n = 33)	15,89 [6,74; 27,80]	1,18	1,28	2,26	4,61	13,9	20,6	27,2
	КАБА (n = 59)	36,52 [20,50; 48,70]	2,88	3,55	10,40	21,30	39,3	53,6	78,9
	НАБА (n = 51)	37,39 [21,70; 42,60]	3,40	7,98	20,50	33,60	41,6	89,1	142,0
Фактор некроза опухоли α	контроль (n = 33)	6,63 [2,58; 11,87]	2,29	2,58	2,98	3,93	5,07	10,6	112,0
	КАБА (n = 59)	16,61 [5,29; 29,50]	3,62	4,75	10,70	15,80	28,7	34,2	49,6
	НАБА (n = 51)	25,60 [18,60; 31,48]	7,91	12,6	17,40	25,10	35,7	74,6	104,0

Рис. 1. Уровни распределения интерлейкина 4 в сыворотке крови при контролируемом и неконтролируемом течении atopической бронхиальной астмы, %.

* P < 0,001

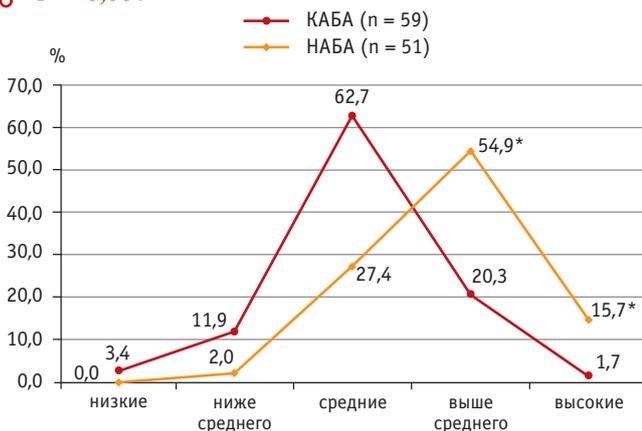


Рис. 2. Уровни распределения интерлейкина 10 в сыворотке крови при контролируемом и неконтролируемом течении atopической бронхиальной астмы, %.

* P < 0,05

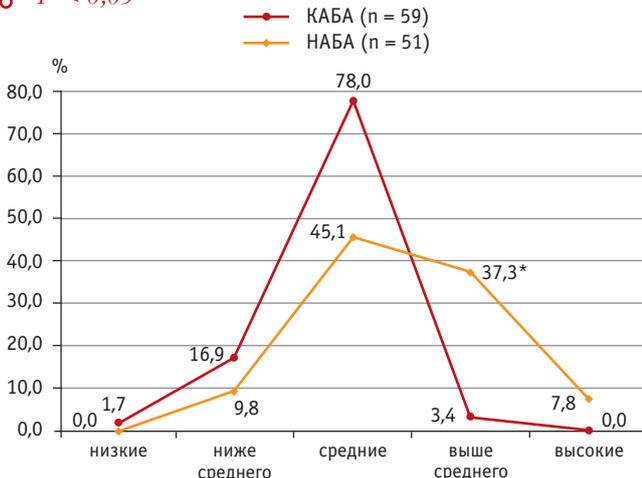
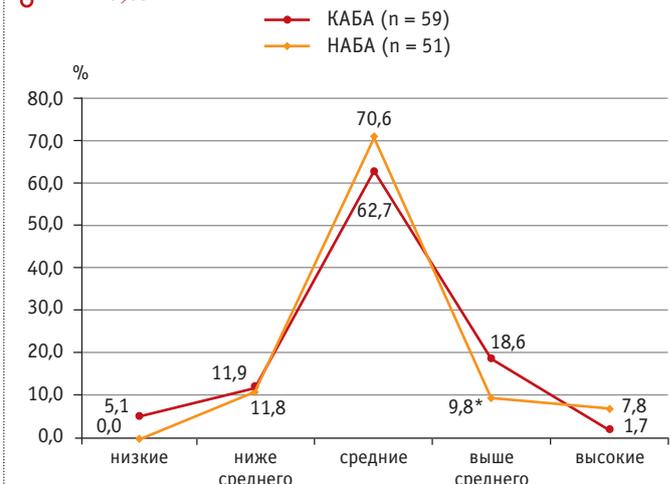


Рис. 3. Уровни распределения интерлейкина 2 в сыворотке крови при контролируемом и неконтролируемом течении atopической бронхиальной астмы, %.

* P = 0,03



Распределение больных АБА с учетом значений концентрации ИЛ-2 в пределах перцентильных величин показало, что при НАБА уровни ИЛ-2 выше среднего (75–90-й перцентили) в сыворотке крови встречаются реже, чем при КАБА: в первом случае показатель составил 5 (9,8%), во втором — 11 (18,6%), p = 0,03. Выявлено также, что высокие (выше 90-го перцентиля) концентрации ИЛ-2 при неконтролируемой астме имеются у 4 (7,8%) пациентов против 1 (1,7%) в группе контролируемого течения болезни, но эти различия статистически незначимы (p = 0,68) (рис. 3).

Распределение больных АБА с учетом концентрации ФНО-α в пределах перцентильных величин показало, что при НАБА уровни ФНО-α выше среднего (75–90-й перцентили) в сыворотке крови характерны для большего числа детей, чем при КАБА: 27 (52,9%) против 11 (18,6%) соответственно (p < 0,001). Высокие (выше 90-го перцентиля) концентрации ФНО-α при неконтролируемой астме выявлены у 9 (17,6%) пациентов против 1 (1,7%) в группе

Рис. 4. Уровни распределения фактора некроза опухоли α в сыворотке крови при контролируемом и неконтролируемом течении атопической бронхиальной астмы, %.

* $P < 0,001$



контролируемого течения болезни, эти различия также статистически значимы ($p < 0,001$) (рис. 4).

В целях оценки диагностической значимости уровней цитокинов при отсутствии контроля над течением АБА в ка-

честве стандартного метода сравнения были взяты критерии неконтролируемого течения АБА (GINA, 2015).

Расчеты показали, что по уровню ИЛ-4 в сыворотке крови ДЧ составляет 85,4%, ДС — 94,9%, ДЭ — 89,1%; при этом ПЦПР и ПЦОР были равны 95,5% и 8,0% соответственно.

По содержанию ИЛ-10 в сыворотке крови ДЧ равнялась 92,1%, ДС — 91,5%, ДЭ — 91,8%; для ПЦПР и ПЦОР были получены значения 90,3% и 6,7% соответственно.

Анализ уровня ИЛ-2 в сыворотке крови показал, что его ДЧ равна 74,5%, ДС — 79,6%, ДЭ — 77,2%; ПЦПР составила 76,0%, а ПЦОР — 22,0%.

По концентрации ФНО- α в сыворотке крови ДЧ составила 89,2%, ДС — 93,2%, ДЭ — 82,8%; при этом показатель ПЦПР был равен 89,7%, а ПЦОР — 22,0%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании продемонстрирована значимость определения концентраций цитокинов в сыворотке крови. Выявлена бóльшая частота встречаемости повышенных уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α при неконтролируемом течении атопической бронхиальной астмы (АБА) у детей, что позволяет рассматривать данные маркеры в качестве дополнительного диагностического теста, отражающего персистенцию воспаления в дыхательных путях при АБА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 5-e izd., pererab. i dop. M.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
2. Ильенкова Н. А., Черепанова И. В., Демко И. В. Анализ предсказателей реализации атопического марша у детей. Аллергия. 2017; 71: 570. [Il'enkova N. A., Cherepanova I. V., Demko I. V. Analiz predskazatelei realizatsii atopicheskogo marsha u detei. Allergiya. 2017; 71: 570. (in Russian)]
3. Ильенкова Н. А., Терещенко С. Ю., Алексеева О. В. Анализ уровня INF гамма и IL-4 у детей с бронхиальной астмой (БА), инфицированных Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae. Аллергология. 2015; 70: 356–7. [Il'enkova N. A., Tereshchenko S. Yu., Alekseeva O. V. Analiz urovnya INF gamma i IL-4 u detei s bronkhial'noi astmoi (BA), infitsirovannykh Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae. Allergologiya. 2015; 70: 356–7. (in Russian)]
4. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Ильенкова Н. А., Коноплева О. С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей. Мед. иммунология. 2017; 19 (4): 453–60. [Smol'nikova M. V., Smirnova S. V., Il'enkova N. A., Konopleva O. S. Immunologicheskie markery nekontroliruemogo techeniya atopicheskoi bronkhial'noi astmy u detei. Med. immunologiya. 2017; 19(4): 453–60. (in Russian)]
5. Ohta K., Nagase H., Suzukawa M., Ohta S. Antibody therapy for the management of severe asthma with eosinophilic inflammation. Int. Immunol. 2017; 29(7): 337–43. DOI: 10.1093/intimm/dxx045.
6. Демко И. В., Чубарова С. В., Крапошина А. Ю. Взаимосвязь маркеров системного воспаления и клинических и функциональных показателей при синдроме ACOS. Аллергия. 2017; 71: 600. [Demko I. V., Chubarova S. V., Kraposhina A. Yu. Vzaimosvyaz' markerov sistemnogo vospaleniya i klinicheskikh i funktsional'nykh pokazatelei pri sindrome ACOS. Allergiya. 2017; 71: 600. (in Russian)]
7. Намазова-Баранова Л. С., ред. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России; 2011. 668 с. [Namazova-Baranova L. S., red. Allergiya u detei: ot teorii k praktike. M.: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 668 s. (in Russian)]
8. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008. 552 с. [Ketlinskii S. A., Simbircev A. S. Tsitokiny. SPb.: Foliant; 2008. 552 s. (in Russian)]
9. Гурьева Л. Л. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов у детей, больных атопической бронхиальной астмой с различной степенью контроля заболевания. Мед. вестник Башкортостана. 2014; 9 (3): 61–5. [Gur'eva L. L. Syvorotochnoe sodержание immunoregulyatornykh tsitokinov u detei, bol'nykh atopicheskoi bronkhial'noi astmoi s razlichnoi stepen'yu kontrolya zabolevaniya. Med. vestnik Bashkortostana. 2014; 9(3): 61–5. (in Russian)]
10. Li J., Lin L.H., Wang J., Peng X., Dai H.R., Xiao H. et al. Interleukin-4 and interleukin-13 pathway genetics affect disease susceptibility, serum immunoglobulin E levels, and gene expression in asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2014; 113(2): 173–9. DOI: 10.1016/j.anaai.2014.05.004.
11. Singh M., Agarwal A., Chatterjee B., Chauhan A., Das R.R., Paul N. Correlation of cutaneous sensitivity and cytokine response in children with asthma. Lung India. 2017; 34(6): 506–10. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_357_16.
12. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. Medicine (Baltimore). 2017; 96(12): e6265. DOI: 10.1097/MD.0000000000006265. D

Библиографическая ссылка:

Ильенкова Н. А., Коноплева О. С. Концентрации цитокинов при бронхиальной астме у пациентов в зависимости от степени контроля заболевания // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 44–47.

Citation format for this article:

Il'yenkova N. A., Konopleva O. S. The Dependency of Cytokine Concentrations in Asthmatic Patients on the Degree of Disease Control. Doctor.Ru. 2018; 4(148): 44–47.



Показатели центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в составе метаболического синдрома и в сочетании с субклиническим гипотиреозом

Л. А. Андреева^{1,2}, Л. А. Панченкова², А. И. Мартынов^{2,3}, Е. А. Трошина⁴, Х. А. Хамидова², Т. Е. Юркова²

¹ Поликлиника № 1 Управления делами Президента РФ, г. Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

³ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, г. Москва

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, г. Москва

Цель исследования: анализ суточных значений центрального аортального давления (ЦАД) и артериальной жесткости у больных с артериальной гипертензией (АГ), в том числе в составе метаболического синдрома (МС), и с субклиническим гипотиреозом (СГТ).

Дизайн: одномоментное поперечное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 88 пациентов, разделенных на три группы: с АГ (n = 32), с АГ в составе МС (n = 34), с АГ и СГТ (n = 22). В контрольную группу вошли 22 практически здоровых человека, сопоставимых по возрасту и полу. Всем обследуемым проводилось суточное мониторирование артериального давления с оценкой ЦАД и артериальной жесткости.

Результаты. Показатели ЦАД в исследуемых группах на фоне проводимой гипотензивной терапии статистически значимо не различались. Однако прослеживалась тенденция к повышению ЦАД в группах коморбидных больных. Показатели амплификации пульсового давления и скорость пульсовой волны (СПВ) в группе АГ были статистически значимо ниже, чем в группе АГ + МС. Индекс аугментации в аорте в группах АГ и АГ + СГТ был значимо выше по сравнению с таковым в группе АГ + МС. Суточный индекс нормальных значений СПВ был статистически значимо выше в группе АГ, чем в группах АГ + МС и АГ + СГТ.

Выявлены статистически значимые корреляционные связи между индексом нормальных значений СПВ и массой миокарда левого желудочка ($r = -0,37$), окружностью талии ($r = -0,50$), уровнем триглицеридов ($r = -0,31$) и амплификацией пульсового давления ($r = -0,28$).

Заключение. У пациентов с наличием коморбидной патологии отмечались наихудшие изменения эластических свойств магистральных артерий и более выраженная нагрузка на левый желудочек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, гипотиреоз, центральное аортальное давление, артериальная ригидность, индекс аугментации.



Central Hemodynamic Parameters in Patients with Hypertension, Including in Metabolic Syndrome or with Subclinical Hypothyroidism

L. A. Andreeva^{1,2}, L. A. Panchenkova², A. I. Martynov^{2,3}, E. A. Troshina⁴, Kh. A. Khamidova², T. E. Yurkova²

¹ Outpatient Clinic No. 1, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Medical Science and Teaching Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

⁴ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow

Study Objective: To analyze 24-hour central aortic blood pressure (CABP) and arterial stiffness profiles in hypertensive patients, including those with metabolic syndrome or subclinical hypothyroidism (sHT).

Study Design: This was a one-stage, cross-sectional study.

Materials and Methods: Eighty-eight patients were examined in the following three groups: patients with hypertension (n = 32), patients with hypertension as a component of metabolic syndrome (n = 34), and patients with hypertension and sHT (n = 22). The control group was made up of 22 age- and sex-matched apparently healthy people. All subjects underwent 24-hour blood pressure monitoring and an assessment of CABP and arterial stiffness.

Study Results: CABP did not differ significantly among the three groups of hypertensive patients, all of whom were receiving antihypertensive treatment. There was, however, a trend toward increased CABP in comorbid patients. In patients with hypertension alone, pulse pressure amplification and pulse wave velocity (PWV) were lower to a statistically significant degree than in hypertensive patients with metabolic syndrome. The aortic augmentation index was significantly higher in hypertensive patients with and without sHT than in those with hypertension and metabolic syndrome. The pulse time index of norm for PWV values was significantly higher in patients who had hypertension alone, than in those whose hypertension was associated with metabolic syndrome or who had hypertension and sHT.

Statistically significant correlations were found between the pulse time index of norm for PWV values and left-ventricular mass ($r = -0,37$), waist circumference ($r = -0,50$), triglyceride levels ($r = -0,31$), and pulse pressure amplification ($r = -0,28$).

Conclusion: Comorbid patients showed the greatest loss in elasticity of major arteries and had a more pronounced left ventricular burden.

Keywords: hypertension, metabolic syndrome, hypothyroidism, central aortic blood pressure, arterial stiffness, augmentation index.

Андреева Ляйсан Альбертовна — участковый терапевт ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ; аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 109386, г. Москва, Ставропольская ул., домовл. 23, корп. 1. E-mail: arfelia_tarnessa@mail.ru

Мартынов Анатолий Иванович — академик РАН, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; главный специалист ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ. 109386, г. Москва, Ставропольская ул., домовл. 23, корп. 1. E-mail: anatmartynov@mail.ru (Окончание на с. 49.)

Ведущей проблемой кардиологии и современной медицины в целом по-прежнему остается АГ. Прогностическое и клиническое значение морфофункционального состояния магистральных артерий у пациентов с АГ является предметом интенсивных клинических изысканий [1, 2].

Эссенциальная АГ нередко сопровождается наиболее распространенными эндокринными расстройствами, такими как метаболический синдром (МС) и гипотиреоз (ГТ) [3]. В основе патогенеза повышения АД при этих состояниях лежат дисфункция эндотелия и нарушение расслабления гладких мышечных клеток сосудов, ведущие к росту периферического сопротивления сосудов. В ряде исследований показано, что дисфункция эндотелия обнаруживается даже при нормальном уровне тиреотропного гормона и ухудшается по мере его возрастания [4, 5].

Ключевым компонентом в патогенезе МС и ГТ является инсулинорезистентность. При ГТ инсулинорезистентность обусловлена нарушением транспорта инсулина (транслокации глюкозного транспортера 4) и кальций-индуцированной резистентностью, повышением содержания свободных жирных кислот [6]. Аналогичным образом висцеральное ожирение при МС усугубляет развитие инсулинорезистентности, ускоряя процессы липолиза с выходом большого количества жирных кислот, приводящим к нарушениям липидного и углеводного обмена (гиперхолестеринемии, росту уровней триглицеридов и ЛПНП, снижению концентрации ЛПВП) [1].

Доказано, что при ожирении эластичность сосудов снижается быстрее, чем свойственно возрасту. Это приводит к неадекватной чувствительности сосудов, к изменению гемодинамических показателей. Так, по результатам суточного мониторинга АД (СМАД), имеются данные о преобладании у данной группы пациентов нондипперов и найтпиккеров, что свидетельствует о недостаточной степени снижения АД и увеличивает вероятность сердечно-сосудистых катастроф [7]. Описанные кардиометаболические нарушения повышают артериальную жесткость, усугубляют течение АГ и повышают риск сердечно-сосудистых событий [8, 9].

Для оценки артериальной ригидности в отечественных и международных рекомендациях по лечению АГ скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-фemorальном участке > 10 м/с утверждена в качестве маркера поражения сосудистой стенки и независимого фактора сердечно-сосудистого риска [10, 11]. В настоящее время большое значение отводится оценке артериальной жесткости по данным СПВ в аорте (> 8,3 м/с — предиктор поражения органов-мишеней) с одновременной оценкой центрального аортального давления (ЦАД) на протяжении 24 часов, поскольку изменения эластических свойств магистральных сосудов и связанное с ним ЦАД более реалистично отражают нагрузку на сердце [2, 8, 12–14].

Кроме того, с учетом вариабельности СПВ в течение суток наибольший интерес представляет изучение ее среднесуточных значения, а также процента нормальных значений СПВ за 24 часа. Последний показатель отражает индекс времени нормальных значений СПВ (Pulse time index of norm, PTIN). В литературе имеются немногочисленные данные о связи

PTIN с массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Необходимо дальнейшее изучение этого показателя, его прогностической роли и референсных значений для возможной оценки адекватности антигипертензивной терапии не только в достижении целевых значений ЦАД, снижении индекса времени систолического и диастолического ЦАД, но и в нормализации функции эндотелия путем достижения целевой СПВ и допустимого PTIN [15].

Цель исследования: анализ суточных значений ЦАД и артериальной ригидности у больных с АГ, в том числе в составе МС, и субклиническим ГТ (СГТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с октября 2016 г. по сентябрь 2018 г. на базе Дорожной клинической больницы им. Н. А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД» г. Москвы. В настоящей работе представлены результаты обследования 88 пациентов в возрасте 50 (30–65) лет. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n = 32; 36,4%) — с АГ; 2-я группа (n = 34; 38,6%) — с АГ в составе МС (АГ + МС), 3-я группа (n = 22; 25,0%) — с АГ и СГТ (АГ + СГТ). В контрольную группу вошли 22 практически здоровых человека, сопоставимых по возрасту и полу.

Критериями исключения из данного исследования считали симптоматическую АГ; ассоциированные клинические состояния — ИБС, цереброваскулярную болезнь, заболевания периферических артерий, гипертоническую ретинопатию, а также тяжелые нарушения ритма и проводимости (мерцание и трепетание предсердий, АВ-блокаду 2–3-й степени), пороки сердца, некоронарогенные заболевания миокарда (миокардиты, дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию), СД.

Диагноз АГ устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2013): систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., зафиксированные врачом более трех раз [16]. Согласно критериям Российского кардиологического общества 2013 г., МС диагностировали при сочетании основного компонента — абдоминального ожирения (окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин), АГ и хотя бы одного из дополнительных критериев (повышение уровней триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л и ЛПНП > 3 ммоль/л, снижение уровня ЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе) [17].

СГТ определяли согласно критериям Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций при уровне тиреотропного гормона от 4 до 10 мкМЕ/мл при нормальных концентрациях тироксина и трийодтиронина [18].

ЦАД и артериальную ригидность у всех обследуемых измеряли с помощью 24-часового СМАД осциллометрическим датчиком VPLab.3.2. («Петр Телегин», Россия). Определяли следующие параметры:

- дневные, ночные и среднесуточные значения систолического (САД_{до}), диастолического (ДАД_{до}), среднего, пульсового (ПАД_{до}) аортального давления (мм рт. ст.);

Панченкова Людмила Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 109386, г. Москва, Ставропольская ул., домовл. 23, корп. 1. E-mail: lapanchenkova@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, врач высшей квалификационной категории, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. E-mail: e.a.troshina@mail.ru

Хамидова Хадижат Ахмедовна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 109386, г. Москва, Ставропольская ул., домовл. 23, корп. 1. E-mail: k.khamidova@mail.ru

Юркова Татьяна Евгеньевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 109386, г. Москва, Ставропольская ул., домовл. 23, корп. 1. E-mail: dr_tata@km.ru

(Окончание. Начало с. на с. 48.)

- индекс аугментации — характеризует соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны (в процентах);
- амплификацию пульсового давления — отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению (в процентах);
- СПВ (м/с);
- индекс ригидности артерий (мм рт. ст.).

В исследование включались протоколы СМАД с валидностью более 70% (не менее 20 валидных измерений в дневное время и не менее 7 в ночное время) с индивидуальным определением дневного и ночного времени согласно дневнику активности пациента. Замер давления проводился с интервалом в 20 минут днем и 40 минут ночью.

Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, строго соблюдались требования Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов программ Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех исследуемых группах преобладали пациенты со II степенью АГ. Статистически значимо чаще II и III степени АГ наблюдались в группах АГ + МС и АГ + СГТ по сравнению с группой АГ, а в группе АГ + МС II степень встречалась значимо чаще, чем в группе АГ + СГТ. В группе АГ больных с I степенью заболевания было значимо больше по сравнению с группами АГ + СГТ и АГ + МС (рис. 1).

При анализе суточного профиля АД в группах АГ + МС и АГ + СГТ чаще регистрировались патологические суточные профили с преобладанием нондипперов по сравнению с группой АГ. В группе АГ + СГТ суточные профили овердиппер и найтпикер встречались статистически значимо чаще, чем в группах АГ и АГ + МС. Примерно у трети пациентов в каждой группе наблюдался суточный профиль диппер (рис. 2).

Суточный мониторинг параметров ЦАД с помощью осциллометрического метода позволил выявить значительно

более высокие уровни САДао, ДАДао в группах пациентов по сравнению со здоровыми участниками. Несмотря на отсутствие значимой динамики суточных показателей ПАДао в магистральных артериях, статистически значимое снижение суточных показателей амплификации пульсового давления, вероятно, обусловлено тенденцией к уменьшению периферического и приросту центрального ПАДао.

Показатели амплификации пульсового давления были статистически значимо ниже в группах АГ и АГ + СГТ, чем в контрольной, а в группе АГ существенно ниже, чем в группе АГ + МС. Индекс времени САДао в дневные и ночные часы был статистически значимо выше в группах пациентов по сравнению с контрольной группой. Индекс времени ДАДао у наших больных статистически значимо отличался от такового в контрольной группе только в дневные часы. Несмотря на отсутствие значимых различий, индекс времени ДАДао в ночное время в исследуемых группах был выше.

Во всех трех группах больных выявлены статистически значимо более высокие показатели индекса аугментации в аорте по сравнению с контрольной группой, а в группах АГ и АГ + СГТ он значимо отличался от такового в группе АГ + МС.

Анализ показателей артериальной жесткости показал статистически значимое повышение СПВ во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной, а также значимую разницу по этому показателю между группами АГ и АГ + МС.

Суточный РТИН был статистически значимо выше в группе АГ, чем в группах АГ + МС и АГ + СГТ. Статистически значимо выраженные изменения по сравнению с контролем отмечены в группах АГ + МС и АГ + СГТ (табл.).

Проведенный корреляционный анализ между РТИН и ММЛЖ (непараметрический метод Спирмена) выявил статистически значимую обратную корреляцию ($r = -0,37$). Были также найдены значимые корреляционные связи между РТИН

Рис. 1. Степени артериальной гипертензии в исследуемых группах.

Примечания.

1. Здесь, в рисунке 2 и таблице: АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром, СГТ — субклинический гипотиреоз.

2. Отличия от группы АГ статистически значимы: (*) — $p < 0,001$, (**) — $p < 0,01$.

3. Отличия от группы АГ + МС статистически значимы: (***) — $p < 0,01$

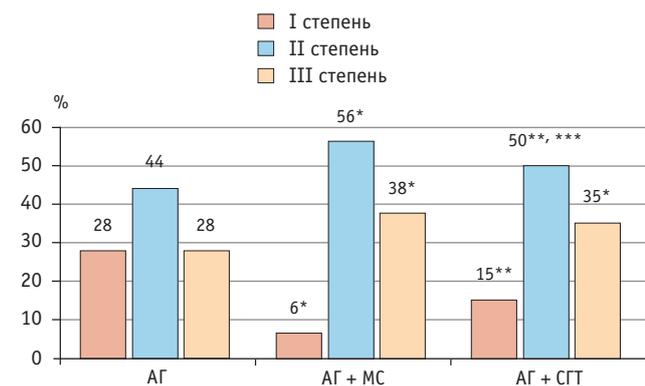
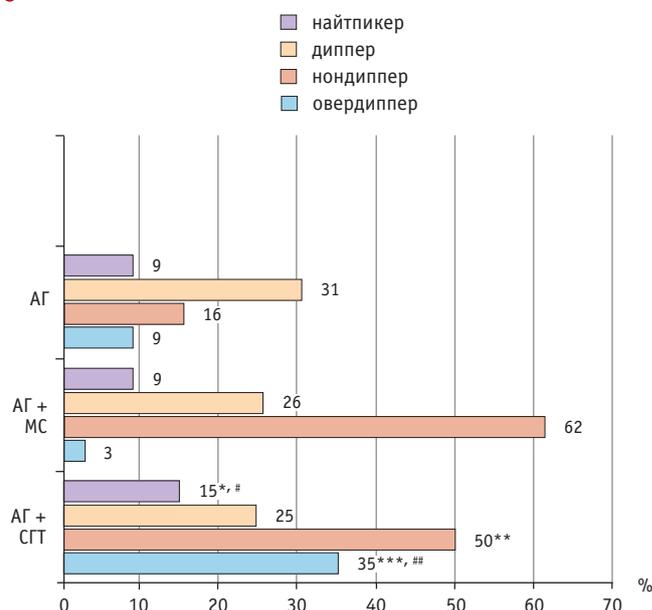


Рис. 2. Суточные профили артериального давления в исследуемых группах.

Примечания.

1. Отличия от группы АГ статистически значимы: (*) — $p < 0,001$, (**) — $p < 0,01$, (***) — $p < 0,002$.

2. Отличия от группы АГ + МС статистически значимы: (#) — $p < 0,001$, (##) — $p < 0,01$



Показатели центрального аортального давления и артериальной ригидности
(U-Критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони $p < 0,008$; медиана,
95%-ный доверительный интервал)

Показатели	Контрольная группа	АГ	АГ + МС	АГ + СГТ
Систолическое аортальное давление (САДао), мм рт. ст.	111 (108–113)	118 (108–120)*	120 (115–123)*	122 (112–126)*
Диастолическое аортальное давление (ДАДао), мм рт. ст.	76 (74–79)	80 (74–81)**	82 (79–85)**	82 (77–85)**
Пульсовое аортальное давление, мм рт. ст.	34 (32–36)	37,5 (34,5–40,5)	37 (35–39)	38 (34–42)
Дневной индекс времени САДао, %	1,25 (0,5–2)	28 (19–32)*	31 (22–40)*	30 (16–45)*
Дневной индекс времени ДАДао, %	5 (2–8)	29 (20–38)*	29 (20–39)*	28 (15–41)*
Ночной индекс времени САДао, %	2,5 (0,7–4)	30 (18–41)*	45 (20–70)*	35 (20–50)*
Ночной индекс времени ДАДао, %	22 (9–34)	39 (29–49)	43 (33–52)	34 (21–47)
Амплификация пульсового давления, %	132 (130–135)	123 (122–128)*, #	130 (128–134)**	125 (123–130)*, ***
Индекс аугментации, %	-40 (-47,5 – -32,5)	-16 (-24,9 – -6,2)*, #	-28 (-29,5 – -14,5)*	-12 (-28 – -7,8)*, #
Скорость пульсовой волны, м/с	8,0 (7,7–8,2)	9,3 (8,7–9,7)*, ***, ##	10,5 (9,9–10,8)*, **, ***	10,0 (9,5–10,5)*, ***, ***
Индекс нормальных значений скорости пульсовой волны, %	86 (81–91)	74 (63–84)##, ###	29 (19–39)*	42 (29–55)**

Примечания.

1. Отличия от группы контроля статистически значимы: (*) — $p < 0,005$, (**) — $p < 0,01$, (***) — $p < 0,001$.
2. Отличия от группы АГ + МС статистически значимы: (#) — $p < 0,01$, (##) — $p < 0,001$.
3. Отличия от группы АГ + СГТ статистически значимы: (###) — $p < 0,01$.

и окружностью талии ($r = -0,50$), уровнем триглицеридов ($r = -0,31$) и амплификацией пульсового давления ($r = -0,28$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка показателей ЦАД проводилась на фоне антигипертензивной терапии, сопоставимой по классам и дозировкам используемых препаратов в исследуемых группах.

Сравнительный анализ результатов СМАД показал, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в среднесуточных значениях САДао и ДАДао между группами пациентов, САДао и ДАДао в группах АГ + СГТ и АГ + МС были выше, чем в группе АГ без кардиометаболических нарушений. Вероятно, это обусловлено ростом общего периферического сопротивления на фоне более выраженной эндотелиальной дисфункции, связанной с дислипидемией и дефицитом тиреоидных гормонов. Однако в научной литературе приводятся данные, указывающие на наиболее значимое ухудшение показателей ЦАД у больных АГ, ассоциированной с МС и ГТ [19–22].

В нашем исследовании не обнаружены значимые различия в суточных показателях ПАДао между исследуемыми группами и группой контроля, однако статистически значимое снижение суточных показателей амплификации пульсового давления, видимо, обусловлено тенденцией к уменьшению периферического и приросту центрального аортального пульсового давления.

В исследуемых группах наибольшая частота патологических суточных профилей наблюдалась при сочетании АГ с СГТ, нондипперы чаще встречались в группах АГ + МС и АГ + ГТ. Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными [7]. Таким образом, устойчивое повышение АД в ночное время (найтпиккер) и отсутствие адекватного его снижения в ночное время (нондиппер), связанные с более высокими рисками сердечно-сосудистой смертности, преобладали в группах АГ + МС и АГ + СГТ (см. рис. 2).

Нагрузка давлением, оцениваемая по индексу времени, определяющемуся как процент времени, в течение которого величины АД превышают критический (безопасный) уровень, в исследуемых группах отличалась от таковой в контрольной группе. У пациентов отмечалось повышение индекса времени САДао днем и ночью, индекса времени ДАДао — в дневные часы по сравнению с контрольной группой. Полученные показатели свидетельствуют о дисрегуляции симпатической нервной системы, устойчивом повышении АД в дневные и ночные часы и являются потенциально опасными как факторы повреждения органов-мишеней, миокардиальных и церебральных катастроф.

PTIN отражает процент нормальных, некритических уровней показателей жесткости магистральных артерий в течение суток. Обнаружена отрицательная корреляция этого показателя с амплификацией пульсового давления, окружностью талии, уровнем триглицеридов и ММЛЖ.

Чем ниже PTIN, тем более выражена нагрузка на левый желудочек.

Описанные изменения свидетельствуют о тесной взаимосвязи эндотелиальной функции с уровнем ЦАД, об ухудшении эластических свойств артерий и ЦАД при наличии у пациента компонентов МС.

Анализ артериальной ригидности по показателям среднесуточных значений СПВ и по данным процента нормальных значений СПВ за сутки (PTIN) выявил наихудшие изменения эластических свойств магистральных артерий у пациентов

с АГ и наличием коморбидной патологии (АГ + МС, АГ + СГТ), что свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у этих больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с коморбидной патологией отмечались наихудшие изменения эластических свойств магистральных артерий и более выраженная нагрузка на левый желудочек. Статистически значимых различий показателей центрального аортального давления в исследуемых группах не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 4: 4–14. [Boitsov S. A., Balanova Yu. A., Shal'nova S. A. Arterial'naya gipertoniya sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE-RF. Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2014; 4: 4–14. (in Russian)]
2. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Артериальная гипертензия в XXI веке: Достижения, проблемы, перспективы. М.: Бионика Медиа; 2015. 364 с. [Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V. Arterial'naya gipertoniya v XXI veke: Dostizheniya, problemy, perspektivy. M.: Bionika Media; 2015. 364 s. (in Russian)]
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 400 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Fadeev V. V. Endokrinologiya. Uchebnik dlya vuzov. M.: GEOTAR-Media; 2013. 400 s. (in Russian)]
4. Iwen K. A., Schröder E., Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. Eur. Thyroid J. 2013; 2(2): 83–92.
5. Tudoran M., Tudoran C. Particularities of endothelial dysfunction in hypothyroid patients. Kardiolog. Pol. 2015; 73(5): 337–43.
6. Мазур Е. С., Килейников Д. В., Орлов Ю. А., Мазур В. В., Тимешова Т. Ю. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных субклиническим первичным гипотиреозом. Артериальная гипертензия. 2012; 18(1): 58–61. [Mazur E. S., Kileinikov D. V., Orlov Yu. A., Mazur V. V., Timeshova T. Yu. K voprosu o patogeneze arterial'noi gipertenzii u bol'nykh subklinicheskim pervichnym gipotireozom. Arterial'naya gipertenziya. 2012; 18(1): 58–61. (in Russian)]
7. Чесникова А. И., Каржинская Н. С., Сафроненко В. А. Особенности течения артериальной гипертензии у больных с первичным гипотиреозом. Куб. науч. мед. вестн. 2012; 1(130): 192–5. [Chesninkova A. I., Karzhinskaya N. S., Safronenko V. A. Osobennosti techeniya arterial'noi gipertenzii u bol'nykh s pervichnym gipotireozom. Kub. nauch. med. vestn. 2012; 1(130): 192–5. (in Russian)]
8. Le T. N., Celi F. S., Wickham E. P. Thyrotropin levels are associated with cardiometabolic risk factors in euthyroid adolescents. Thyroid. 2016; 26(10): 1441–9.
9. Delitala A. P., Fanciulli G., Pes G. M., Maioli M., Delitala G. Thyroid hormones, metabolic syndrome and its components. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets. 2017; 17(1):56-62.
10. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии; Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 6: приложение 2. [Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii; Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (tretii peresmotr). Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2010; 6: prilozhenie 2. (in Russian)]
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2013; 31(7): 1281–357.
12. Tan J., Pei Y., Hua Q., Xing X., Wen J. Aortic pulse wave Velocity is associated with measures of subclinical target organ damage in patients with mild hypertension. Cell Biochem. Biophys. 2014; 70(1): 167–71.
13. Cremer A., Boulestreau R., Gosse P. Over-24h central pulse pressure is superior to peripheral pulse pressure for cardiovascular events prediction. Results from the Bordeaux hypertensive cohort. J. Hypertens. 2016; 34(suppl.2): e6.
14. Negishi K., Yang H., Wang Y., Nolan M. T., Negishi T., Pathan F. et al. Importance of calibration method in central blood pressure for cardiac structural abnormalities. Am. J. Hypertens. 2016; 29(9): 1070.
15. Posokhov I. N., Kulikova N. N., Starchenkova I. V., Grigorieva E. A., Evdokimov V. V., Orlov A. V. et al. The "Pulse Time Index of Norm" highly correlates with the left ventricular mass index in patients with arterial hypertension. Vasc. Health Risk Manag. 2014; 10: 139–44.
16. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Рогоза А. Н., Данилов Н. М., Чихладзе Н. М., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. М.; 2013. 64 с. [Chazova I. E., Oshchepkova E. V., Rogoza A. N., Danilov N. M., Chikhladze N. M., Zhemakova Yu. V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. M.; 2013. 64 s. (in Russian)]
17. Мычка В. Б., Вёрткин А. Л., Вардаев Л. И. Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Третий пересмотр. М.; 2013. 130 с. [Mychka V. B., Vertkin A. L., Vardaev L. I. Proekt rekomendatsii ekspertov Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma. Tretii peresmotr. M.; 2013. 130 s. (in Russian)]
18. Biondi B., Bartalena L., Cooper D. S., Hegedüs L., Laurberg P., Kahaly G. J. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Eur. Thyroid J. 2015; 4(3): 149–63.
19. Gerage A. M., Benedetti T. R. B., Farah B. Q., Santana F. da S., Ohara D., Andersen L. B. et al. Sedentary behavior and light physical activity are associated with brachial and central blood pressure in hypertensive patients. PLoS One. 2015; 10(12): e0146078.
20. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M. F., Safar M. E., Baou K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Eur. Heart J. 2010; 31(15): 1865–71.
21. Benetos A., Gautier S., Labat C., Salvi P., Valbusa F., Marino F. et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects. The PARTAGE study. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60(16): 1503–11.
22. Панченкова Л. А., Хамидова Х. А., Андреева Л. А., Шелковникова М. О., Юркова Т. Е. Рассудова Н. В. и др. Динамика среднесуточных показателей центрального аортального давления у коморбидных больных. В кн.: Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы терапии». М.; 2015: 87–9. [Panchenkova L. A., Khamidova Kh. A., Andreeva L. A., Shelkovnikova M. O., Yurkova T. E. Rassudova N. V. i dr. Dinamika srednesutochnykh pokazatelei tsentral'nogo aortal'nogo davleniya u komorbidnykh bol'nykh. V kn.: Nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Aktual'nye voprosy terapii». M.; 2015: 87–9. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Андреева Л. А., Панченкова Л. А., Мартынов А. И., Трошина Е. А., Хамидова Х. А., Юркова Т. Е. Показатели центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в составе метаболического синдрома и в сочетании с субклиническим гипотиреозом // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 48–52.

Citation format for this article:

Andreeva L. A., Panchenkova L. A., Martynov A. I., Troshina E. A., Khamidova Kh. A., Yurkova T. E. Central Hemodynamic Parameters in Patients with Hypertension, Including in Metabolic Syndrome or with Subclinical Hypothyroidism. Doctor.Ru. 2018; 4(148): 48–52.

Частота эндотелиальной дисфункции у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Е. В. Болотова¹, И. М. Комиссарова^{1, 2}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

² Северская центральная районная больница, ст. Северская



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: изучить частоту эндотелиальной дисфункции (ЭД) и ее ассоциацию с факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в сельской популяции Краснодарского края.

Дизайн: открытое рандомизированное эпидемиологическое исследование.

Материалы и методы. Обследована популяционная выборка (2189 человек) взрослого населения сельской местности Краснодарского края (54,0% женщин и 46,0% мужчин), сформированная случайным образом по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу L. Kish. У всех участников проводили анкетирование, антропометрические измерения, клинико-лабораторное обследование, оценку кардиоваскулярного риска (КВР) с использованием адаптированной для Российской Федерации шкалы Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). В анализ включены 862 участника (42,9% мужчин и 57,1% женщин) с ФР ССЗ, которым проведено исследование эндотелиальной функции. С помощью метода бинарной логистической регрессии определяли статистическую значимость ФР и отношение шансов (ОШ; 95%-ный доверительный интервал) наличия ЭД, ассоциированной с ФР ССЗ.

Результаты. Частота ЭД среди сельских жителей Краснодарского края, имеющих ФР ССЗ, — 70,3% (71,7% женщин и 68,4% мужчин; $\chi^2 = 1,148$; $p = 0,015$). Смешанный тип ЭД был у 47,6% обследованных, различия между мужчинами и женщинами в этой группе были статистически значимыми ($\chi^2 = 7,584$; $p = 0,006$). Выявлена значимая положительная корреляция ЭД с возрастом ($r = 0,453$; $p = 0,000$). С повышением уровня образования количество лиц с ЭД значимо снижалось, и она наблюдалась чаще среди женщин. Средние возраст и индекс массы тела были существенно больше у женщин ($p = 0,000$ и $p = 0,009$ соответственно), среднее систолическое и диастолическое артериальное давление, лодыжечно-плечевой индекс, окружность талии — у мужчин ($p = 0,001$; $p = 0,000$; $p = 0,004$ и $p = 0,000$ соответственно). Наличие ЭД ассоциировалось с артериальной гипертензией (АГ), абдоминальным ожирением, гипергликемией, с КВР по SCORE > 5% у лиц обоего пола, с нерациональным питанием — у мужчин. Наиболее высокий уровень ассоциации ЭД выявлен с КВР по SCORE > 5% и с АГ как у мужчин ($p = 0,000$ для обоих показателей), так и у женщин ($p = 0,000$ для обоих показателей). Установлена высокая статистическая значимость ассоциации с ишемической болезнью сердца ($p = 0,000$) и с перенесенным инсультом ($p = 0,006$).

Заключение. Выявлена высокая частота ЭД среди сельских жителей Краснодарского края, имеющих ФР ССЗ. Неинвазивный фотоплетизмографический метод оценки ЭД можно рекомендовать для раннего выявления изменений эндотелия. Результаты применения этого метода являются критериями эффективности профилактических мероприятий.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

The Prevalence of Endothelial Dysfunction in People at Risk for Cardiovascular Disorders

E. V. Bolotova¹, I. M. Komissarova^{1, 2}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar

² Severskaya Central District Hospital, Severskaya Village

Objective of the Study: To assess the prevalence of endothelial dysfunction and its association with risk factors for cardiovascular disorders (CVD) in rural areas of Krasnodar Region.

Study Design: This was an open-label, randomized epidemiological study.

Materials and Methods: A population sample of 2,189 adults living in rural areas of Krasnodar Region (54.0% women and 46.0% men) was examined. Selection of subjects was randomized by geographical area; it was carried out at healthcare facilities, according to the procedure proposed by L. Kish. Study methods included questionnaires, anthropometry, clinical and laboratory examinations, and assessment of cardiovascular risk (CVR), using the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart as adapted for the Russian Federation. The analysis included 862 subjects (42.9% men and 57.1% women) with risk factors for CVD, whose endothelial function was evaluated. Binary logistic regression was used to assess the statistical significance of risk factors and the odds ratio (OR) (OR; 95% confidence interval) for endothelial dysfunction associated with risk factors for CVD.

Study Results: In rural areas of Krasnodar Region, the prevalence of endothelial dysfunction among people at risk for CVD was 70.3% (71.7% women and 68.4% men; $\chi^2 = 1.148$; $p = 0.015$). Mixed endothelial dysfunction was detected in 47.6% of the subjects, with statistically significant differences between men and women ($\chi^2 = 7.584$; $p = 0.006$). There was a statistically significant positive correlation between endothelial dysfunction and age ($r = 0.453$; $p = 0.000$). Higher levels of education were associated with a significantly lower prevalence of endothelial dysfunction, which was seen more often in women. Mean age and mean body mass index were significantly higher in women ($p = 0.000$ and $p = 0.009$, respectively), while mean systolic and diastolic pressure, ankle-brachial pressure index, and waist circumference were significantly higher in men ($p = 0.001$, $p = 0.000$, $p = 0.004$, and $p = 0.000$, respectively). Endothelial dysfunction was associated with hypertension, abdominal obesity, hyperglycemia, and CVR level greater than 5% as assessed by SCORE in both men and women, and with unhealthy diet in men. The closest correlation was between endothelial dysfunction, CVR level >5%, as assessed by SCORE, and hypertension in both men ($p = 0.000$ for both parameters) and women ($p = 0.000$ for both parameters). Correlations between endothelial dysfunction and ischemic heart disease ($p = 0.000$) and between endothelial dysfunction and stroke ($p = 0.006$) were highly statistically significant.

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: bolotowa_e@mail.ru
Комиссарова Ирина Михайловна — участковый терапевт терапевтического отделения поликлиники МБУЗ МО СР «Северская ЦРБ»; аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 353240, ст. Северская, ул. Базарная, д. 15. E-mail: klimenteva_08@mail.ru

Conclusion: The study showed a high prevalence of endothelial dysfunction in people at risk for CVD living in rural areas of Krasnodar Region. Photoplethysmography, a non-invasive method for assessing endothelial dysfunction, can be recommended as a tool for early detection of endothelial changes, and photoplethysmography parameters may be used as outcome measures when evaluating the effectiveness of preventive treatment over time.

Keywords: endothelial dysfunction, risk factors, cardiovascular disorders.

Нарушение функции эндотелия играет ключевую роль в развитии атеросклероза и его осложнений. Эндотелий рассматривается как эндокринный, аутокринный, паракринный орган, выстилающий сосуды, выполняющий главную функцию в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, процессов коагуляции, тромбоза и фибринолиза, иммунных и воспалительных реакций [1–4]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), определяемая как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами [5], является ключевым звеном в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6, 7] и предиктором развития атеросклероза.

Инвазивные (ангиографические) методы диагностики позволяют с большой точностью говорить о развитии ЭД, однако они дороги и неприменимы на популяционном уровне [8]. Существуют неинвазивные методы диагностики ЭД, основанные на регистрации пульсовой волны до и после проведения окклюзионной пробы с помощью фотоплетизмографии [5, 9]. Неинвазивные методы оценки ЭД рассматриваются как наиболее перспективные для широкого применения в повседневной медицинской практике [6]. Изучение частоты ЭД и ассоциации ее с факторами риска (ФР) ССЗ в нашем регионе не проводилось.

Поэтому **целью исследования** стало изучение частоты ЭД и ее ассоциации с ФР ССЗ в сельской популяции Краснодарского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследована популяционная выборка (2189 человек) взрослого населения сельской местности Краснодарского края (54,0% женщин и 46,0% мужчин), средний возраст — $47,72 \pm 16,6$ года (мужчины — $46,27 \pm 15,8$ года, женщины — $48,95 \pm 17,2$ года), сформированная случайным образом по территориальному принципу на базе ЛПУ по методу L. Kish [10]. На первом этапе из 8 имеющихся поликлиник сельского района случайным образом отобраны 4 поликлиники (средняя численность населения, обслуживаемого одной поликлиникой, составляла 25 тыс. человек); на втором этапе таким же образом отобраны по 6 врачебных участков (средняя численность одного участка — 2500 человек); на третьем этапе с каждого участка выбраны по 100 домохозяйств (с шагом 20), из которых брали одного человека старше 18 лет с более ранней датой рождения. Четыре поликлиники — 6 врачебных участков — 100 домохозяйств = 2400 человек. В итоге объем выборки составил 2189 человек, доля потерь — 8,8%.

ФР ССЗ оценивали опросным методом на основании унифицированного вопросника, включенного в основную анкету диспансеризации и профилактического осмотра [11]. Проводили измерение роста, веса, АД; расчет ИМТ; лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), скорости клубочковой фильтрации, в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина, креатинина и глюкозы.

У участников в возрасте 40–65 лет (44,7%, из них мужчин — 47,1%, женщин — 52,9%; средний возраст — $53,15 \pm 7,5$ года) оценивали кардиоваскулярный риск (КВР) с использованием адаптированной для Российской Федерации шкалы Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Наличие АГ регистрировали при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или меньшем уровне на фоне антигипертензивной терапии [12].

Согласно классификации ВОЗ (1997, 2003), лиц с ИМТ $\geq 18,5 < 25,0$ кг/м² относили к имеющим нормальную массу тела; с ИМТ $\geq 25,0 \leq 29,9$ кг/м² — избыточную, с ИМТ $\geq 30,00$ кг/м² — ожирение [13]. ЛПИ рассчитывали как соотношение систолического АД (САД), измеренного на лодыжке и плече [14]. Уровень общего холестерина считался повышенным при значении показателя $\geq 5,0$ ммоль/л, глюкозы — при $> 6,1$ ммоль/л [11], креатинина — при > 115 мкмоль/л у мужчин и > 107 мкмоль/л у женщин [15].

К потребляющим табак относили выкуривающих хотя бы одну сигарету в сутки. Физическую активность оценивали как низкую при ходьбе в умеренном или быстром темпе (в т. ч. до места работы и обратно) менее 30 минут в день. Критерии нерационального питания (НП):

- избыточное потребление соли у тех, кто регулярно досаливал готовую пищу и/или ежедневно употреблял соленые продукты;
- избыточное потребление сахара и других сладостей у лиц, употреблявших ≥ 6 кусков (чайных ложек) сахара, меда и других сладостей в день;
- отсутствие контроля за жирностью пищевых продуктов, когда обследуемый не обращал внимания на содержание жира и холестерина в продуктах при покупке и приготовлении;
- недостаточное потребление овощей и фруктов (употребление их реже раза в день или менее 400 г) (не считая картофеля) [11].

ИБС, СД диагностировали на основании указаний пациентов на их наличие.

Дополнительное исследование ЭД с помощью аппарата «АнгиоСкан-01» компании ООО «АнгиоСкан-Электроникс» проводили у лиц с ФР ССЗ, согласившихся на этот вид обследования. Всего выявлены 87,5% человек с ФР ССЗ, исследование ЭД проведено у 45,0% из них (42,9% мужчин и 57,1% женщин). Средний возраст мужчин составил $51,55 \pm 16,8$ года, женщин — $56,54 \pm 16,5$ года. Контрольные измерения эндотелиальной функции произведены у 20 здоровых лиц (7,3% от всех здоровых), ЭД не обнаружена.

Перед началом записи данных теста выполняли калибровку частоты сигнала оптических датчиков. На первом этапе проводили автоматизированный контурный анализ пульсовой волны с оценкой ЧСС; индекса жесткости, отражающего эластичные свойства крупных проводящих артерий, аорты (stiffness index); индекса отражения, показателя состояния тонуса мелких мышечных артерий (reflection index); индекса аугментации (augmentation index); индекса аугментации, нормализованного для ЧСС 75 уд. в мин; возрастного индекса (aging index); возраста сосудистой системы (vascular aging); продолжительности систолы в процентах; центрального САД в проксимальном отделе аорты (systolic pressure aortic).

На втором этапе для оценки ЭД брали окклюзионную пробу продолжительностью 5 минут. Для этого на плечо правой руки устанавливали манжету тонометра и в ней создавали давление, превышающее величину САД на 50 мм рт. ст., после чего давление в манжете быстро снижали и в течение трех минут регистрировали изменение амплитуды пульсовой волны [2, 16].

Статистическая обработка материалов проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 18. С помощью метода бинарной логистической регрессии определяли статистическую значимость ФР ССЗ и ОШ (ОШ; 95%-ный ДИ) развития ЭД под влиянием ФР ССЗ. Взаимосвязь между регистрируемыми ФР и их сочетаний с ЭД изучалась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Фишера. Статистическую значимость различий определяли по критерию Стьюдента (для параметрических данных) и χ^2 (для категориальных данных). Статистическое описание распределения количественных данных представлено в виде $M \pm SD$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей структуре обследованных доля лиц с КВР по SCORE $> 5\%$ составила 43,6%. Преобладали участники с очень высоким КВР — 53,6% ($\chi^2 = 711,4$; $p < 0,0001$ для отличия от групп высокого, умеренного и низкого КВР), среди мужчин и женщин — 56,0% и 51,5% соответственно ($\chi^2 = 1,99$; $p = 0,158$). Доля лиц с низким КВР составила 4,3% (3,9% мужчин и 4,6% женщин; $\chi^2 = 0,323$; $p = 0,570$); с умеренным КВР — 37,5% (34,7% и 40,0% соответственно; $\chi^2 = 2,96$; $p = 0,086$); с высоким КВР — 4,6% (5,4% и 3,9%; $\chi^2 = 1,34$; $p = 0,247$).

Результаты контурного анализа пульсовой волны представлены в таблице 1. Средние показатели индекса аугментации, индекса аугментации, нормализованного для ЧСС 75 уд. в минуту, и продолжительности систолы в процентах были статистически значимо выше у женщин.

Выявлена большая распространенность ЭД у лиц с ФР ССЗ среди сельского населения Краснодарского края (70,3%), что свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний в популяции (табл. 2). ЭД зарегистрирована у 68,4% мужчин и 71,7% женщин

($\chi^2 = 1,148$; $p = 0,015$). Средний возраст мужчин с ЭД составил $56,02 \pm 16,3$ года, женщин — $61,71 \pm 13,7$ года. Смешанный тип ЭД (мелких и крупных артерий) имели 47,6% участников, различия между мужчинами и женщинами в этой группе были статистически значимыми ($\chi^2 = 7,584$; $p = 0,006$).

Выявлена значимая положительная корреляция ЭД с возрастом ($r = 0,453$; $p = 0,000$) как у мужчин ($r = 0,392$; $p = 0,000$), так и у женщин ($r = 0,501$; $p = 0,000$). С повышением уровня образования количество пациентов с ЭД значимо снижалось, и она значимо чаще наблюдалась у женщин: среди обследованных со средним образованием ЭД обнаружена у 35,8% (34,2% мужчин и 37,3% женщин; $\chi^2 = 62,105$; $p = 0,000$), со средним специальным — у 21,5% (19,2% и 22,8% соответственно; $\chi^2 = 23,314$; $p = 0,000$), с высшим образованием — у 19,3% (14,5% и 26,4% соответственно; $\chi^2 = 17,366$; $p = 0,000$).

У женщин с ЭД зарегистрированы статистически значимо более высокие средние показатели ИМТ, а у мужчин — САД, диастолическое АД, ЛПИ и окружность талии (табл. 3).

У мужчин с ЭД значимо чаще имели место такие ФР ССЗ, как НП ($\chi^2 = 29,104$; $p = 0,000$), АГ ($\chi^2 = 18,225$; $p = 0,000$), курение ($\chi^2 = 92,181$; $p = 0,000$); у женщин — низкая физическая активность ($\chi^2 = 8,488$; $p = 0,004$) и абдоминальное ожирение ($\chi^2 = 8,291$; $p = 0,004$) (табл. 4).

С помощью метода бинарной логистической регрессии проведен анализ ассоциации ФР ССЗ с ЭД. Согласно статистике Вальда (W), установлено, что ЭД значимо чаще ассоциировалась с пятью ФР ССЗ: НП ($W = 7,11$; $p = 0,008$), абдоминальным ожирением ($W = 18,28$; $p = 0,000$), АГ ($W = 53,84$; $p < 0,000$), гиперхолестеринемией ($W = 5,06$; $p = 0,024$) и гипергликемией ($W = 7,65$; $p = 0,006$). Регрессионная модель была статистически значимой ($\chi^2 = 220,4$; $p = 0,000$). В соответствии с выбранными наиболее значимыми ФР ССЗ

Таблица 1

Средние показатели параметров пульсовой волны

Показатели	Все участники	Мужчины	Женщины	P (для различий между мужчинами и женщинами)
Частота сердечных сокращений в минуту	76,06 ± 10,6	73,09 ± 8,6	76,76 ± 10,9	0,065
Индекс жесткости крупных проводящих артерий, м/с	8,18 ± 5,9	7,93 ± 0,7	8,23 ± 6,6	0,786
Индекс отражения мелких резистивных артерий, %	37,50 ± 20,0	42,29 ± 32,6	36,38 ± 15,7	0,116
Индекс аугментации, %	14,93 ± 15,9	9,66 ± 19,4	16,17 ± 14,7	0,028
Индекс аугментации, нормализованный для частоты сердечных сокращений 75 уд. в минуту, %	15,10 ± 13,7	7,95 ± 16,5	16,77 ± 12,4	0,001
Возрастной индекс	38,0 ± 0,3	41,0 ± 0,4	37,0 ± 0,3	0,481
Возраст сосудистой системы	57,29 ± 13,8	55,23 ± 17,6	57,77 ± 12,8	0,326
Продолжительность систолы в процентах	35,20 ± 3,9	33,29 ± 3,4	35,65 ± 3,8	0,001
Центральное систолическое артериальное давление в проксимальном отделе аорты, мм рт. ст.	135,69 ± 20,1	132,49 ± 22,2	136,44 ± 19,5	0,295

Таблица 2

Характеристика эндотелиальной дисфункции у мужчин и женщин, n (%)

Показатели	Мужчины (n = 370)	Женщины (n = 492)	P
Эндотелиальная дисфункция резистивных мелких артерий	53 (14,3)	53 (10,8)	0,116
Эндотелиальная дисфункция крупных артерий	44 (11,9)	46 (9,3)	0,227
Эндотелиальная дисфункция мелких и крупных артерий	156 (42,2)	254 (51,6)	0,006
Общее количество лиц с эндотелиальной дисфункцией	253 (68,4)	353 (71,7)	0,015

Таблица 3

Основные характеристики мужчин и женщин с эндотелиальной дисфункцией

Характеристики	Мужчины (n = 253)		Женщины (n = 353)		P
	среднее значение	95%-ный ДИ	среднее значение	95%-ный ДИ	
Возраст, годы	56,02 ± 16,30	54,00–58,03	61,71 ± 13,70	6,27–63,15	0,000
Индекс массы тела, кг/м ²	31,28 ± 5,20	30,63–31,92	32,53 ± 6,20	31,89–33,18	0,009
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	144,23 ± 16,10	142,23–146,22	139,10 ± 20,60	136,95–141,26	0,001
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	82,62 ± 10,10	81,37–83,88	79,19 ± 11,50	77,98–80,39	0,000
Лодыжечно-плечевой индекс	1,14 ± 0,10	1,13–1,15	1,12 ± 0,10	1,11–1,13	0,004
Обхват талии, см	105,79 ± 14,20	104,03–107,55	95,14 ± 11,20	93,97–96,32	0,000
Общий холестерин, ммоль/л	5,63 ± 0,90	5,52–5,74	5,73 ± 1,20	5,60–5,85	0,263
Глюкоза, ммоль/л	5,80 ± 1,10	5,66–5,94	5,61 ± 1,70	5,43–5,79	0,140

Таблица 4

Гендерные различия в частоте факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с эндотелиальной дисфункцией, n (%)

Факторы риска		Всего (n = 606)	Мужчины (n = 253)	Женщины (n = 353)	P (для различий между мужчинами и женщинами)
	нет	494 (81,5)	161 (63,6)	333 (94,3)	0,000
Чрезмерное употребление алкоголя	есть	66 (10,9)	34 (13,4)	32 (9,1)	0,088
	нет	540 (89,1)	219 (86,6)	321 (90,9)	0,000
Нерациональное питание	есть	486 (80,2)	229 (90,5)	257 (72,8)	0,000
	нет	120 (19,8)	24 (9,5)	96 (27,2)	0,029
Низкая физическая активность	есть	313 (51,7)	113 (44,7)	200 (56,7)	0,004
	нет	293 (48,3)	140 (55,3)	153 (43,3)	0,000
Ожирение	есть	381 (62,9)	149 (58,9)	232 (65,7)	0,086
	нет	225 (37,1)	104 (41,1)	121 (34,3)	0,000
Абдоминальное ожирение	есть	540 (89,1)	215 (85,0)	325 (92,1)	0,004
	нет	66 (10,9)	38 (15,0)	28 (7,9)	0,000
Артериальная гипертензия	есть	476 (78,5)	220 (87,0)	256 (72,5)	0,000
	нет	130 (21,5)	33 (13,0)	97 (27,5)	0,000
Гиперхолестеринемия	есть	423 (69,8)	180 (71,1)	243 (68,8)	0,542
	нет	183 (30,2)	73 (28,9)	110 (31,2)	0,540
Гипергликемия	есть	160 (26,4)	72 (28,5)	88 (24,9)	0,331
	нет	446 (73,6)	181 (71,5)	265 (75,1)	0,002

Таблица 5

Анализируемые факторы риска и группы сравнения

Факторы риска	Группы	Количество (%)
Нерациональное питание	Есть	486 (80,2)
	Нет	120 (19,8)
Абдоминальное ожирение	Есть	540 (89,1)
	Нет	66 (10,9)
Артериальная гипертензия	Есть	476 (78,5)
	Нет	130 (21,5)
Гиперхолестеринемия	Есть	423 (69,8)
	Нет	183 (30,2)
Гипергликемия	Есть	160 (26,4)
	Нет	446 (73,6)

были сформированы группы для сравнительного анализа среди лиц с ЭД (табл. 5).

Среди участников с ЭД НП встречалось на 60,4% чаще, чем среди лиц без ЭД, абдоминально ожирение — на 78,5%, АГ — на 57,0%, гиперхолестеринемия — на 39,6%.

У пациентов обоего пола наличие ЭД ассоциировалось с АГ, абдоминальным ожирением, гипергликемией, с КВР по SCORE > 5%, а у мужчин — с НП (табл. 6). Наиболее высокий уровень ассоциации ЭД выявлен с КВР по SCORE > 5% и АГ у мужчин и у женщин. При исследовании связи критериев НП с ЭД найдена значимая ассоциация с избыточным потреблением соли как среди мужчин, так и среди женщин, а также с недостаточным потреблением овощей и фруктов среди мужчин. Кроме того, установлена высокая статистическая значимость ассоциации с ИБС (ОШ = 7,98, 95%-ный ДИ: 5,05–12,63, p = 0,000), с перенесенным инсультом (ОШ = 7,69, 95%-ный ДИ: 1,81–32,75, p = 0,006).

Ассоциация факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с эндотелиальной дисфункцией у мужчин и женщин

Факторы риска	Всего (n = 862)		P	Мужчины (n = 370)		P	Женщины (n = 492)		P
	отношение шансов	95%-ный ДИ		отношение шансов	95%-ный ДИ		отношение шансов	95%-ный ДИ	
Нерациональное питание	1,740	1,1–2,6	0,008	3,131	1,6–6,1	0,001	1,026	0,6–1,7	0,924
Избыточное потребление соли	3,491	2,2–5,4	0,000	4,327	2,3–8,2	0,000	2,496	1,3–4,7	0,005
Недостаточное потребление овощей и фруктов	1,880	1,2–3,1	0,013	3,030	1,4–6,6	0,005	1,810	0,8–3,7	0,111
Абдоминальное ожирение	2,562	1,6–3,9	0,000	2,186	1,2–4,1	0,014	2,194	1,2–4,2	0,016
Артериальная гипертензия	4,103	2,8–5,9	0,000	4,199	2,2–7,6	0,000	4,904	2,9–8,2	0,000
Гиперхолестеринемия	1,507	1,1–2,1	0,024	1,510	0,9–2,6	0,141	1,430	1,0–2,4	0,111
Гипергликемия	2,067	1,2–3,4	0,006	2,239	1,0–4,8	0,042	2,050	1,0–4,2	0,047
Кардиоваскулярный риск по Systematic Coronary Risk Evaluation > 5%	9,064	7,2–11,4	0,000	8,262	5,9–11,6	0,000	9,683	7,1–13,3	0,000

Частота ССЗ и их осложнений, ассоциированных с ЭД, была значимо выше, чем у лиц без ЭД: АГ у участников с ЭД встречалась в 2,5 раза чаще, чем у обследованных без ЭД; ИБС — в 9,3 раза, СД — в 4,6 раза, инсульт в анамнезе — в 9,1 раза, инфаркт миокарда в анамнезе — в 6,2 раза чаще. Таким образом, ЭД ассоциируется со многими ФР ССЗ, что позволяет рекомендовать неинвазивный фотоплетизмографический метод диагностики ЭД при профилактических осмотрах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность ЭД среди сельских жителей Краснодарского края с ФР ССЗ, по данным нашего исследования, составила 70,3% (68,4% у мужчин и 71,7% у женщин), что выше аналогичных показателей среди жителей Рязанской области — 51,8% (46,8% у мужчин и 53,2% у женщин) [17]. Основными ФР ССЗ, ассоциированными с развитием ЭД, в нашем исследовании были АГ, гиперхолестеринемия, гипергликемия, абдоминальное ожирение у лиц обоего пола, а также НП у мужчин. По данным исследования МЕРИДИАН-РО, у жителей Рязанской области также выявлены ассоциации ЭД [17] с АГ, ожирением среди обследованных обоего пола, с избыточным потреблением алкоголя среди мужчин, но не обнаружена ассоциация с избыточным потреблением соли, зарегистрированная в нашем исследовании. Вместе с тем ассоциации ЭД с избыточным потреблением алкоголя среди мужчин в нашем исследовании не было. Аналогичные ассоциации ЭД с гиперхолестеринемией продемонстрированы в других популяционных исследованиях в РФ, США и Европе [9, 18].

Наиболее высокий уровень ассоциации ЭД в нашем исследовании выявлен с АГ, что согласуется с результатами

других исследований [17]. Нами также установлена высокая статистическая значимость ассоциации ЭД с ИБС, с перенесенным инсультом. В настоящее время получены убедительные доказательства наличия ЭД у больных ИБС [17]. Данные Фрамингемского исследования показывают, что ЭД является независимым предиктором острого инфаркта миокарда и инсульта, а у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда ЭД — фактор высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [19, 20].

Следовательно, методика определения ЭД дает возможность оценить степень повреждения эндотелия сосудов разного калибра, показатели жесткости и тонуса сосудов, что важно для прогнозирования КВР. По нашему мнению, для лиц с ФР ССЗ выявление ЭД играет важную роль в повышении приверженности к коррекции ФР ССЗ и медикаментозному лечению, а также в оценке эффективности профилактических мероприятий при динамическом наблюдении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило высокую распространенность эндотелиальной дисфункции (70,3%), оцененную аппаратным методом, среди сельских жителей Краснодарского края, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Неинвазивный фотоплетизмографический метод оценки эндотелиальной дисфункции можно рекомендовать для раннего выявления изменений эндотелия. Результаты применения этого метода являются критериями эффективности профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимова Т. М., Белов В. Б., Лушкина Н. П. Смертность населения и характеристика госпитализации при заболеваниях системы кровообращения. Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013; 5: 7–10. [Maksimova T. M., Belov V. B., Lushkina N. P. Smertnost' naseleniya i kharakteristika gospitalizatsii pri zabolovaniyakh sistemy krovoobrashcheniya. Probl. sots. gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2013; 5: 7–10. (in Russian)]
2. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01». Поликлиника. 2012; 2(1): 70–4.

[Parfenov A. S. Rannaya diagnostika serdechno-sosudistykh zabolovaniy s ispol'zovaniem apparatno-programmnogo kompleksa "AngioSkan-01". Poliklinika. 2012; 2(1): 70–4. (in Russian)]

3. Полонецкий О. Л., Полонецкий Л. З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз. Мед. новости. 2012; 6. <https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-endoteliya-i-ateroskleroz> (дата обращения — 14.01.2018). [Polonetskii O. L., Polonetskii L. Z. Disfunktsiya endoteliya i ateroskleroz. Med. novosti. 2012; 6. <https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-endoteliya-i-ateroskleroz> (data obrashcheniya — 14.01.2018). (in Russian)]
4. Пучиньян Д. М., Павленко Н. Н., Коршунов Г. В., Понамарев И. Р., Галашина Е. А., Гладкова Е. В. Содержание некоторых

- биомаркеров эндотелиальной функции сосудов у пациентов с опухолями и опухолеподобными поражениями костей. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2017; 5. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26897> (дата обращения — 14.01.2018). [Puchin'yan D. M., Pavlenko N. N., Korshunov G. V., Ponamarev I. R., Galashina E. A., Gladkova E. V. Soderzhanie nekotorykh biomarkerov endotelial'noi funktsii sosudov u patsientov s opukholyami i opukholepodobnymi porazheniyami kostei. *Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya*. 2017; 5. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26897> (data obrashcheniya — 14.01.2018). (in Russian)]
5. Фудашкин А. А. Эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертензией, осложненной ишемическим инсультом. *Вестн. КРСУ*. 2015; 15(4): 173–5. [Fudashkin A. A. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh arterial'noi gipertenzii, oslozhnennoi ishemicheskim insul'tom. *Vestn. KRSU*. 2015; 15(4): 173–5. (in Russian)]
 6. Болевич С. Б., Войнов В. А. Молекулярные механизмы в патологии человека. М.: МИА; 2012. 208 с. [Bolevich S. B., Voynov V. A. Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka. М.: MIA; 2012. 208 s. (in Russian)]
 7. Курапова М. В., Низямова А. Р., Ромашева Е. П., Давыдкин И. Л. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2013; 15(3–6): 1823–6. [Kurapova M. V., Nizyatova A. R., Romasheva E. P., Davydkin I. L. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh khronicheskoi boleznyu pochek. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2013; 15(3–6): 1823–6. (in Russian)]
 8. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковская Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Издательство «ТОРСИНГ»; 2000: 10–20. [Malaya L. T., Korzh A. N., Balkovskaya L. B. Endotelial'naya disfunktsiya pri patologii serdechno-sosudistoi sistemy. *Khar'kov: Izdatel'stvo "TORSING"; 2000: 10–20. (in Russian)]*
 9. Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 216 с. [Oganov R. G., Shal'nova S. A., Kalinina A. M. Profilaktika serdechno-sosudistykh zaobolevaniy: rukovodstvo. М.: GEOTAR-Media; 2009. 216 s. (in Russian)]
 10. Kish L. A procedure for objective respondent selection within the household. *J. Am. Stat. Associat.* 1949; 44(247): 380–7.
 11. Бойцов С. А., Вылегжанин С. В., Гамбарян М. Г., Гулин А. Н., Еганиян Р. А., Зубкова И. И. и др. Методические рекомендации «Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2013 г.). <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70229844/> (дата обращения — 27.03.2018). [Boitsov S. A., Vylegzhanin S. V., Gambaryan M. G., Gulina A. N., Eganyan R. A., Zubkova I. I. i dr. Metodicheskie rekomendatsii "Organizatsiya provedeniya dispanserizatsii i profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov vzroslogo naseleniya" (utv. Ministerstvom zdравookhraneniya RF, 2013 g.). <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70229844/> (data obra-shcheniya — 27.03.2018). (in Russian)]
 12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (4-i peresmotr). *Sistemnye gipertenzii*. 2010; 3: 5–26. (in Russian)]
 13. Кривонос О. В., Бойцов С. А., Еганиян Р. А., Измайлова О. В., Карамнова Н. С., Калинина А. М. и др. Оказание медицин-
- ской помощи взрослому населению по снижению избыточной массы тела. Методические рекомендации. http://rcmp-nso.ru/profila/m_mater/docs/med_pomoch_izbitochnaya_massa.pdf (дата обращения — 27.03.2018). [Krivonos O. V., Boitsov S. A., Eganyan R. A., Izmailova O. V., Karamnova N. S., Kalinina A. M. i dr. Okazanie meditsinskoj pomoshchi vzrosloму naseleniyu po snizheniyu izbytochnoi massy tela. *Metodicheskie rekomendatsii*. http://rcmp-nso.ru/profila/m_mater/docs/med_pomoch_izbitochnaya_massa.pdf (data obrashcheniya — 27.03.2018). (in Russian)]
 14. Куриченко А. А., Иванов С. С. Значение скринингового измерения лодыжечно-плечевого индекса у здоровых людей. *Функциональная диагностика*. 2008; 3: 16–22. [Kirichenko A. A., Ivanov S. S. Znachenie skringovogo izmereniya lodyzhechno-plechevogo indeksa u zdorovykh lyudei. *Funktsional'naya diagnostika*. 2008; 3: 16–22. (in Russian)]
 15. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и стратегии кардионепротекции. Национальные рекомендации. *Клин. нефрология*. 2014; 2: 4–29. [Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V., Kobalava Zh. D., Bobkova I. N., Villeval'de S. V. i dr. Serdechno-sosudisty risk i strategii kardionefroproteksii. *Natsional'nye rekomendatsii. Klin. nefrologiya*. 2014; 2: 4–29. (in Russian)]
 16. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10(1): 9–13. [Oganov R. G., Timofeeva T. N., Koltunov I. E., Konstantinov V. V., Balanova Yu. A., Kapustina A. V. i dr. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. *Rezultaty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2011; 10(1): 9–13. (in Russian)]
 17. Филиппов Е. В. Эндотелиальная дисфункция у населения Рязанской области — распространенность и факторы риска (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Рос. кардиол. журн.* 2014; 11: 57–61. [Filippov E. V. Endotelial'naya disfunktsiya u naseleniya Ryazanskoi oblasti — rasprostranennost' i faktory riska (po dannym issledovaniya MERIDIAN-RO). *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014; 11: 57–61. (in Russian)]
 18. Тупкина Н. В., Годунов Б. Н., Живов А. В. Эндотелиальная дисфункция — фактор развития эректильной дисфункции у пациентов, страдающих синдромом обструктивного апноэ сна. *Доктор.Ру*. 2014; 9–10(97–98): 54–9. [Tupkina N. V., Godunov B. N., Zhivov A. V. Endotelial'naya disfunktsiya — faktor razvitiya erektil'noi disfunktsii u patsientov, stradayushchikh sindromom obstruktivnogo apnoe sna. *Doctor.Ru*. 2014; 9–10(97–98): 54–9. (in Russian)]
 19. Halcox J. P., Schenke W. H., Zalos G., Mincemoyer R., Prasad A., Waclawiw M. A. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002; 106(6): 653–8.
 20. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л., Ермолов С. Ю., Ермолова Т. В., Манасян С. Г. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12(6): 733–42. [Shabrov A. V., Apresyan A. G., Dobkes A. L., Ermolov S. Yu., Ermolova T. V., Manasyan S. G. i dr. Sovremennye metody otsenki endotelial'noi disfunktsii i vozmozhnosti ikh primeneniya v prakticheskoi meditsine. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12(6): 733–42. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Болотова Е. В., Комиссарова И. М. Частота эндотелиальной дисфункции у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Доктор.Ру*. 2018. № 4 (148). С. 53–58.

Citation format for this article:

Bolotova E. V., Komissarova I. M. The Prevalence of Endothelial Dysfunction in People at Risk for Cardiovascular Disorders. *Doctor.Ru*. 2018. 4(148): 53–58.

Научно-технический прогресс в системе догоспитальной диагностики и лечения пациентов с острым коронарным синдромом

В. В. Кириллов

Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Цель обзора: представить историю развития и становления догоспитальной кардиологической помощи населению в нашей стране.

Основные положения: Приводятся данные о возможностях оказания скорой медицинской помощи (СМП) пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС). Показана необходимость применения на догоспитальном этапе различных медико-технических приборов, диагностических методов и лекарственных средств для поддержания жизни таких больных. Рассмотрены исторические этапы использования бригадами СМП различных методов интенсивной терапии при угрожающих жизни состояниях. Изучены данные литературы о клинической значимости, эффективности применения и перспективах развития догоспитальной медицинской помощи пациентам при острых сердечно-сосудистых заболеваниях.

Заключение: На сегодняшний день реализация новых научно-технических возможностей по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи больным с ОКС как на догоспитальном, так и на стационарном этапе полностью зависит от улучшения работы отечественной системы здравоохранения в целом.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, острые коронарные синдромы, интеграция медицинской техники.

Scientific and Technical Advances in Prehospital Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome

V. V. Kirillov

Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

Objective of the Review: To describe the emergence and development of prehospital cardiac care in Russia.

Key Points: The paper highlights how patients with acute coronary syndrome (ACS) may benefit from emergency medical care (EMC). It emphasizes the need for using various medical equipment, diagnostic tools, and medications in prehospital settings to keep these patients alive. The paper describes the various stages through which EMC teams came to use various intensive care methods in patients with life-threatening conditions. It also includes data from the literature, concerning the clinical significance, effectiveness, and further development prospects of prehospital medical care for patients with acute cardiovascular diseases.

Conclusion: Successful implementation of new scientific and technical solutions in providing skilled prehospital and hospital medical care to patients with ACS currently depends entirely on improvements in the Russian healthcare system as a whole.

Keywords: emergency medical care, acute coronary syndromes, integration of medical equipment.

Одна из актуальных проблем современной медицинской науки — борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности ИБС. ИБС занимает 1-е место в структуре смертности от ССЗ [1] как по частоте, так и по серьезности прогноза при развитии опаснейших ОКС: нестабильной стенокардии, острой коронарной недостаточности, инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти (ВКС) [2].

С 60–70-х гг. прошлого столетия по настоящее время острые формы ИБС являются самой частой причиной неотложных кардиологических состояний у амбулаторных больных, которым необходима скорая медицинская помощь (СМП) [3].

Для активной борьбы с ССЗ отечественные ученые и организаторы здравоохранения разработали новую, достаточно гибкую и эффективную систему диагностических, лечебных и профилактических мер, работающую по единой методологии на догоспитальном и госпитальных этапах [4]. Это стало возможно после организации в 1975 г. Всесоюзного кардиологического научного центра, создания в нашей стране в 1977 г. специализированной кардиологической службы и формирования в 1978 г. единой структуры оказания кардиологической помощи больным с острыми ССЗ, приводящими к внезапной смерти [5].

Организация в системе здравоохранения (1965–1977) специальной кардиологической службы, обеспеченной

достаточной материально-технической базой и хорошо подготовленными кадрами, существенно изменила возможности оказания медицинской помощи больным с инфарктом миокарда [6]. Кроме этого, создание блоков интенсивного наблюдения и формирование специализированных кардиореанимационных бригад СМП (1965–1970 гг.) определили пути интенсивного лечения инфаркта миокарда в стационарах [7, 8] и борьбы с проявлениями острой сердечно-сосудистой недостаточности и терминальными состояниями, особенно с ВКС на догоспитальном этапе [9, 10].

Рассматривая конкретные меры улучшения догоспитальной кардиологической помощи населению, отечественные специалисты большое внимание уделяли совершенствованию организационных форм и методов интенсивной терапии в условиях работы городской и ведомственной службы СМП [11, 12], так как раннее распознавание и диагностика ССЗ [13, 14], своевременное лечение и, возможно, ранняя госпитализация способствуют снижению смертности от острых проявлений ИБС [15, 16].

Оптимизация работы службы СМП базировалась на высокой квалификации медицинского персонала [17], достаточном уровне медикаментозного оснащения с включением средств стационарной кардиологической помощи [18] и на дифференцированном подходе к неотложной терапии [19], в основе которой — синдромное интенсивное лечение

угрожающего жизни состояния [20] или немедленные реанимационные мероприятия по восстановлению жизненно важных функций организма [21, 22].

Реализация этих принципов не обошла стороной и лечебные учреждения 4-го Главного управления при Минздраве СССР. Так, в 1969–1970 гг. на базе отделения СМП Первой поликлиники были созданы бригады специализированной кардиореанимационной помощи [23]. В медицинской диспетчерской отделения постоянно обрабатывали четкую профильность направления кардиологических и специализированных бригад именно к тем больным, которые нуждались в высококвалифицированной urgentной кардиологической помощи на догоспитальном этапе (при угрозе ВКС). Среди них пациенты с клиническими синдромами острой коронарной недостаточности: аритмией, коллапсом, удушьем и внезапной остановкой сердца [24, 25].

За 49 лет деятельности бригад медицинский персонал предпринимал эффективные меры для снижения догоспитальной летальности от острых ССЗ. Фактически за прошедшие годы значительно изменились целевое и функциональное предназначение бригад [26, 27] и объем оказываемой ими медицинской помощи [28], что связано в первую очередь с усовершенствованием научно-технического [29], медикаментозного [30] и автотранспортного оснащения [31].

Анализируя пути сокращения числа случаев ВКС среди пациентов, наблюдаемых в Первой поликлинике 4-го Государственного управления при Минздраве СССР, и исходя из конкретных эпидемиологических оценок структуры смертности от ССЗ среди контингента поликлиники, развития терминальных осложнений при острых проявлениях ИБС и риска их возникновения на догоспитальном этапе, сотрудники отделения СМП с целью диагностической оценки степени раннего и отдаленного риска развития ОКС за 1983–1988 гг. исследовали клинические проявления ИБС и уточнили по четырем категориям риска многие факторы, связанные с угрозой развития терминального состояния больных (факторы риска ИБС, продромальные явления, провоцирующие угрозу, предикторы ВКС и клинические синдромы, действующие при функционально-органной недостаточности миокарда) [32].

Стратегия борьбы с этими факторами и вызванными ими неотложными состояниями позволила активно противостоять их развитию на догоспитальном этапе и в течение 5 лет сократить на 11% частоту внезапных летальных исходов среди больных с острыми формами ИБС [33].

Отечественный и зарубежный опыт лечебно-диагностической работы служб неотложной и скорой помощи говорит о 10 медико-технических революциях в оказании экстренной медицинской помощи больным с неотложными состояниями [4, 9, 17, 20, 34]. За период 1970–2000 гг. поэтапно внедряли медико-технические приборы, диагностические и фармацевтические средства для поддержания жизни пациентов [35], в дальнейшем нашедшие широкое применение на догоспитальном этапе [36].

1. Кислородотерапия (кислородный ингалятор КИ-3М, СССР) и наркозно-дыхательное обеспечение (аппарат наркозный АН-8, СССР) с наркозно-дыхательной стенкой (установка «Красногвардеец», СССР; системы ВОС, Великобритания, и Dräger, Германия; наркозная стойка Titus, Германия). Ежегодно на этапе СМП выполняли до 80 наркозов и 500 оксигенаций.

2. ИВЛ — управляемое дыхание (дыхательные приборы ДП-1 и ДП-2, СССР; Pulmotor, Германия; Oxylog, Германия)

с реанимационной аппаратурой («АМВУ с дыханием», Дания). Ежегодно до 50 больных нуждались в ИВЛ и реанимационном пособии.

3. Электрокардиографическая диагностика (аппараты «Салют», СССР; Cardiostat, Германия; аппарат ЕК-41, 44, 54, Германия; прибор Cardiovit (АТ-3/АТ-4, Швейцария). ЭКГ выполняют каждому больному (более 10 тыс. в год), независимо от профильности вызова бригады.

4. Дефибрилляция (дефибрилляторы ДКИ-01, СССР; Cardiosecours, Франция; Defiscor-M и Defigard, Германия; аппарат Lifepac-10,12, США). Технически бригады проводили дефибрилляцию во всех случаях регистрации клинической смерти больных.

5. Компрессионно-аппаратное обеспечение (торакальный массажер — аппарат Sirepuls O₂, Германия; ручное устройство CardioPump, Дания). Непрямой массаж сердца осуществлялся бригадами СМП в зависимости от клинической ситуации.

6. Мониторное ЭКГ-наблюдение (ЭКГ-визор Sirecust-50, Германия; кардиомонитор MSG-1, Швейцария; монитор PROPA-Q, США). Данный метод контроля сердечно-сосудистой деятельности постоянно использовали на месте вызова бригад при купировании нарушений ритма сердца (более 200 пациентов в год) и при транспортировке больных в стационары (более 3 тысячи пациентов в год).

7. Электрокардиостимуляция (набор для трансторакальной внутрисердечной стимуляции миокарда (зонд-электрод вводят через иглу для внутрисердечной инъекции) Elecat, США; прибор для чреспищеводной стимуляции сердца TUR-30, Германия). Ежегодно ее производили 20–30 больным.

8. Инфузионно-дозированная система (прибор Perfusor SECURA, Германия) для внутривенного введения лекарственных средств (болюсом). Специализированные бригады применяют ее при купировании болевого синдрома, нарушений ритма сердца, профилактики фибрилляции желудочков и т. д. (30–50 больных в год).

9. Лекарственные средства в различных формах: таблетки для рассасывания, аппликаторы на десну, аэрозоли, препараты для наружного применения, растворы для внутримышечного и внутривенного введения. В арсенале врачей есть нитраты, нейролептанальгетики, наркотические средства, антиаритмики, β-адреноблокаторы, тромболитики, антикоагулянты, сосудорасширяющие, гипотензивные и другие средства (всего около 60 наименований). Препарат, необходимый в том или ином случае, выбирает врач в зависимости от клинической картины острого состояния и тяжести его течения [27, 37].

10. Экспресс-диагностика: стали применяться тестовые полоски для определения концентрации глюкозы в крови и моче (Combur-Test, Австрия), для определения скрытой крови в каловых массах (Немо-Test, Австрия) для оперативного подтверждения (в течение 5 мин) возможности развития желудочно-кишечного кровотечения. Появился иммуноферментный (неинвазивный) диагностикум Myoglobin-Latex-Test (Германия) для измерения концентрации миоглобина в сыворотке крови с целью раннего выявления острого повреждения миокарда. Данный тест позволяет подтвердить диагноз инфаркта миокарда у больных ИБС (при сомнительной ЭКГ) в первые 2–3 часа от начала заболевания.

Одним из наиболее важных методов диагностики острых форм ИБС признана ЭКГ [38], но в 1990-е гг. врачи городских бригад СМП на догоспитальном этапе проводили ее только у 76,6% больных [17]. Нередко недостаточный объем диагностических обследований становится причиной ошибок при установлении диагноза [39] и повторных вызовов [40].

Мониторинг ЭКГ также служит наиболее эффективным средством контроля сердечной деятельности [41] при проведении реанимационного пособия [42], купировании нарушений ритма [43] и транспортировке тяжелых кардиологических больных [44].

А. П. Голиков и соавт. [19] сообщают о высокой эффективности метода исследования центральной гемодинамики на догоспитальном этапе. Кардиологические бригады применяют данный метод для дифференцированной терапии осложнений инфаркта миокарда: отека легких, сердечной астмы и гипертонических кризов.

По мнению многих авторов [20, 26, 28, 38, 42], дефибриляция является одним из важнейших способов реанимационной помощи при внезапной остановке сердца, и ее раннее проведение способствует более быстрому восстановлению гемодинамики и функционирования жизненно важных органов [45].

Возможности реанимационной помощи ургентным больным расширяет чреспищеводная электрокардиостимуляция [46]. Одновременно с ней можно выполнять массаж сердца [42] и проводить внутривенную лекарственную терапию [47].

Очень действенна при пароксизмальных нарушениях ритма сердца на догоспитальном этапе электроимпульсная терапия [48], ее применение — основной резерв снижения летальности при данной патологии.

Комплекс мероприятий интенсивной терапии больных острыми формами ИБС включает пункцию и катетеризацию периферических и магистральных сосудов (в 20,5–57,3% случаев) [47], а также болюсную диффузию различных лекарственных препаратов [49].

Для купирования болевого синдрома, выступающего наиболее частым и тяжелым клиническим проявлением инфаркта миокарда [4, 10, 28] и различных форм стенокардии [6, 18, 19], многие авторы [20, 33, 38] предпочитают не только наркотические средства, но и нейрорептаналгезию. Этот метод снижает пре- и постнагрузку на сердце, уменьшает потребность миокарда в кислороде и не влияет на ЧСС.

В тех же целях широко применяют и купирование ангинозного приступа нитропрепаратами, которые являются не только симптоматическими, но и патогенетическими средствами лечения болевого синдрома при инфаркте миокарда и стенокардии [50]. Некоторые исследователи [2, 6, 19, 27, 37] рекомендуют сочетать их с инотропными лекарственными средствами — антиаритмиками.

По мнению многих авторов [8, 18, 28, 41], для стабилизации электрической активности сердца важна антиаритмическая терапия [51] (амиодарон, лидокаин, прокаинамид, магния сульфат), как при возникших пароксизмальных аритмиях, так и в целях профилактики первичной фибрилляции желудочков [52] в ранние сроки инфаркта миокарда, особенно в условиях догоспитального этапа [53, 54]. По литературным данным [6, 10, 19, 24, 32, 51], профилактическое применение наряду с антиаритмиками β -адреноблокаторов также уменьшает частоту внезапной смерти [11, 18, 25]. Для этих целей приоритетна фармакотерапия на основе блокаторов медленных кальциевых каналов, антиоксидантов, фосфокреатина [55].

В поэтапной реализации мер по совершенствованию лечебно-диагностической работы службы СМП на местах (в регионах) руководство лечебных учреждений не только определяет перспективы дальнейшей модернизации аппаратного оснащения бригад, но и решает задачи по расшире-

нию функциональных возможностей бригад СМП: по аппаратной диагностике [56], адекватной тактике лекарственного купирования острых состояний [4, 20, 26, 37], внедрения современных инновационных диагностических медицинских технологий [57] и механических устройств для выполнения экстренных манипуляций [58], а также научно-практических международных рекомендаций по лечению желудочковых аритмий [59], предотвращению внезапной остановки сердца [60] и профилактики ВКС [61].

В прошлом медицинскую технику всегда меняли и внедряли постепенно. Однако сегодня неизбежны интеграция, активное развитие корпоративных связей в производстве новых приборов. Во многих странах мира быстро формируются новые основные тенденции:

- переход от параметров фиксации состояния пациента к оценке и использованию резервных возможностей организма (автоматический компрессор — массажер сердца);
- усиление связи медицинской техники с фармацевтикой (дозаторы болюсного введения лекарственных средств);
- интеграция новых технологий в каждый этап неотложной терапии (монитор/дефибриллятор с опцией контроля качества реанимации).

Наконец, заметно все более широкое распространение медицинской техники среди населения, например тонометров, глюкометров, электрокардиографов, публичных и домашних дефибрилляторов и т. д.

Последние разработки в области медицинской техники наглядно продемонстрировала 27-я Международная выставка «Здравоохранение-2017», проведенная 4–8 декабря 2017 г. в Москве. Среди продукции, представленной специалистами из России и других стран, некоторые новые приборы, системы и оборудование заслуживают пристального внимания как приоритетные средства для нужд СМП:

- РЕАНИМОБИЛЬ (Ульяновск) — автомашина класса С на базе Fiat Ducato (высота салона — 1850 мм);
- РЕАКОМП (Санкт-Петербург) — портативный комплекс дыхательной реанимации; VEGA и AEROS 4300 (Россия, Москва) — портативные приборы для проведения ИВЛ;
- Cardiserv (фирма MS Westfalia, Германия) — портативный монофазный дефибриллятор-монитор;
- Defigard 5000 (фирма Schiller, Швейцария) — бифазный дефибриллятор/монитор;
- ARGUS PRO LifeCare (фирма Schiller, Швейцария) — многофункциональный монитор с функциями дефибриллятора и пейсмекера;
- FRED easyport (фирма Schiller, Швейцария) — карманный автоматический наружный дефибриллятор (масса — 450 г) для личного пользования;
- HeartStart FRx (фирма Phillips, Нидерланды) — публичный автоматический наружный бифазный дефибриллятор;
- HeartStart MRx (фирма Phillips, Нидерланды) — монитор/дефибриллятор с технологией Q-CPR (оценкой качества сердечно-легочной реанимации) и наружной кардиостимуляцией;
- Zoll M Series (фирма Zoll Medical Corporation, США) — бифазный многофункциональный дефибриллятор для квалифицированной кардиореанимации;
- COBAS Cardio (фирма Roche, Германия) — портативный (650 г) иммунохимический экспресс-анализатор для

количественного определения следующих маркеров: тропонина Т, КК-МВ (маркера повреждения миокарда), миоглобина, D-димера (маркера тромбоза), мозгового натриуретического гормона (маркера сердечной недостаточности);

- AutoPulse (фирма Zoll Medical Corporation, США) — автоматическое устройство циркуляторной компрессии грудной клетки для непрямого массажа сердца;
- ATMOS C 161 (фирма Medizin Technik, Германия) — дыхательный аспиратор (отсос) для нужд неотложной медицины;
- LUCAS 2 (фирма Physio Control, США) — электромеханическое устройство для аппаратных компрессий грудной клетки в практике проведения реанимационных мероприятий [58].

Это только некоторые новинки медицинской техники, но важно как можно быстрее интегрировать их в повседневную практику, чтобы не отставать от прогресса отечественной и зарубежной неотложной медицины по средствам аппаратной диагностики и лечебным научно-практическим клиническим рекомендациям [62].

Как известно, служба СМП отличается специфическими особенностями, характеризующими ее как одну из отраслей неотложной медицины. Прежде всего, это экстремальные условия работы бригад медиков. Следовательно, быстрый, объективный и результативный контроль функционального состояния организма можно обеспечить только с помощью медицинской техники. Сейчас без ее применения невозможен правильный выбор лечебной помощи в критических ситуациях, своевременное использование технических средств в таких условиях улучшает результаты интенсивной терапии при выведении больных из критических состояний. Весь комплекс результативных действий медицинского персонала по «возобновлению жизни», так называемое реанимационное пособие, немислимы без медицинских приборов. Именно технические приспособления позволяют обеспечить искусственное дыхание, непрямой массаж сердца и провести активные медицинские процедуры, когда с помощью электрических импульсов (дефибрилляции) и фармацевтических средств (при борьбе с коллапсом или аритмиями) можно стабилизировать гемодинамику и восстановить ритм сердца умирающего [63, 64].

Роль медицинской техники в работе службы СМП связана с ее задачами: эффективным наблюдением за текущими изменениями организма больного (мониторинг основных функций), оперативной сигнализацией об отклонениях заданных параметров (сторожевой (alarm) контроль); накоплением, анализом и архивированием собственной (отделения СМП) базы данных (информационная система оценки критических состояний). О технологических возможностях медицинской аппаратуры сказано выше, сегодня на догоспитальном этапе ее практически используют для:

- контроля функционального состояния больного;
- контроля лечебно-диагностических действий медицинского персонала;
- контроля работы аппаратуры по обеспечению ингаляций, инъекций, инфузий и т. п.

В перспективе ближайших 1,5 лет создание (по данным технологов) компьютеризированного (универсального) монитора по контролю тяжести общего состояния пациента с использованием результатов неинвазивных и инвазивных измерений пульса, температуры, АД, ЭКГ, ЧДД, состояния газов и pH крови [65].

Научно-технический прогресс за последние 10 лет в системе отечественного здравоохранения коснулся не только догоспитального [66], но и стационарного этапа лечения больных ИБС. Широкое внедрение новых технологий и изменение принципов организации стационарной медицинской помощи кардиологическим больным в России начались с 2008 г. в рамках национального проекта «Здоровье», касающегося лечения ОКС, после утверждения Правительством РФ плана мероприятий по профилактике, диагностике, лечению ССЗ на 2008–2010 гг. Со времени их проведения в России произошли изменения в организации лечения ОКС. Так, в 83 регионах РФ крупные стационары были оборудованы аппаратурой для проведения инвазивных коронарных процедур. Фактически за прошедшие годы значительно изменились целевое и функциональное предназначение стационарных учреждений [7, 8, 68, 71] и объем оказываемой ими медицинской помощи [69, 73, 74], что связано в первую очередь с утверждением современных стандартов специализированной медицинской помощи при ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST (по ЭКГ).

Известно, что в странах Европейского Союза заболеваемость и смертность от острого инфаркта миокарда прогрессивно снижаются в течение последних десятилетий [17, 67]. Значительные успехи в снижении смертности от острого инфаркта миокарда за эти годы были достигнуты и в нашей стране [70–72], что подтверждается результатами наблюдательных клинических исследований-регистров ОКС (РЕКОРД, РЕКОРД-2, РЕКОРД-3) [73, 74]. Так, например, основную группу анализа регистра ОКС РЕКОРД-3 (март–апрель 2015 г.) составили 2504 пациента, госпитализированные в 52 стационара 37 различных городов России с подозрением на ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST. Лечение проводилось в стационарах, имевших возможность выполнить коронарографию, чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование (72%) и не имевших таких возможностей (28%). Среди госпитализированных 61% составили мужчины и 39% женщины. Средний возраст больных — $64,6 \pm 12$ лет. Доля пациентов в возрасте 65 лет и старше — 72%. Бригадами СМП были доставлены в стационары 70% участников. Инвазивная коронарография выполнена у 84% пациентов, первичное чрескожное коронарное вмешательство в первые 60 минут от поступления — у 45%. В связи с клиническим эпизодом ОКС с подъемом сегмента ST тромболитическую терапию получили 32% больных, из них 49% — в стационаре, 51% — на догоспитальном этапе.

Полученные данные регистров ОКС важны для подробного изучения острых клинических состояний, т. к. они тесно связаны с высоким риском развития ВКС у этих пациентов [76]. Полученные результаты имеют научно-практическое значение и помогают повысить качество лечения пациентов с ИБС [68], что позволит повысить рационально распределять средства и ресурсы в дальнейшем. В настоящее время они должны быть направлены на:

- реализацию к 2020 г. Федеральной сосудистой программы по созданию действующих (инвазивных) сосудистых центров [71];
- повышение доступности своевременной высокотехнологичной стационарной медицинской помощи пациентам с ОКС [69, 70];
- улучшение амбулаторно-профилактической помощи больным с факторами риска атеросклероза и его осложнений, особенно лицам пожилого и старческого возраста [72, 76];

- повышение информированности населения о жизнеугрожающих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и основных этапах самопомощи при их развитии [77];
- усовершенствованию методических мер по внедрению национальной автоматизированной программы кодирования смерти на основании выбора ее первоначальной причины по классификации МКБ-10 [75].

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Всемирный атлас по профилактике и контролю сердечно-сосудистых заболеваний. Женева; 2010. 108 с. [VOZ. Vsemirnyi atlas po profilaktike i kontrolyu serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Zheneva; 2010. 108 s. (in Russian)]
2. Ruff C. T., Braunwald E. The evolving epidemiology of acute coronary syndromes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8(3): 140–7.
3. Бойцов С. А., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Акинина С. А., Фурменко Г. И. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: по результатам российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2: 59–64. [Boitsov S. A., Nikulina N. N., Yakushin S. S., Akinina S. A., Furmenko G. I. Vnezapnaya serdechnaya smert' u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa: po rezul'tatam rossiiskogo mnogotsentrovogo epidemiolegicheskogo issledovaniya zabolevaemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lecheniya ostrykh form IBS (REZONANS). *Ros. kardiolog. zhurn.* 2011; 2: 59–64. (in Russian)]
4. Руда М. Я. Острый коронарный синдром: система организации лечения. *Кардиология.* 2011; 3: 4–9. [Ruda M. Ya. Ostryi koronarnyi sindrom: sistema organizatsii lecheniya. *Kardiologiya.* 2011; 3: 4–9. (in Russian)]
5. Чазов Е. И., Бойцов С. А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. *Кардиол. вестн.* 2009; 1: 5–11. [Chazov E. I., Boitsov S. A. Puti snizheniya serdechno-sosudistoi smertnosti v strane. *Kardiolog. vestn.* 2009; 1: 5–11. (in Russian)]
6. Чазов Е. И., Руда М. Я. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет. *Кардиология.* 1989; 11: 11–14. [Chazov E. I., Ruda M. Ya. Razvitie osnovnykh napravlenii v lechenii bol'nykh infarktom miokarda za poslednie 25 let. *Kardiologiya.* 1989; 11: 11–14. (in Russian)]
7. Курочкина О. Н., Хохлов А. Л., Богомолов А. Н. Лечение больных с первичным и повторным инфарктом миокарда в специализированном медицинском учреждении. *Фармакоэкономика.* 2012; 1: 59–61. [Kurochkina O. N., Khokhlov A. L., Bogomolov A. N. Lechenie bol'nykh s pervichnym i povtornym infarktom miokarda v spetsializirovannom meditsinskom uchrezhdenii. *Farmakoeconomika.* 2012; 1: 59–61. (in Russian)]
8. Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Иванова Г. Е., Бойцов С. А., Андреев А. Г., Барбараш О. Л. и др. Пилотный проект «Развитие системы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации». *Результаты трехлетнего наблюдения. Вестн. восстановительной медицины.* 2016; 4(74): 2–11. [Bubnova M. G., Aronov D. M., Ivanova G. E., Boitsov S. A., Andreev A. G., Barbarash O. L. i dr. Pilotnyi projekt "Razvitie sistemy reabilitatsii bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v lechebnykh uchrezhdeniyakh sub'ektov Rossiiskoi Federatsii". *Rezultaty trekhletnego nablyudeniya. Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny.* 2016; 4(74): 2–11. (in Russian)]
9. Варшавский С. Ю., Меркушева Е. В., Перепеч Н. Б., Бершадский Б. Г., Чавпетов В. Ф. О повышении эффективности скорой медицинской помощи больным с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Здравоохранение Российской Федерации.* 1990; 6: 13–18. [Varshavskii S. Yu., Merkusheva E. V., Perepetch N. B., Bershadskii B. G., Chavpetov V. F. O povyshenii effektivnosti skoroi meditsinskoj pomoshchi bol'nyim s ostryimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii.* 1990; 6: 13–18. (in Russian)]
10. Терещенко С. Н., Жиров В. И. Основы лечения острых коронарных синдромов на догоспитальном этапе. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2009; 8: 81–6. [Tereshchenko S. N., Zhirov V. I. Osnovy lecheniya ostrykh koronarnykh sindromov na dogospital'nom etape. *Kardiovask. terapiya i profilaktika.* 2009; 8: 81–6. (in Russian)]
11. Кириллов В. В. Неотложная кардиологическая помощь во внебольничных условиях и пути ее совершенствования. *Здравоохранение Российской Федерации.* 1999; 1: 25–9. [Kirillov V. V. Neotlozhnaya kardiologicheskaya pomoshch' vo vnebol'nichnykh usloviyakh i puti ee sovershenstvovaniya. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii.* 1999; 1: 25–9. (in Russian)]
12. Толпыгина С. Н., Полянская Ю. Н., Марцевич С. Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9: 138–42. [Tolpygina S. N., Polyanskaya Yu. N., Martsevich S. Yu. Lechenie

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день реализация новых научно-технических возможностей по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи больным с ОКС на догоспитальном и стационарном этапах полностью зависит от улучшения работы отечественной системы здравоохранения в целом в соответствии с реализацией государственной программы развития отечественной медицины до 2020 г.

patsientov s khronicheskoi ishemicheskoi bolezniyu serdtsa v real'noi klinicheskoi praktike. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2013; 9: 138–42. (in Russian)]

13. Мальсагова М. А. Острый коронарный синдром на догоспитальном этапе: разработка алгоритма ведения больных и оценок его эффективности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005. 92 с. [Mal'sagova M. A. Ostryi koronarnyi sindrom na dogospital'nom etape: razrabotka algoritma vedeniya bol'nykh i otsenok ego effektivnosti: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2005. 92 s. (in Russian)]
14. Кириллов В. В., Голиков А. П. Ранняя экспресс-диагностика с помощью миоглобин-латекс-теста острых проявлений ишемической болезни сердца на догоспитальном этапе. *Кардиология.* 1991; 11: 14–18. [Kirillov V. V., Golikov A. P. Rannyya ekspress-diagnostika s pomoshch'yu mioglobin-lateks-testa ostrykh proyavlenii ishemicheskoi bolezni serdtsa na dogospital'nom etape. *Kardiologiya.* 1991; 11: 14–18. (in Russian)]
15. Никулина Н. Н. Регистрация заболеваемости и смертности от острых форм ИБС в России: выявленные проблемы и пути их решения. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2009; 8: 1–6. [Nikulina N. N. Registratsiya zabolevaemosti i smertnosti ot ostrykh form IBS v Rossii: vyvaylennyye problemy i puti ikh resheniya. *Kardiovask. terapiya i profilaktika.* 2009; 8: 1–6. (in Russian)]
16. Оценкова Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология.* 2009; 2: 67–72. [Oshchepkova E. V. Smertnost' naseleniya ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy v Rossiiskoi Federatsii v 2001–2006 gg. i puti po ee snizheniyu. *Kardiologiya.* 2009; 2: 67–72. (in Russian)]
17. Комаров Б. Д., Богницкая Т. Н., Арбаков А. И., Кустова Е. А., Картавенко В. И., Шиманко И. И. и др. Основы организации экстренной специализированной медицинской помощи. М.: Медицина; 1986. 272 с. [Komarov B. D., Bogmitskaya T. N., Arbakov A. I., Kustova E. A., Kartavenko V. I., Shimanko I. I. i dr. Osnovy organizatsii ekstremnoi spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi. M.: Meditsina; 1986. 272 s. (in Russian)]
18. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. М.; 2005. 250 с. [Karpov Yu. A. Sorokin E. V. Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdtsa: strategiya i taktika lecheniya. M.; 2005. 250 s. (in Russian)]
19. Голиков А. П., Эстрин В. А., Закин А. М. Дифференцированная терапия в неотложной кардиологии. *Кардиология.* 1990; 4: 5–10. [Golikov A. P., Estrin V. A., Zakin A. M. Diferentsirovannaya terapiya v neotlozhnoi kardiologii. *Kardiologiya.* 1990; 4: 5–10. (in Russian)]
20. Чазов Е. И., Бойцов С. А. Развитие современных организационных и лечебных технологий лечения острого коронарного синдрома как важное условие снижения сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. *Болезни сердца и сосудов.* 2008; 4: 4–11. [Chazov E. I., Boitsov S. A. Razvitie sovremennykh organizatsionnykh i lechebnykh tekhnologii lecheniya ostrogo koronarnogo sindroma kak vazhnoe uslovie snizheniya serdechno-sosudistoi smertnosti v Rossiiskoi Federatsii. *Bolezni serdtsa i sosudov.* 2008; 4: 4–11. (in Russian)]
21. Мороз В. В., ред. Методические рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2010 г.). М.; 2011. 524 с. [Moroz V. V., red. Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu reanimatsionnykh meropriyatii Evropeiskogo sojeta po reanimatsii (peresmotr 2010 g.). M.; 2011. 524 s. (in Russian)]
22. Обзор обновленных рекомендаций Американской ассоциации сердца по сердечно-легочной реанимации и неотложной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях от 2015 г. *Врач скорой помощи.* 2017; 2: 9–29; 3: 4–41. [Obzor obnovlennykh rekomendatsii Amerikanskoj assotsiatsii serdtsa po serdechno-legochnoi reanimatsii i neotlozhnoi pomoshchi pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh ot 2015 g. *Vrach skoroi pomoshchi.* 2017; 2: 9–29; 3: 4–41. (in Russian)]
23. Миронов С. П., Перов Ю. Л., Цветков В. М., Ястребов В. М. Кремлевская медицина (от истоков до наших дней). М.: Известия; 1997: 197–217. [Mironov S. P., Perov Yu. L., Tsvetkov V. M., Yastrebov V. M. Kremlevskaya meditsina (ot istokov do nashikh dnei). M.: Izvestiya; 1997: 197–217. (in Russian)]
24. Чазов Е. И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевт. архив.* 2008; 8: 11–16. [Chazov E. I. Puti snizheniya smertnosti ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Terapevt. arkhiv.* 2008; 8: 11–16. (in Russian)]

25. Кириллов В. В. Современные подходы врачей первичного звена к проведению неотложной терапии угрожающих жизни аритмий и медикаментозной профилактике угрозы развития внезапной коронарной смерти. *Кардиология*. 1999; 3: 57–63. [Kirillov V. V. Sovremennye podkhody vrachei pervichnogo звена k provedeniyu neotlozhnoi terapii ugrozhayushchikh zhizni aritmiy i medikamentoznoy profilaktike ugrozy razvitiya vnezapnoi koronarnoi smerti. *Kardiologiya*. 1999; 3: 57–63. (in Russian)]
26. Багненко С. Ф., Вёрткин А. Л., Мирошниченко А. Г., Хубутия М. Ш., ред. Руководство для врачей скорой медицинской помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 9–85. [Bagnenko S. F., Vertkin A. L., Miroshnichenko A. G., Khubutiya M. Sh., red. *Rukovodstvo dlya vrachei skoroi meditsinskoj pomoshchi*. M.: GEOTAR-Media; 2007: 9–85. (in Russian)]
27. Вёрткин А. Л., Мошина В. А., Тополянский В. А. Неотложная терапия при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе. *Лечащий врач*. 2005; 4: 60–3. [Vertkin A. L., Moshina V. A., Topolyanskiy V. A. Neotlozhnaya terapiya pri ostrom koronarnom sindrome na dogospital'nom etape. *Lechashchii vrach*. 2005; 4: 60–3. (in Russian)]
28. Вёрткин А. Л., Тополянский В. А., Городецкий В. В., Талибов О. Б. Лечение инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. *Доктор.Ру*. 2003; 1(12): 11–14. [Vertkin A. L., Topolyanskiy V. A., Gorodetskiy V. V., Talibov O. B. *Lechenie infarkta miokarda na dogospital'nom etape*. Doctor.Ru. 2003; 1(12): 11–14. (in Russian)]
29. Мирошниченко А. Г., Невский Д. И., Орлова Л. Ф., Рыбаков А. А. Оснащение выездных бригад скорой медицинской помощи специализированными наборами. Скорая медицинская помощь. 2011; 4: 4–14. [Miroshnichenko A. G., Nevskiy D. I., Orlova L. F., Rybakov A. A. *Osnashchenie vyezdnykh brigad skoroi meditsinskoj pomoshchi spetsializirovannymi naborami*. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2011; 4: 4–14. (in Russian)]
30. Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для скорой медицинской помощи. Приказ Минздрава РФ от 07.08.2013 г. № 549н. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70348224/> (дата обращения — 15.02.2018). [Ob utverzhdenii trebovaniy k komplektatsii lekarstvennymi preparatami i meditsinskimi izdeliyami ukhladok i naborov dlya skoroi meditsinskoj pomoshchi. *Prikaz Minzdrava RF ot 07.08.2013 g. № 549n*. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70348224/> (data obrashcheniya — 15.02.2018). (in Russian)]
31. Топорков А. А., Невский Д. И. Реализация и мониторинг национального проекта «Здоровье» по медицинской технике и автомобильной скорой медицинской помощи. *Мед. алфавит (Скорая помощь)*. 2007; 3: 7–10. [Toporkov A. A., Nevskiy D. I. *Realizatsiya i monitoring natsional'nogo proekta "Zdorov'e" po meditsinskoj tekhnike i avtomobil'noy skoroy meditsinskoj pomoshchi*. *Med. alfavit (Skoraya pomoshch')*. 2007; 3: 7–10. (in Russian)]
32. Кириллов В. В. Клинические предвестники развития внезапной коронарной смерти на догоспитальном этапе. *Экстренная помощь больным и ее эффективность: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998. 165 с.* [Kirillov V. V. *Klinicheskie predvestniki razvitiya vnezapnoi koronarnoi smerti na dogospital'nom etape*. *Ekstrennaya pomoshch' bol'nym i ee effektivnost'*: Dis. ... kand. med. nauk. M.; 1998. 165 s. (in Russian)]
33. Кириллов В. В. Внезапная коронарная смерть. *Экстренная помощь больным при внезапной коронарной смерти на догоспитальном этапе: монография. М.: Книга и бизнес; 2012: 250–90.* [Kirillov V. V. *Vnezapnaya koronarnaya smert'*. *Ekstrennaya pomoshch' bol'nym pri vnezapnoi koronarnoi smerti na dogospital'nom etape: monografiya*. M.: Kniga i biznes; 2012: 250–90. (in Russian)]
34. Eisenberg M. S., Pantridge F. J., Cobb L. A., Geddes J. S. The revolution and evolution of prehospital cardiac care. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156(15): 1611–19.
35. Eisenberg M. S., Atnod C., Herlitz J., Rea T. D. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2005; 67(1): 75–80.
36. Багненко С. Ф., Миннулин И. П., Мирошниченко А. Г., Разумный Н. В. Современное состояние и перспективы развития скорой медицинской помощи в Российской Федерации. *Скорая медицинская помощь*. 2013; 3: 4–9. [Bagnenko S. F., Minnulin I. P., Miroshnichenko A. G., Razumnii N. V. *Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya skoroi meditsinskoj pomoshchi v Rossiiskoi Federatsii*. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2013; 3: 4–9. (in Russian)]
37. Якушев Д. Б., Свешников В. А. Фармакология для врачей скорой медицинской помощи. *Врач скорой помощи*. 2011; 4: 35–66. [Yakushev D. B., Sveshnikov V. A. *Farmakologiya dlya vrachei skoroi meditsinskoj pomoshchi*. *Vrach skoroi pomoshchi*. 2011; 4: 35–66. (in Russian)]
38. Струтынский А. В. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца. В кн.: Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г., ред. *Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 102–47.* [Strutyanskiy A. V. *Neinvazivnye metody diagnostiki ishemiceskoi bolezni serdtsa*. V kn.: Belenkov Yu. N., Oganov R. G., red. *Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2007: 102–47. (in Russian)]
39. Кухарчук Г. А., Воронина У. В., Политов К. Г., Михайлов С. М. Состояние качества медицинской помощи при острых коронарных синдромах. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2012; 1: 34–9. [Kukharchuk G. A., Voronina U. V., Politov K. G., Mikhailov S. M. *Sostoyanie kachestva meditsinskoj pomoshchi pri ostrykh koronarnykh sindromakh*. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2012; 1: 34–9. (in Russian)]
40. Стародубов В. И., Калининская А. А., Шляфер С. И. Объем и характер деятельности службы скорой медицинской помощи в Российской Федерации. В кн.: *Первичная медицинская помощь: состояние и перспективы развития. М.: Медицина; 2007: 148–68.* [Starodubov V. I., Kalininskaya A. A., Shlyafers S. I. *Ob'em i kharakter deyatel'nosti sluzhby skoroi meditsinskoj pomoshchi v Rossiiskoi Federatsii*. V kn.: *Pervichnaya meditsinskaya pomoshch': sostoyanie i perspektivy razvitiya*. M.: Meditsina; 2007: 148–68. (in Russian)]
41. Люсов В. А., Волов Н. А., Гордеев И. Г., Лебедева А. Ю. Динамика показателей вариабельности ритма сердца в клинике острого периода инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.* 2007; 3: 31–5. [Lyusov V. A., Volov N. A., Gordeev I. G., Lebedeva A. Yu. *Dinamika pokazatelei variabel'nosti ritma serdtsa v klinike ostrogo perioda infarkta miokarda*. *Ros. kardiol. zhurn*. 2007; 3: 31–5. (in Russian)]
42. Руксин В. В. Внезапная сердечная смерть и сердечно-легочная реанимация. В кн.: Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г., ред. *Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 1175–95.* [Ruksin V. V. *Vnezapnaya serdechnaya smert' i serdechno-legochnaya reanimatsiya*. V kn.: Belenkov Yu. N., Oganov R. G., red. *Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2007: 1175–95. (in Russian)]
43. Руксин В. В. Неотложные состояния при аритмиях. В кн.: *Краткое руководство по неотложной кардиологии. СПб.: ИнформМед; 2009: 63–89.* [Ruksin V. V. *Neotlozhnye sostoyaniya pri aritmiyakh*. V kn.: *Kratkoe rukovodstvo po neotlozhnoi kardiologii*. SPb.: InformMed; 2009: 63–89. (in Russian)]
44. Кириллов В. В. Оптимизация применения медицинских технологий в скорой медицинской помощи. В кн.: *Мат-лы 1-го Всероссийского съезда врачей скорой медицинской помощи, Москва, 31 окт. — 3 нояб. 2005: тезисы докладов. М.; 2005: 37–8.* [Kirillov V. V. *Optimizatsiya primeneniya meditsinskikh tekhnologii v skoroi meditsinskoj pomoshchi*. V kn.: *Mat-ly 1-go Vserossiiskogo s'ezda vrachei skoroi meditsinskoj pomoshchi, Moskva, 31 okt. — 3 noyab. 2005: tezisy dokladov*. M.; 2005: 37–8. (in Russian)]
45. Востриков В. А. Электрическая дефибрилляция при внезапной остановке сердца на догоспитальном этапе. *Общая реаниматология*. 2005; 1: 41–5. [Vostrikov V. A. *Elektricheskaya defibrillyatsiya pri vnezapnoi ostanovke serdtsa na dogospital'nom etape*. *Obshchaya reanimatologiya*. 2005; 1: 41–5. (in Russian)]
46. Туманский К. Я., Жуков О. С. Показания и предварительные итоги применения чреспищеводной электрокардиостимуляции в условиях реанимационной бригады скорой помощи. *Неотложная специализированная медицинская помощь: сб. науч. трудов. ЛенНИИ скорой помощи*. 1985: 43–6. [Tumanskiy K. Ya., Zhukov O. S. *Pokazaniya i predvaritel'nye itogi primeneniya chrespishchevodnoy elektrokardiostimulyatsii v usloviyakh reanimatsionnoy brigady skoroi pomoshchi*. *Neotlozhnaya spetsializirovannaya meditsinskaya pomoshch': sb. nauch. trudov. LenNII skoroi pomoshchi*. 1985: 43–6. (in Russian)]
47. Данилов И. П. Трансфузионная терапия в клинике внутренних болезней. Минск; 2005. 300 с. [Danilov I. P. *Transfuzionnaya terapiya v klinike vnutrennikh boleznei*. Minsk; 2005. 300 s. (in Russian)]
48. Шараев П. И. Электроимпульсная терапия пароксизмальных нарушений ритма сердца под кратковременным наркозом в условиях кардиореанимационной бригады скорой помощи: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992. 168 с. [Sharayev P. I. *Elektroimpul'snaya terapiya paroksizmal'nykh narushenii ritma serdtsa pod kratkovremennym narkozom v usloviyakh kardioreanimatsionnoy brigady skoroi pomoshchi*: Dis. ... kand. med. nauk. M.; 1992. 168 s. (in Russian)]
49. Бурлаков Р. И., Стерлин Ю. Г., Розенблат Л. Ш., Юревич В. М. Мониторинг в анестезиологии и реаниматологии. М.: ВНИИМ-ВИТА; 2002. 214 с. [Burlakov R. I., Sterlin Yu. G., Rozenblat L. Sh., Yurevich V. M. *Monitoring v anesteziologii i reanimatologii*. M.: VNIIM-VITA; 2002. 214 s. (in Russian)]
50. Данковцева З. И., Затеищikov Д. А., Сидоренко Б. А., Егорова Н. А. Применение нитратов в медицине. *Фарматека*. 2002; 5: 55–62. [Dankovtseva Z. I., Zateishchikov D. A., Sidorenko B. A., Egorova N. A. *Primenenie nitratov v meditsine*. *Farmateka*. 2002; 5: 55–62. (in Russian)]
51. Ревизишли А. Ш. Интенсивная терапия нарушенной ритма сердца. В кн.: Генфальд Б. Р., Салтанов А. И., ред. *Интенсивная терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1: 592–615.* [Revishvili A. Sh. *Intensivnaya terapiya narushenii ritma serdtsa*. V kn.: Genfal'd B. R., Saltanov A. I., red. *Intensivnaya terapiya: natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2009. 1: 592–615. (in Russian)]
52. Chan P. S., McNally B., Nallamothu B. K., Tang F., Hammill B. G., Spertus J. A. et al. Long-term outcomes among elderly survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(3): e002924.
53. Zipes D. P., Wellens H. T. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998; 98(21): 2334–51.

54. Кириллов В. В. Prodrromal symptoms and ECG criteria of sudden coronary death development among cardiological patients. 14th European Congress of Internal Medicine. Moscow, 14–16 October 2015: Abstracts: 35.
55. Pedersen C. T., Kay G. N., Katman J., Borggreffe M., Della-Bella P., Dickfeld T. et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*. 2014; 16(9): 1257–83.
56. Кассиль В. Л., Рябова Н. М. Искусственная вентиляция легких в реаниматологии. М.: Медицина; 2004. 263 с. [Kassil' V. L., Ryabova N. M. *Iskustvennaya ventilatsiya legkikh v reanimatologii*. M.: Meditsina; 2004. 263 s. (in Russian)]
57. Скворцов В. В., Меднова Д. А. Диагностика острого инфаркта миокарда: фокус на тропонины. Современная лаборатория. 2015; 8: 24–6. [Skvortsov V. V., Mednova D. A. *Diagnostika ostrogo infarkta miokarda: fokus na troponiny. Sovremennaya laboratoriya*. 2015; 8: 24–6. (in Russian)]
58. Мишина Т. П., Марусанов В. Е. Перспективы повышения качества сердечно-легочной реанимации на догоспитальном этапе. Скорая медицинская помощь. 2016; 1: 41–9. [Mishina T. P., Marusanov V. E. *Perspektivy povysheniya kachestva serdechno-legochnoi reanimatsii na dogospital'nom etape. Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2016; 1: 41–9. (in Russian)]
59. Zipes D. P., Camm A. J., Borggreffe M., Buxton A. E., Chaitman B., Fromer M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur. Heart J.* 2006; 27(17): 2099–140.
60. Priori S. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggreffe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2015; 36(41): 2793–867.
61. Monsieurs K. G., Nolan J. P., Bossaert L. L., Greif R., Maconochie I. K., Nikolou N. I. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015; 95: 1–80.
62. Шубик Ю. В., Ревивили А. Ш., Неминуций Н. М., Баталов Р. Е., Благова О. В., Голицын С. П. и др. Российские клинические рекомендации по контролю за риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. *Вестн. аритмологии*. 2017; 89: 2–104. [Shubik Yu. V., Revishvili A. Sh., Neminiuschii N. M., Batalov R. E., Blagova O. V., Golitsyn S. P. i dr. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po kontrolyu za riskom vnezapnoi ostanovki serdtsa i vnezapnoi serdechnoi smerti, profilaktike i okazaniyu pervoi pomoshchi*. *Vestn. aritmologii*. 2017; 89: 2–104. (in Russian)]
63. Вёрткин А. Л., Талибов О. Б., Моница В. А., Наумов А. В. Новые возможности инструментальных методов при проведении сердечно-легочной реанимации на догоспитальном этапе. *Мед. алфавит (Скорая помощь)*. 2005; 6: 12–15. [Vertkin A. L., Talibov O. B., Monitsa V. A., Naumov A. V. *Novye vozmozhnosti instrumental'nykh metodov pri provedenii serdechno-legochnoi reanimatsii na dogospital'nom etape. Med. alfavit (Skoraya pomoshch')*. 2005; 6: 12–15. (in Russian)]
64. Акопов А. М., Мамджян Г. Г. Новое поколение медицинской техники для автомобилей скорой медицинской помощи. *Мед. алфавит (Скорая помощь)*. 2005; 2: 12–16; 6: 19–22. [Akopov A. M., Mamdzhyan G. G. *Novoe pokolenie meditsinskoi tekhniki dlya avtomobilei skoroi meditsinskoi pomoshchi*. *Med. alfavit (Skoraya pomoshch')*. 2005; 2: 12–16; 6: 19–22. (in Russian)]
65. Чурляев Ю. А., Григорьев Е. В., Чеченин М. Г., Михайловичев Ю. И. Интенсивный контроль: инвазивные и неинвазивные технологии в медицине критических состояний. В кн.: Мороз В. В., Кожур В. Л., ред. *Фундаментальные проблемы реаниматологии*. М.; 2001. 2: 308–15. [Churlyayev Yu. A., Grigor'ev E. V., Chechenin M. G., Mikhailovichyev Yu. I. *Intensivnyi kontrol': invazivnye i neinvazivnye tekhnologii v meditsine kriticheskikh sostoyanii*. V kn.: Moroz V. V., Kozhur V. L., red. *Fundamental'nye problemy reanimatologii*. M.; 2001. 2: 308–15. (in Russian)]
66. Мирошниченко А. Г., Стажаров В. В., Барсукова И. М., Линец Ю. П. Скорая медицинская помощь в свете государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 г. *Скорая медицинская помощь*. 2013; 2: 4–9. [Miroshnichenko A. G., Stazharov V. V., Barsukova I. M., Linets Yu. P. *Skoraya meditsinskaya pomoshch' v svete gosudarstvennoi programmy razvitiya zdoravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii do 2020 g. Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2013; 2: 4–9. (in Russian)]
67. Kristensen S. D., Laut K. G., Fajadet J., Kaifoszova Z., Kala P., Di Mario C. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur. Heart J.* 2014; 35(29): 1957–70.
68. Рябов В. В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., Марков В. А., Эрлх А. Д. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 11: 15–21. [Ryabov V. V., Syrkina A. G., Belokopytova N. V., Markov V. A., Erlikh A. D. *Ostryi koronarnyi sindrom s pod'emom segmenta ST u patients s neobstruktivnym porazheniem koronarnogo rusla*. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 11: 15–21. (in Russian)]
69. Kharlamov A. N. Cardiovascular burden and percutaneous intervention in Russian Federation: systematic epidemiological update. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017; 7(1): 60–84.
70. Самородская И. В., Барбараш О. Л., Кашталов В. В., Старинская М. А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 11: 22–6. [Samorodskaya I. V., Barbarash O. L., Kshatalov V. V., Starinskaya M. A. *Analiz pokazatelei smertnosti ot infarkta miokarda v Rossiiskoi Federatsii v 2006 i 2015 godakh*. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 11: 22–6. (in Russian)]
71. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Аналитическое управление аппарата Совета Федерации России. *Аналитический вестник*. 2015; 44: 1–107. [Ob aktual'nykh problemakh bor'by s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Analiticheskoe upravlenie apparata Soveta Federatsii Rossii*. *Analiticheskii vestnik*. 2015; 44: 1–107. (in Russian)]
72. Бойцов С. А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». *Профилактика. медицина*. 2012; 2: 3–10. [Boitsov S. A. *Profilaktika neinfektsionnykh zabolevaniy v strane: ot "chto delat'" k "kak delat'"*. *Profilakt. meditsina*. 2012; 2: 3–10. (in Russian)]
73. Эрлх А. Д., Грацианский Н. А. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST в практике российских стационаров: данные Регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2. *Кардиология*. 2012; 10: 9–14. [Erlikh A. D., Gratsianskii N. A. *Ostryi koronarnyi sindrom bez pod'ema segmenta ST v praktike rossiiskikh statsionarov: dannye Registrov REKORD i REKORD-2*. *Kardiologiya*. 2012; 10: 9–14. (in Russian)]
74. Эрлх А. Д., Грацианский Н. А. Российский Регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016; 56(4): 16–24. [Erlikh A. D., Gratsianskii N. A. *Rossiiskii Registr ostrogo koronarnogo sindroma REKORD-3. Kharakteristika patients i lechenie do vypiski iz stacionara*. *Kardiologiya*. 2016; 56(4): 16–24. (in Russian)]
75. Бойцов С. А., Самородская И. В. Половозрастные показатели смертности населения и годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности в Российской Федерации в 2012 г. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014; 2: 20–5. [Boitsov S. A., Samorodskaya I. V. *Polovozrastnye pokazateli smertnosti naseleniya i gody zhizni, poteryannye v rezul'tate prezhdevremennoi smertnosti v Rossiiskoi Federatsii v 2012 g. Problemy sotsial'noi gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2014; 2: 20–5. (in Russian)]
76. Кириллов В. В. Прогнозирование развития внезапной коронарной смерти в группе больных ишемической болезни сердца высокого риска. *Скорая медицинская помощь*. 2015; 4: 14–21. [Kirillov V. V. *Prognozirovanie razvitiya vnezapnoi koronarnoi smerti v grupe bol'nykh ishemicheskoi bolezni serdtsa vysokogo riska*. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2015; 4: 14–21. (in Russian)]
77. Кириллов В. В. Критерии эффективности оказания скорой медицинской помощи больным при острых формах сердечно-сосудистых заболеваний. *Амбулаторный прием*. 2017; 2: 26–31. [Kirillov V. V. *Kriterii effektivnosti okazaniya skoroi meditsinskoi pomoshchi bol'nym pri ostrykh formakh serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. *Ambulatornyi priem*. 2017; 2: 26–31. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Кириллов В. В. Научно-технический прогресс в системе догоспитальной диагностики и лечения пациентов с острым коронарным синдромом // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 59–65.

Citation format for this article:

Kirillov V. V. Scientific and Technical Advances in Prehospital Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Doctor.Ru*. 2018; 4(148): 59–65.



Оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда в зависимости от уровней белков острой фазы

К. П. Белоконева

Медицинский центр «Здоровое поколение», г. Новокузнецк

Цель исследования: изучить уровни белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

Материалы и методы. Исследовано содержание белков острой фазы — α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТр) и лактоферрина (ЛФ) — в сыворотке крови 97 пациентов с крупноочаговым ИМ, в качестве контроля использовали сыворотку крови 26 практически здоровых мужчин-добровольцев. Исследование проводилось на 1-е, 7-е и 14-е сутки развития ИМ.

Результаты. У пациентов после проведения тромболитической терапии (ТЛТ) отмечались более низкие показатели белков острой фазы по сравнению с не получившими ТЛТ, в 1-е и 7-е сутки ИМ эти различия были статистически значимыми. Показатели α_2 -МГ в обеих группах к 7-м и 14-м суткам повысились, но остались ниже нормы. Содержание α_1 -АТр также все время повышалось, однако в группе ТЛТ осталось ниже нормы, а у не получивших ТЛТ больных превысило контрольное значение. Концентрация ЛФ в группе ТЛТ в ходе наблюдения повышалась и уже к 7-му дню от ИМ стала выше нормы, а в группе без ТЛТ она к 7-му дню повысилась, а к 14-му вновь понизилась почти до исходного значения, но оставалась выше нормы.

Заключение. Исследование сывороточной концентрации белков острой фазы может применяться для оценки эффективности тромболитических препаратов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, белки острой фазы, тромболитическая терапия.



Evaluating the Relationship between Acute-Phase Protein Levels and the Efficacy of Thrombolytic Therapy in Myocardial Infarction Patients

К. П. Belokoneva

Healthy Generation Medical Center, Novokuznetsk

Objective of the Study: To evaluate acute-phase serum protein levels in myocardial infarction (MI) patients.

Materials and Methods: Acute-phase serum protein levels— α_2 -macroglobulin (α_2 M), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), and lactoferrin (LF) — were studied in 97 patients with large MIs. The control serum was taken from 26 apparently healthy male volunteers. Measurements were made on days 1, 7, and 14 after MI.

Study Results: Compared with patients who did not receive thrombolytic therapy (TLT), those who were given thrombolytic agents had lower acute-phase protein levels; on days 1 and 7 after MI these differences were statistically significant. In both groups, α_2 M levels increased by days 7 and 14, but were still below normal; α_1 -AT levels increased progressively, but were below normal in the TLT group and above the control values in the non-TLT group. LF levels increased constantly in the TLT group and exceeded the normal range by day 7 after MI, while in the non-TLT group they increased by day 7 and subsequently returned almost to baseline levels by day 14, but were still above normal.

Conclusion: Acute-phase serum protein levels can be used to assess the efficacy of thrombolytic agents.

Keywords: myocardial infarction, acute-phase proteins, thrombolytic therapy.

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из самых распространенных причин смерти и инвалидизации населения. Среди факторов, влияющих на продолжительность жизни и смертность при ИМ, наиболее серьезные — острая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и повторные коронарные атаки. У пациентов с ОКС и признаками сердечной недостаточности риск смерти в условиях стационара увеличивается в 4 раза.

Кардиогенный шок, согласно разным данным, наблюдается у 5–20% больных ИМ [1]. Летальность при нем остается высокой и находится в пределах 40–60%.

Раннее выявление предвестников острой сердечной недостаточности, своевременная ее коррекция в настоящее время становятся весьма актуальными задачами. Кроме того, имеют большое научно-прикладное значение особенности острой сердечной недостаточности, механизмы ее регуляции. Некроз кардиомиоцитов и выброс протениназ в циркуляцию приводят к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся активацией синтеза цитокинов, хемокинов, факторов роста, белков острой фазы [1–4]. Однако большинство современных исследователей акцентируют внимание на изменениях цитокинового профиля

без учета уровней белков [4–7], синтез которых стимулируется цитокинами, а также без учета осложнений ИМ [8]. В результате общей воспалительной реакции отмечается повышение или снижение в крови концентраций белков острой фазы воспаления. Нами детально изучено их изменение у больных с ИМ.

Цель исследования: изучить уровни белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у пациентов с ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кардиологического отделения № 1 МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка в период с 2008 по 2012 г. Белки острой фазы исследовали в сыворотке крови, полученной в 1-е, 7-е и 14-е сутки от возникновения заболевания, у 97 пациентов (средний возраст — $58,5 \pm 1,06$ года). Из них 57 человек были с неосложненным ИМ, 40 человек — с осложненным острой сердечной недостаточностью: 30 — с отеком легких и 10 — с кардиогенным шоком. В качестве контроля использовали сыворотку крови 26 практически здоровых мужчин-добровольцев сравнимого возраста ($53,3 \pm 2,2$ года), не имевших в анамнезе ИБС.

Белоконева Кристина Петровна — к. м. н., врач-кардиолог МЦ «Здоровое поколение» ООО «МедГарант». 654080, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, ул. Кирова, д. 131. E-mail: kri2295@yandex.ru

Уровни α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и α_1 -антитрипсина (α_1 -АТр) в сыворотке крови оценивали методом низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических поликлональных кроличьих антисывороток против данных белков. Концентрацию лактоферрина (ЛФ) определяли при помощи твердофазного ИФА с применением наборов тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Тромболитическая терапия (ТЛТ) была проведена 29 больным (29,9%), включенным в исследование (19 — стрептокиназой в дозе 1,5 млн Ед, 10 — тканевым активизатором плазминогена, тенектоплазой (Метализе) в дозе 50 мг) по стандартным схемам, рекомендованным ВНОК. Показания и противопоказания для ТЛТ определяли по критериям ВНОК. ТЛТ проведена 11 пациентам с неосложненным ИМ и 18 с ИМ, осложненным острой сердечной недостаточностью.

Временным стандартом для проведения ТЛТ являлся срок до 6 часов от начала клиники ОКС. Средние сроки госпитализации больных, получивших ТЛТ, в нашем исследовании составили $4,4 \pm 1,3$ часа. У 18 (62,1%) пациентов ТЛТ проведена на догоспитальном этапе кардиологическими бригадами скорой помощи.

Анализ данных проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0 и с помощью сертифицированной программы биостатистики InStat II (Sigma, США). Вычисляли среднее арифметическое значение (M), выборочное стандартное отклонение (STD) и ошибку средней арифметической величины (m). Данные в таблице представлены в виде $M \pm m$.

Все полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, использовали t-критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, применяли непараметрический тест Манна — Уитни (U-тест) для независимых совокупностей и T-тест Вилкоксона для попарно связанных выборок. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов после проведения ТЛТ в 1-е сутки ИМ отмечались статистически значимо более низкие показатели

белков острой фазы по сравнению с не получившими ТЛТ. Следовательно, ТЛТ интенсивно подавляет происходящее воспаление в миокарде в течение первых часов (острейшего периода ИМ) и суток развития ИМ (табл.).

На 7-е сутки ИМ в группе ТЛТ уровень α_2 -МГ был ниже, чем у больных, не получивших ТЛТ, но эта разница не была статистически значимой. На 14-сутки наблюдения у пациентов двух групп различий в показателях по уровню α_2 -МГ не наблюдалось.

После проведения ТЛТ на 7-е сутки отмечали более низкие показатели белков острой фазы, чем при отсутствии ТЛТ, при этом различия в концентрациях α_1 -АТр и ЛФ были статистически значимы (в обоих случаях $p = 0,03$). Это связано с тем, что в остром периоде ИМ возрастают уровни неспецифических показателей некроза и асептического воспаления, получивших название биохимических маркеров воспаления.

На 14-е сутки в группе ТЛТ уровни α_1 -АТр и ЛФ повысились, но содержание α_1 -АТр все еще было меньше контрольных значений, а ЛФ на всех этапах наблюдения оставалось выше нормы. У пациентов, которым ТЛТ не проводили, концентрация α_1 -АТр на 14-е сутки была повышена и превышала значения группы контроля ($p < 0,05$). Уровень ЛФ в данной группе на 14-е сутки наблюдения снизился, но оставался выше нормы ($p < 0,05$).

У больных, не получивших ТЛТ, в 1-е сутки ИМ концентрации α_2 -МГ и α_1 -АТр были статистически значимо снижены по сравнению с таковыми на 7-е и 14-е сутки (во всех случаях $p < 0,05$). Это связано с тем, что в 1-е сутки заболевания подавляется иммунологический статус больного с крупноочаговым ИМ.

Уровень ЛФ в 1-е сутки ИМ в группе не получивших ТЛТ также был снижен по сравнению с таковым в этой группе на 7-е сутки, несмотря на то, что ЛФ — быстро реагирующий на воспаление белок острой фазы. Возможно, это связано с объемом поражения миокарда, с молниеносным развитием иммунологических механизмов в миокарде. Показатели ЛФ на 14-е сутки ИМ у больных, которые не получали ТЛТ, были почти равны таковым в 1-е сутки.

Это объясняется тем, что в 1-е сутки ИМ происходит подавление иммунологических механизмов в миокарде, к 7-м суткам активизируются воспалительные механизмы в кардиомиоцитах, а к 14-м суткам при формировании рубца на месте некротизированной ткани миокарда происходит затухание всех процессов.

Таблица

Влияние тромболитической терапии (ТЛТ) на белки острой фазы воспаления у больных инфарктом миокарда (ИМ)

Белки острой фазы воспаления	Группа контроля (n = 26)	1-й день от ИМ		7-й день от ИМ		14-й день от ИМ	
		Группа ТЛТ (n = 29)	Группа без ТЛТ (n = 68)	Группа ТЛТ (n = 29)	Группа без ТЛТ (n = 68)	Группа ТЛТ (n = 24) [^]	Группа без ТЛТ (n = 68)
α_2 -макроглобулин, г/л	$1,90 \pm 0,13$	$0,52 \pm 0,40^{*,***}$	$1,33 \pm 0,84^{***}$	$1,55 \pm 0,14^{***}$	$1,70 \pm 0,12^{\#}$	$1,80 \pm 0,19$	$1,80 \pm 0,14^{\#}$
α_1 -антитрипсин, г/л	$1,94 \pm 0,12$	$0,67 \pm 0,35^{*,***}$	$1,68 \pm 0,1$	$1,60 \pm 0,14^*$	$2,23 \pm 0,13^{\#,***}$	$1,84 \pm 0,16$	$2,28 \pm 0,14^{\#,***}$
Лактоферрин, мг/л	$0,82 \pm 0,12$	$0,63 \pm 0,13^*$	$1,10 \pm 0,12^{***}$	$0,93 \pm 0,13^*$	$1,30 \pm 0,12^{***}$	$1,03 \pm 0,16$	$1,11 \pm 0,12^{***}$

[^] Пять пациентов не дожили до 14-го дня от развития инфаркта миокарда.

[#] Отличие от значения в 1-е сутки и развития инфаркта миокарда статистически значимо ($p < 0,05$).

^{*} Отличие от группы больных, не получивших тромболитическую терапию, статистически значимо ($p = 0,03$).

^{**} Отличие от группы больных, не получивших тромболитическую терапию, статистически значимо ($p = 0,02$).

^{***} Отличие от группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ), отмечали более низкие уровни α_1 -антитрипсина и лактоферрина на всех этапах исследования и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) на 1-е и 7-е сутки развития инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с пациентами, не получившими ТЛТ. Исключением стали показатели α_2 -МГ на 14-е сутки

наблюдения: они были примерно одинаковыми у больных обеих групп. Это объясняется тем, что к 14-м суткам ИМ происходит затухание всех процессов, так как формируется рубец на месте некроза.

Исследование сывороточной концентрации белков острой фазы воспаления может применяться для оценки эффективности тромболитических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akasaka Y., Morimoto N., Ishikawa Y., Fujita K. et al. Myocardial apoptosis associated with the expression of proinflammatory cytokines during the course of myocardial infarction. *Mod. Pathol.* 2006; 19(4): 588–98.
2. Зорин Н. А., Зорина В. Н., Зорина Р. М., Левченко В. Г. Универсальный регулятор — α_2 -макроглобулин (обзор литературы). *Клин. и лабор. диагностика.* 2004; 11: 18–22. [Zorin N. A., Zorina V. N., Zorina R. M., Levchenko V. G. Universal'nyi regulyator — α_2 -makroglobulin (obzor literatury). *Klin. i labor. diagnostika.* 2004; 11: 18–22. (in Russian)]
3. Biswas S., Ghoshal P. K., Mandal S. C. Relation of anti- to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction. *Korean J. Intern. Med.* 2010; 25(1): 44–50.
4. Brasier A. R. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2010; 86(2): 211–18.
5. Cleutjens J. P., Creemers E. E. Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction. *J. Card. Fail.* 2002; 8(6 suppl.): S344–8.
6. Elmas E., Lang S., Dempfle C. E., Kälsch T., Hannak D., Sueselbeck T. et al. High plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and interleukin-8 (IL-8) characterize patients prone to ventricular fibrillation complicating myocardial infarction. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45(10): 1360–5.
7. Schulz S., Birkenmeier G., Schagdarsurengin U. Role of LDL receptor-related protein (LRP) in coronary atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 2003; 92(2–3): 137–44.
8. Bode J. G., Fischer R., Häussinger D., Graeve L., Heinrich P. C., Schaper F. The inhibitory effect of IL-1 beta on IL-6-induced alpha 2-macroglobulin expression is due to activation of NF-kappa B. *J. Immunol.* 2001; 167(3): 1469–81. 

Библиографическая ссылка:

Белоконева К. П. Оценка эффективности тромболитической терапии при инфаркте миокарда в зависимости от уровней белков острой фазы // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 66–68.

Citation format for this article:

Belokoneva K. P. Evaluating the Relationship between Acute-Phase Protein Levels and the Efficacy of Thrombolytic Therapy in Myocardial Infarction Patients. *Doctor.Ru.* 2018. 4(148): 66–68.



Ресурсы дистанционного мониторинга в системе физической реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Н. П. Лямина, Е. В. Котельникова, Т. П. Липчанская, В. Н. Сенчихин

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России

Цель исследования: оценка возможностей использования мобильных технологий в процессе дистанционного мониторинга (ДМ) домашних программ физической реабилитации (ФР) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМсСТ).

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 24 пациента с ИМсСТ, средний возраст — $55,3 \pm 8,3$ года. Они включались в программу ДМ на 31 ± 5 сутки ИМсСТ. В домашних программах ФР использована дозированная ходьба. ДМ включал аутоанализ электрокардиограммы (ЭКГ), контроль физической активности и клинических показателей, асинхронное дистанционное консультирование. Эффективность ФР оценивалась по дистанции теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), активности пациента в ДМ и динамике личностного реагирования.

Результаты. Завершил исследование 21 (87,5%) больной. Через 3 месяцев ФР наблюдалась положительная динамика ТШХ — 443 ± 32 м (против 362 ± 37 м исходно; $p < 0,05$) при продолжительности ходьбы 44 ± 8 мин в день и среднем числе шагов $3223,6 \pm 27,7$ в день, общем расстоянии $10,4 \pm 0,2$ км в неделю и стабильной субъективной реакции. При аутоанализе ЭКГ бессимптомные эпизоды ишемии миокарда зарегистрированы у 2 (9,5%) пациентов, нарушения ритма — у 8 (38,1%). Доля больных с отсутствием/минимальными проявлениями дезадаптации возросла до 33,3% против исходных 12,5% ($p < 0,001$).

Заключение. Представленная система ДМ целесообразна для использования в амбулаторной ФР при ИМсСТ у пациентов. Применение цифровых устройств самоконтроля позволяет получать информацию для анализа и коррекции мероприятий ФР. Комплексным фактором эффективности ФР может являться повышение мотивированности больных путем обучения их навыкам самоконтроля и качества коммуникации «врач — пациент».

Ключевые слова: инфаркт миокарда, физическая реабилитация, дистанционный мониторинг, мобильные технологии.

Potential Benefits of Remote Monitoring in Physical Rehabilitation for Myocardial Infarction Patients

N. P. Lyamina, E. V. Kotelnikova, T. P. Lipchanskaya, V. N. Senchikhin

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health

Study Objective: To evaluate the potential benefits of using mobile technologies for remote monitoring of patients undergoing home-based physical rehabilitation programs after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: Twenty-four patients with STEMI (mean age 55.3 ± 8.3) took part in the study. They joined the remote monitoring program on day 31 ± 5 after STEMI. Physical rehabilitation was done at home in the form of controlled walking. Remote monitoring included automatic transmission of electrocardiogram (ECG) recordings, monitoring of the patient's physical activity and clinical parameters, and store-and-forward (asynchronous) counselling. The effectiveness of physical rehabilitation was assessed by the distance covered in a six-minute walk test (6MWT), patient activity as recorded by remote monitoring, and changes in the patient's subjective responses.

Study Results: Twenty-one (87.5%) patients completed the study. After three months of physical rehabilitation, there was a positive change in 6MWT results (443 ± 32 m vs. 362 ± 37 at baseline; $p < 0.05$); mean time of walking during the day was 44 ± 8 min, mean number of steps taken per day was $3,223.6 \pm 27.7$, and total distance covered per week was 10.4 ± 0.2 km. The patients' subjective responses were stable. During automatic ECG transmission, asymptomatic episodes of ischemia were documented in two (9.5%) patients, and heart rhythm disturbances were seen in eight (38.1%) patients. The percentage of patients with no or minimal signs of maladaptation increased to 33.3% from 12.5% at the outset ($p < 0.001$).

Conclusion: This remote monitoring system can be recommended for outpatient physical rehabilitation of STEMI patients. Digital devices for self-monitoring provide information that can be analyzed and used in adjusting physical rehabilitation plans. Improved patient motivation, achieved through a combination of acquired self-monitoring skills and better doctor-patient communication, may serve as an integrated factor in the effectiveness of physical rehabilitation.

Keywords: myocardial infarction, physical rehabilitation, remote monitoring, mobile technologies.

Форматы современных моделей медицинской помощи с их общей направленностью на сокращение расходов на лечение хронических заболеваний во многом определяются уровнем технологических решений и становятся все более регулируемы. Их целевой установкой является сохранение качества жизни пациента, поддерживаемого

мероприятиями первичной и вторичной профилактики и непрерывным контролем уровней физического и психосоциального функционирования. Важность реализации описанного подхода усиливается общемировой тенденцией к старению населения и ростом распространенности кардиоваскулярных заболеваний, обусловленных факторами образа жизни [1].

Котельникова Елена Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «СарГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России. 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: kotel elena@mail.ru

Липчанская Татьяна Павловна — к. м. н., научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «СарГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России. 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: tatvanalp@yandex.ru

Лямина Надежда Павловна — д. м. н., профессор, заместитель директора по науке НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «СарГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России. 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: lyana_n@mail.ru

Сенчихин Валерий Николаевич — к. м. н., старший научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «СарГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России. 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: valsen@inbox.ru



Это вводит в число первостепенных задач национальных систем здравоохранения разработку наиболее эффективных методов, побуждающих людей к более активному участию в процессе собственного лечения [2].

Перечисленные позиции имеют непосредственное отношение к оказанию реабилитационно-профилактической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями как к значимой технологической области процесса наблюдения пациентов с хроническими болезнями. Анализ результатов 3-летнего (2013–2015) периода кардиологической реабилитации (КР) в рамках пилотного проекта «Развитие системы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации» обнаружил множество проблем, касающихся организации КР, особенно ее амбулаторно-поликлинического этапа. Налицо практически полное отсутствие физической реабилитации (ФР) на этом этапе, обусловленное низким уровнем развития инфраструктуры, дефицитом квалифицированных кадров и сложностями применения существующих организационно-методических подходов [3].

Участие пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМсСТ) в хорошо структурированной программе КР с регулярными физическими упражнениями и другими мероприятиями вторичной профилактики следует рассматривать как возможность повышения приверженности к терапевтическим планам в целом (класс IIa, уровень A) [4]. В условиях разнообразия клинических ситуаций даже в пределах этой категории пациентов формирование программ ФР, особенно выполняемых вне стационара, требует тщательной оценки риска осложнений, связанных с объемом и мощностью рекомендуемой физической нагрузки (ФН) [4].

Существующие критерии стратификации пациентов с ИМсСТ позволяют выделять группы умеренного и высокого риска осложнений на этапах ФР, требующие наиболее тщательного кардиологического контроля [5]. В связи с этим дистанционный мониторинг (ДМ) основных клинико-инструментальных показателей приобретает дополнительное значение для обеспечения клинической стабильности больного на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации, особенно в домашних условиях. Эффективность такого «удаленного» управления КР определяется ранним выявлением и своевременной коррекцией нарушений еще на стадии невыполнения пациентом врачебных назначений и в итоге направлена на превенцию ситуаций госпитализации [6]. В дополнение к этому ДМ важен как ответ на проводимые лечебно-реабилитационные мероприятия, поскольку является инструментом объективизации выполнения врачебных рекомендаций в домашних условиях [7].

Общепринятое определение самопомощи трактует ее как «процесс самостоятельного принятия решений пациентами с целью поддержания своей физиологической стабильности», в котором ключевая роль отводится приемам самоконтроля (своевременному приему лекарственных препаратов, регулярным ФН, рациональному питанию, контролю массы тела и т. п.) [8]. Исходя из этого, концепцию кардио-реабилитационного ДМ можно охарактеризовать как «поддерживаемую самопомощь», т. е. предоставление больному квалифицированной телемедицинской помощи на основе полученной от него информации в процессе выполнения реабилитационно-профилактических программ.

Возможности современных дистанционных технологий позволяют не просто вывести КР за пределы медицинского учреждения, приблизив ее к месту проживания пациента,

но и превратить его в равноправного участника лечебного процесса путем удовлетворения потребностей в объеме и качестве непрерывного врачебного наблюдения. Появление медицинских цифровых устройств с возможностью передачи данных регистрации без «ручного» ввода и интернет-приложений для их обработки создало объективные условия для организации КР на новых принципах. В основу такой цифровой трансформации положена идея объединения на общей платформе данных, полученных в процессе взаимодействия врача и пациента, и результатов аналитического процесса с участием этих данных [9].

Простота использования приборов домашнего самоконтроля позиционируется как наиболее значимое условие успешности их применения [10]. Данные метаанализа, построенного на результатах 15 обзоров [11], исследующих эффективность домашних вмешательств на основе ДМ у пациентов очень высокого риска (с ИМсСТ, ХСН), свидетельствуют о снижении ОР общей смертности и госпитализации в связи с обострением (интервалы: 0,60–0,85 и 0,64–0,86 соответственно). В рейтинге анализируемых неинвазивных технологий ДМ (видеоконсультации, мобильный телемониторинг, автоматизированный телемониторинг на основе устройств, интерактивные речевые контакты, интернет-телемониторинг) наиболее значимыми для уменьшения риска смерти от всех причин и госпитализаций в связи с осложнениями были признаны только автоматический телемониторинг с приборами домашнего наблюдения и мобильный телемониторинг. При этом наибольшее снижение риска отмечено у пациентов-участников программ, недавно выписанных (≤ 28 дней) из стационара после острого коронарного события.

Значительная часть проблем, связанных с реализацией ДМ в системе КР, касается особенностей коммуникации «больной — врач». Являясь отражением личностного осмысления заболевания и его последствий, уровень мотивации — изменчивый показатель, детерминированный динамикой поведения пациента, факторами образа его жизни и комплексом мероприятий по восстановлению здоровья и качества жизни [12]. В контексте этого положения эффективность КР может дополнительно оцениваться показателями динамики ценностно-смысловой сферы личности больного, его отношением к своему заболеванию, конкретным целям реабилитации и лечения, к здоровью в целом [13].

Цель исследования: оценка возможностей использования мобильных технологий в процессе ДМ домашних программ ФР у пациентов, перенесших ИМсСТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось в НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «СарГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России как проспективное (продолжительность наблюдения — 3 месяца) в рамках научно-исследовательских работ государственного задания «Разработка пациент-ориентированной модели реабилитационной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе технологий электронного и мобильного здравоохранения». Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

В исследование первоначально были включены 24 пациента (22 мужчины и 2 женщины, средний возраст — 55,3 ± 8,3 года), выписанные из реабилитационного стационара и не имевшие противопоказаний к проведению мероприятий ФР на амбулаторно-поликлиническом этапе. Дополнительные условия включения: наличие у пациента или у членов его семьи мобильного устройства (смартфона, планшетного компьютера)

с операционной системой Android не ниже 4.3 и выходом в Интернет. Критериями исключения являлись IV функциональный класс ХСН, отсутствие навыков работы с мобильными устройствами, наличие когнитивной дисфункции.

Оценка уровня когнитивных функций проводилась по шкале Mini-mental State Examination [14]. Сумма 27–30 баллов оценивалась как отсутствие дисфункции/легкий когнитивный дефицит, свыше 30 баллов — как когнитивная дисфункция.

Первичное реабилитационное консультирование (включение в исследование) выполнялось в рамках оригинального компьютеризированного алгоритма «Выбор программы физической реабилитации для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016618410 от 28.07.2016 г.), включающего электронные опросники и калькуляторы. По итогам консультирования автоматически формировалась «Реабилитационная карта пациента», содержащая программу ФР и сохраняющаяся в его профиле как «История реабилитации». Протокол консультирования включал также инструктаж и обучение больного навыкам самоконтроля, предусмотренным дизайном исследования. Бумажная копия карты выдавалась на руки пациенту.

Толерантность к ФН оценивали по результатам теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) исходно и по окончании ДМ.

Дистанционное реабилитационное наблюдение осуществлялось на фоне стандартной оптимальной лекарственной терапии. Телемониторинг ЭКГ выполнялся по принципу аутотрансляции с использованием мобильных устройств (смартфона, планшетного компьютера) и интернет-приложения ECG Dongle («Нордавинд-Дубна», Россия). Для хранения информации с целью дальнейшего анализа и телемедицинского консультирования использована асинхронная телекардиологическая платформа CardioCloud. Данные самостоятельной регистрации ЭКГ анализировались внешним врачом (сотрудником НИИ кардиологии Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского). Частота регистрации не ограничивалась, однако принципиальным моментом являлась регистрация ЭКГ при/после развития кардиологических симптомов.

В программах ФР использовалась дозированная ходьба в оптимальном для пациента темпе; частота занятий — 5 раз в неделю. С целью объективизации ежедневного объема ФН в рамках рекомендованной программы ФР применялся цифровой шагомер Beurer AS80 (Beurer GmbH, Германия) с возможностью переноса данных на смартфон с помощью Bluetooth® Smart и мобильного приложения Easyfit. Регистрировались количество шагов, пройденное расстояние, продолжительность физической активности (ФА), число потраченных калорий. Частота передачи данных шагомера выбиралась пациентом (ежедневная, еженедельная). Индивидуальная переносимость ФН оценивалась в баллах по шкале Борга. Характер патологических симптомов, возникающих в связи с ФН, дополнительно описывался в комментариях, сопровождающих регистрацию ЭКГ.

Информация о физиологических параметрах доставлялась путем заполнения электронной формы «Дневник самоконтроля пациента». В дневнике фиксировались АД, ЧСС, количество приступов стенокардии, доза нитроглицерина в виде таблеток (нитроспрея), использованная для купирования приступа или превентивно. Дистанционная коррекция реабилитационных назначений проводилась в режиме отложенного (асинхронного) телемедицинского консультирования; коррекция лекарственной терапии и принятие решений о госпитализации — в рамках офисного консультирования.

Тип отношения к болезни и связанные с ним личностные отношения определяли с использованием личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) [15]. Анализировалась динамика шкальных оценок отношения пациента к самой болезни, лечению и реабилитации, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, а также к своим физическим функциям.

Завершил исследование 21 (87,5%) больной из 24; выбыли 3 (12,5%) человека. Во всех случаях причиной была потеря контакта с пациентом.

Эффективность домашних программ ФР оценивалась по дистанции ТШХ после 3 месяцев ДМ, динамике мотивационной готовности пациента к лечению и реабилитации; а также по количеству консультаций, фактов аутотрансляции ЭКГ, фактов передачи данных «Дневника самоконтроля» в процессе ДМ.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). Рассчитывались средние величины (M) и стандартная ошибка средних (m). Средние величины сравнивали с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты включались в программу ДМ после выписки из кардиологического санатория, на 31 ± 5 сутки ИМсСТ. Группа исследования была представлена пациентами старшего трудоспособного возраста (91,7% мужчин, средний возраст — $55,3 \pm 8,3$ года), в основном перенесшими первичное чрескожное коронарное вмешательство (75%), с анамнезом ИБС $3,7 \pm 0,3$ года и низким/промежуточным 6-месячным риском фатальных осложнений по шкале Global Registry of Acute Coronary Events (средний балл — 92 ± 12). Клиническая реабилитационная характеристика соответствовала критериям среднетяжелой группы ИМсСТ и высокого/промежуточного риска развития кардиоваскулярных осложнений на этапах КР (табл. 1).

По данным компьютеризированного анализа опросника ЛОБИ была сформирована мотивационно-психологическая характеристика группы. Исходно преобладали дезадаптивные поведенческие реакции (87,5%) при незначительной доле пациентов с отсутствием признаков личностной дезадаптации (12,5%). Так, чаще всего диагностировали смешанный/диффузный типы с интрапсихической направленностью в отношении заболевания (66,7%) при преобладании неврастенического и тревожного типов; 20,8% пациентов имели интерпсихическую направленность дезадаптивных нарушений.

После $4 \pm 1,2$ недели передачу данных прекратили 3 (12,5%) участника. Несмотря на этот факт, показатели участия остальных на протяжении всего периода исследования оставались достаточно стабильными (табл. 2). Высокий показатель активности относился к аутотрансляции ЭКГ ($4,3 \pm 0,9$ эпизодов/нед/чел.); в течение всего периода исследования эта функция была стабильно востребована большинством пациентов и инициировала значительный объем телемедицинских консультаций.

Оценка клинической эффективности программы ФР определялась в первую очередь, динамикой показателей ТШХ: после 3 месяцев ФР наблюдалась отчетливая положительная тенденция к повышению ФА, характеризующаяся увеличением средней дистанции ходьбы до 443 ± 32 м против исходных 362 ± 37 м ($p < 0,05$). По данным ДМ, переданным с цифрового трекера ФА, уровень выполнения рекомендованных ФН оценивался как достаточно высокий. Полученные параметры ФА были близки к рекомендованным: продолжительность ходьбы — 44 ± 8 мин в день при среднем числе шагов

3223,6 ± 27,7 в день и общем пройденном расстоянии 10,4 ± 0,2 км в нед. При этом информация, извлеченная из «Дневника самоконтроля», указывала на стабильность субъективной реакции на ФН: переносимость по шкале Борга изменилась с 0,7 ± 0,2 балла в начале исследования до 0,6 ± 0,3 балла в конце 3-го месяца. По данным аутотрансляции ЭКГ, зарегистрированной в связи с ФН, у некоторых больных были выявлены изменения, не сопровождавшиеся субъективными ощущениями. Так, бессимптомные эпизоды ишемии миокарда отмечались у 2 (9,5%) пациентов, нарушения ритма — у 8 (38,1%).

В течение всего периода исследования не было ни одного сердечно-сосудистого события или случая экстренной госпитализации. Решение о необходимости офисной консультации принималось врачом на основании полученных данных «Дневника самоконтроля пациента» и аутотрансляции ЭКГ, а также по инициативе больного. Средняя потребность в офисных консультациях врача-кардиолога составила 2,2 ± 0,4 визита за 3 месяца. Плановая госпитализация (выполнение коронароангиографии, коронарного стентирования) потребовалась 2 пациентам с неполной анатомической реваскуляризацией в связи с выявленной при аутотрансляции ЭКГ ишемией миокарда.

Через 3 месяца дистанционного наблюдения за выполнением программ ФР наблюдалась следующая динамика типов реагирования на болезнь: доля пациентов с минимальными

проявлениями социальной дезадаптации увеличилась до 33,3% (против исходных 12,5%) при небольшом снижении (до 61,9% от исходных 66,7%) количества участников с интрапсихической направленностью дезадаптивных нарушений. Доля пациентов с интерпсихической направленностью уменьшилась с 20,8% до 4,8%: это произошло за счет выбывших из исследования (3 человека) и частичного перехода в группу с интрапсихической направленностью (1 человек).

Следует подчеркнуть, что выбывшие из исследования (прекратившие передачу данных и контакты с врачом) имели длительный анамнез ИБС и низкую исходную мотивацию к лечебно-реабилитационным мерам: у всех пациентов диагностировался смешанный тип с доминированием сенситивно-го и эгоцентрического (интерпсихическая направленность).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дизайн исследования базировался на доказательствах эффективности сочетания адекватных клиническому статусу больного аэробных ФН и полифункционального мониторинга (включая дистанционный вариант) у пациентов с ИМсСТ с высоким риском реабилитационных осложнений.

К числу наиболее трудных задач ФР относится определение уровня допустимых ФН с позиции безопасности пациента. Эта задача приобретает особую важность в условиях самостоятельного выполнения ФН. Критериями выбора тренирующей нагрузки в исследовании выступали доказанное улучшение после мероприятий ФР прогноза у больных с ИМсСТ [4], пригодность методики к выполнению в домашних условиях [16] и возможность контроля параметров безопасности средствами мобильного ДМ.

Таким образом, выбранный для ФР метод дозированной ходьбы соответствовал требованиям: 1) доступности и доказанной безопасности; 2) преемственности: ходьба была использована у большинства пациентов на стационарном (санаторном) этапе; 3) возможности объективного контроля объема ФН посредством цифрового шагомера; 4) возможности использования удаленного интра- и постсобытийного ЭКГ-мониторинга (аутотрансляции).

Установлено, что высокая степень удовлетворенности больных использованием телемониторинговых систем определяется добавлением к основным измерениям функциональных показателей элементов коммуникации, предусмат-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Значения
Возраст, годы	55,3 ± 8,3
Пол, n (%):	
• мужчины	22 (91,7)
• женщины	2 (8,3)
Сроки включения в исследование, дни после инфаркта миокарда	31 ± 5
Длительность предшествующего анамнеза ишемической болезни сердца, годы	3,7 ± 0,3
Первичное чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	18 (75,0)
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	5 (20,8)
Неполная реваскуляризация миокарда при чрескожном коронарном вмешательстве, n (%)	10 (41,6)
Риск фатальных осложнений к 6-му месяцу по шкале Global Registry of Acute Coronary Events, баллы	92 ± 12
Стенокардия, n (%)	11 (45,8)
Наличие артериальной гипертензии, n (%)	18 (75,0)
Клинически значимые нарушения ритма (холтеровское мониторирование электрокардиографии), n (%)	12 (50,0)
Дистанция теста с 6-минутной ходьбой, м	362 ± 37
Принадлежность к реабилитационной группе инфаркта миокарда, n (%):	
• первая (легкая)	6 (25,0)
• вторая (средней тяжести)	18 (75,0)
Риск развития осложнений на этапе реабилитации, n (%):	
• высокий	7 (29,2)
• средний	11 (45,8)
• низкий	6 (25,0)

Таблица 2

Показатели дистанционного мониторинга мероприятий физической реабилитации пациентов

Показатели	Исходно (n = 24)	Через 3 месяца (n = 21)
Аутотрансляция электрокардиограммы, эпизодов/нед/чел.	3,5 ± 1,2	4,3 ± 0,9
Передача данных «Дневника самоконтроля пациента», эпизодов/нед/чел.	4,8 ± 1,2	4,6 ± 1,6
Число шагов в день	2255,6 ± 27,7	3223,6 ± 27,3
Продолжительность ходьбы, мин в день	35 ± 5	44 ± 8
Пройденное расстояние, км в нед	9,5 ± 0,6	10,4 ± 0,2
Переносимость физической нагрузки по шкале Борга, баллы	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,3

ривающих обучение, информирование, консультирование и совместное принятие решений. При соблюдении означенных условий большинство пациентов готовы к применению дистанционной формы наблюдения в дополнение к стандартному лечению [17, 18]. В проведенном исследовании мотивация к повышению вовлеченности пациентов в реабилитационный процесс формировалась уже с момента первичного консультирования в процессе участия в генерации программы ФР, информирования и обучения навыкам самоконтроля (аутотрансляции ЭКГ, пользования трекером ФА, заполнения электронной формы «Дневника самоконтроля пациента»).

Наиболее привычной и рациональной формой представления данных ДМ является метод «ручного» ввода с последующей передачей информации, он в наибольшей мере соответствует традиционному процессу медицинской помощи. В современной практике, ориентированной на пациента, данным электронных отчетов придается большое клиническое и аналитическое значение. В оценке эффективности КР эти документы могут выступать в роли первичной или вторичной конечной точки: к примеру, жалобы в субъективной оценке реакции на ФН могут выступать реальной конечной точкой при малочисленности маркеров, подлежащих инструментальному измерению [19].

В настоящей работе использованы данные электронных отчетов пациентов, собранные в том числе и с целью извлечения подобных оценок. Проанализированные в соответствии с доказательными критериями, они позволили сформировать динамическую характеристику субъективной реакции пациентов на автоматически сформированную программу ФР. Так, переносимость нагрузки по шкале Борга изменилась незначительно: от $0,7 \pm 0,2$ балла в начале исследования до $0,6 \pm 0,3$ балла в конце 3-го месяца, т. е. была стабильной в течение всего периода ДМ. При этом после 3 месяцев домашней ФР наблюдалась отчетливая тенденция к повышению уровня ФА пациентов, характеризующаяся увеличением средней дистанции ходьбы до 443 ± 32 м ($p < 0,05$).

Активность использования мобильных приборов самоконтроля в процессе ДМ определяется их возможностями по обеспечению необходимой обработки и хранения данных регистрации, а также передачи их врачу [20]. При частоте передачи данных о ФА, близкой к рекомендованной врачом ($4,8 \pm 1,2$ эпизодов/нед/чел. в начале ДМ и $4,6 \pm 1,6$ эпизодов/нед/чел. на последней неделе ДМ), информация о ФА, полученная с цифрового трекера, оказалась вполне пригодной для традиционного врачебного контроля выполнения и принятия решений по коррекции программ ФР.

Включение метода аутотрансляции ЭКГ, кроме решения задач врачебного контроля, показало его значимость как важного фактора вовлеченности пациента в процесс ДМ. Так, мониторинг ЭКГ позволил амбулаторно зарегистрировать у 2 пациентов связанную с ФН ишемию миокарда. В ходе наблюдения число ЭКГ-регистраций несколько возросло — с $3,5 \pm 1,2$ до $4,3 \pm 0,9$ эпизодов/нед/чел. Причиной этого, вероятнее всего, явилась понятая участниками значимость дистанционного контроля ЭКГ как объективного метода оценки работы сердца. Разумеется, это не единственный фактор приверженности в исследовании.

Фактор взаимодействия между пациентом и врачом определяется в настоящее время как детерминанта успеха любого терапевтического вмешательства [21]. В системе дистанционной КР он приобретает особую значимость, поскольку используемые «удаленные» подходы заметно отличаются от традиционных представлений больного о лечении и реабилитации.

В связи с этим первостепенной задачей становится формирование у пациента с ИБС ощущения контроля над основными симптомами и течением заболевания. Возрастает важность повышения качества коммуникации «врач — пациент» при условии активного вовлечения больного в лечебный процесс [22]. В предлагаемой системе реабилитационного наблюдения использовалось сочетание методов ДМ, самоконтроля, дистанционных и офисных консультаций. Модель дистанционного наблюдения при проведении домашней ФР, построенная исключительно на «удаленном» консультировании, представляется нам нецелесообразной. Включение офисного компонента продиктовано не только особенностями правового регулирования российской телемедицины, но и необходимостью решения задач исследования: 1) обучение (первичное реабилитационное консультирование); 2) коррекция лекарственной терапии; 3) решение технических вопросов; 4) совместное принятие решения о необходимости госпитализации. В связи с таким разделением компетенций роль асинхронных (отложенных) телеконсультаций состояла в интерпретации ЭКГ и коррекции параметров реабилитационных программ.

Известно, что максимальный положительный результат комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий можно ожидать у больных с отсутствием или минимальными проявлениями социальной дезадаптации, а также у лиц с интрапсихической направленностью реагирования на заболевание. У пациентов с сенсibilизированным отношением к болезни, связанным с преморбидными психологическими особенностями личности, восстановительная терапия оказывается недостаточно эффективной и требует индивидуального подхода в оценках функциональных резервов и формировании программ ФР [20].

В дизайне нашего исследования не было предусмотрено специальное использование методов психологической реабилитации, что приближало его к условиям реальной амбулаторной реабилитации. Включение анализа личностного реагирования на болезнь было направлено на получение динамических оценок основных аспектов мотивации к выполнению лечебно-реабилитационных рекомендаций в рамках домашних программ. Практически 3-кратное возрастание доли участников с минимальными признаками социальной дезадаптации, уменьшение числа участников с интерпсихической направленностью реагирования на болезнь и увеличение такового с интрапсихической позволяют предположить, что систематическое реабилитационное наблюдение в дистанционном формате может быть достаточно эффективным.

Индивидуальный характер внутреннего реагирования пациента на изменение своего состояния под влиянием мероприятий ФР, фактор собственного участия в контроле здоровья и возможность врачебного наблюдения в различных вариантах — все это в совокупности способствует изменению характера мотивационного компонента как фактора эффективности реабилитационного процесса. Большим с выраженными нарушениями социального функционирования требуется дополнительное включение индивидуальных психокоррекционных методик в программы ФР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная система дистанционного наблюдения, основанная на использовании мобильных технологий, целесообразна для использования в системе амбулаторной реабилитационной помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМсST), имеющим высокий риск реабилитационных осложнений. Применение цифровых устройств с целью поддержки процесса самоконтроля

пациента в процессе дистанционного мониторинга позволяет получить информацию, необходимую для анализа и коррекции мероприятий домашней реабилитации и принятия тактических решений. Комплексным благоприятствующим

фактором развития дистанционного формата кардиологической реабилитации является повышение мотивированности больных с ИМсСТ путем обучения их навыкам самоконтроля и улучшения качества коммуникации «врач — пациент».

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организации здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. Первичная медико-санитарная помощь: сегодня актуальнее, чем когда-либо. Женева; 2008. <http://www.who.int/whr/2008/ru/index.html> (дата обращения — 15.01.2018). [Vsemirnaja organizacii zdravoohraneniya. Doklad o sostojanii zdravoohraneniya v mire, 2008 g. Pervichnaja mediko-sanitarnaja pomoshh': segodnja aktual'nee, chem kogda-libo. Zheneva; 2008. <http://www.who.int/whr/2008/ru/index.html> (data obrashcheniya — 15.01.2018). (in Russian)]
2. Nolte E., McKee M., ред. Европейская обсерватория по системам и политике здравоохранения. Оказание помощи при хронических состояниях. Взгляд с позиций системы здравоохранения. Женева; 2008. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/136169/e91878R.pdf (дата обращения — 15.01.2018). [Nolte E., McKee M., red. Evropejskaya observatoriya po sistemam i politike zdravookhraneniya. Okazanie pomoshchi pri khronicheskikh sostojaniyah. Vzglyad s pozitsii sistemy zdravookhraneniya. Zheneva; 2008. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/136169/e91878R.pdf (data obrashcheniya — 15.01.2018). (in Russian)]
3. Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Иванова Г. Е., Бойцов С. А., Андреев А. Г., Барбараш О. Л. и др. Пилотный проект «Развитие системы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации». Результаты трехлетнего наблюдения. Вестн. восстановительной медицины 2015; 4: 2–11. [Bubnova M. G., Aronov D. M., Ivanova G. E., Bojcov S. A., Andreev A. G., Barbarash O. L. i dr. Pilotnyj projekt "Razvitie sistemy reabilitatsii bol'nykh s serdечно-sosudistymi zabolevanijami v lečebnykh učrezhdenijakh sub'ektov Rossijskoj Federatsii". Rezul'taty trekhletnego nablyudeniya. Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny 2015; 4: 2–11. (in Russian)]
4. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. CardioСоматика. 2014; Приложение 1: 5–41. [Ostryj infarct miokarda s pod'emom segmenta ST jelektrokardiogrammy: reabilitacija i vtorichnaja profilaktika. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. CardioSomatika. 2014; Prilozhenie 1: 5–41. (in Russian)]
5. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004. 336 p.
6. Vødker M., Juul Nielsen A. Providing rehabilitation online — invisible work and diagnostic agents. J. Health Organ. Manag. 2015; 29(7): 948–64.
7. Riegel B., Moser D. K., Anker S. D., Appel L. J., Dunbar S. B., Grady K. L., et al. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2009; 120(12): 1141–63.
8. Всемирная организации здравоохранения. Глобальный доклад. Новаторские методы оказания помощи при хронических заболеваниях. Элементы для действий. Женева; 2002. www.who.int/chp/knowledge/publications/icccrussian.pdf (дата обращения — 15.01.2018). [Vsemirnaja organizacii zdravoohraneniya. Global'nyj doklad. Novatorskie metody okazaniya pomoshhi pri hronicheskikh zabolevanijah. Jelementy dlja dejstvija. Zheneva; 2002. www.who.int/chp/knowledge/publications/icccrussian.pdf (data obrashcheniya — 15.01.2018). (in Russian)]
9. Всемирная организации здравоохранения. От инноваций к внедрению. Электронное здравоохранение в Европейском регионе ВОЗ (2016). Женева; 2016. <https://www.ifap.ru/library/book574.pdf> (дата обращения — 15.01.2018). [Vsemirnaja organizacii zdravoohraneniya. Ot innovacij k vnedreniju. Jelektronnoe zdravoohranenie v Evropejskom regione VOZ (2016). Zheneva; 2016. <https://www.ifap.ru/library/book574.pdf> (data obrashcheniya — 15.01.2018). (in Russian)]
10. Шадеркин И. А., Цой А. А., Сивков А. В., Шадеркина В. А. Просянников М. Ю., Войтко Д. А. и др. MHealth-инновации в процессе взаимодействия врача и пациента. Здравоохранение. 2015; 10: 5–66. [Shaderkin I. A., Tsoi A. A., Sivkov A. V., Shaderkina V. A., Prosyannikov M. Yu., Voitko D. A. i dr. MHealth-innovatsii v protsesse vzaimodejstviya vracha i patsienta. Zdravookhranenie. 2015; 10: 5–66. (in Russian)]

11. Kitsiou S., Pare G., Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. J. Med. Internet Res. 2015; 17(3): e63.
12. Николаева В. В., ред. Психосоматика: телесность и культура. Учебное пособие для вузов. М.: Академический Проект; 2009. 311 с. [Nikolaeva V. V., red. Psichosomatika: telesnost' i kul'tura. Učebnoe posobie dlya vuzov. M.: Akademicheskii Proekt; 2009. 311 s. (in Russian)]
13. Шабанова М. В., Округин С. А. Андрагогический подход и информационная модель взаимоотношений врача и пациента в программе реабилитации больных, перенесших коронарное шунтирование. Вестн. восстановительной медицины. 2016; 4(74): 69–75. [Shabanova M. V., Okrugin S. A. Andragogicheskij podhod i informatsionnaya model' vzaimootnoshenij vracha i patsienta v programme reabilitatsii bol'nykh, perenessikh koronarnoe shuntirovanie. Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny. 2016; 4(74): 69–75. (in Russian)]
14. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Руководство для врачей и научных работников. М.: Антидор; 2004. 432 с. [Belova A. N. Shkaly, testy i oprosniki v medicinskoj reabilitacii. Rukovodstvo dlja vrachej i nauchnykh rabotnikov. M.: Antidor; 2004. 432 s. (in Russian)]
15. Личко А. Е., Иванов Н. Я. Медико-психологическое обследование соматических больных. Невропатология и психиатрия. 1980; 8: 1195–8. [Lichko A. E., Ivanov N. Ja. Mediko-psihologicheskoe obsledovanie somaticheskikh bol'nyh. Nevropatologija i psichiatrija. 1980; 8: 1195–8. (in Russian)]
16. Мареев В. Ю., Азеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14(7): 379–472. [Mareev V. Ju., Ageev F. T., Arutjunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Ju. V., Ovchinnikov A. G. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RN MOT po diagnostike i lečeniju HSN (chetvertyj peresmotr). Serdechnaja nedostatochnost'. 2013; 14(7): 379–472. (in Russian)]
17. Намазова-Баранова Л. С., Суворов Р. Е., Смирнов И. В., Молодченков А. И., Антонова Е. В., Вишнёва Е. А. и др. Управление рисками пациентов на основе технологий удаленного мониторинга здоровья: составные области и перспективы. Вестн. РАМН. 2015; 70(1): 82–9. [Namazova-Baranova L. S., Suvorov R. E., Smirnov I. V., Molodchenkov A. I., Antonova E. V., Vishneva E. A. i dr. Upravlenie riskami patsientov na osnove tekhnologii udalennogo monitoringa zdorov'ya: sostojanie oblasti i perspektivy. Vestn. RAMN. 2015; 70(1): 82–9. (in Russian)]
18. Darkins A., Ryan P., Kobb R., Foster L., Edmonson E., Wakefield B. et al. Care coordination/home telehealth: the systematic implementation of health informatics, home telehealth, and disease management to support the care of veteran patients with chronic conditions. Telemed. J. Health. 2008; 14(10): 1118–26.
19. Paty J., Stokes T. Electronic diaries, part 2: the role of the clinical protocol in developing and implementing electronic diaries. Developing clinical protocols for studies using electronic diaries requires collaboration between the clinical and technical teams. Appl. Clin. Trials. 2003. <http://www.appliedclinicaltrials.com/electronic-diaries-part-2-role-clinical-protocol-developing-and-implementing-electronic-diaries> (дата обращения — 15.01.2018).
20. Трифонова Е. А., Чернорай А. В., Чумакова И. О. Роль отношения к болезни кардиологических пациентов, переживающих витальную угрозу, в формировании прогноза их психической адаптации в постгоспитальный период. Психологическая наука и образование. 2014; 6(4): 157–68. [Trifonova E. A., Chernorai A. V., Chumakova I. O. Rol' otnosheniya k bolezni kardiologicheskikh patsientov, perezhivayushchikh vital'nyu угрозу, v formirovanii prognoza ikh psikhicheskoi adaptatsii v postgospital'nyi period. Psichologicheskaya nauka i obrazovanie. 2014; 6(4): 157–68. (in Russian)]
21. Stewart K. J., Badenhop D., Brubaker P. H., Keteyian S. J., King M. Cardiac rehabilitation following percutaneous revascularization, heart transplant, heart valve surgery, and for chronic heart failure. Chest. 2003; 123(6): 2104–11.
22. Desai A. S., Stevenson L. W. Connecting the circle from home to heart-failure disease management. N. Engl. J. Med. 2010; 363 (24): 2364–7. [D]

Библиографическая ссылка:

Лямина Н. П., Котельникова Е. В., Липчанская Т. П., Сенчихин В. Н. Ресурсы дистанционного мониторинга в системе физической реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 69–74.

Citation format for this article:

Lyamina N. P., Kotelnikova E. V., Lipchanskaya T. P., Senchikhin V. N. Potential Benefits of Remote Monitoring in Physical Rehabilitation for Myocardial Infarction Patients. Doctor.Ru. 2018; 4(148): 69–74.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	ЛПУ	— лечебно-профилактическое учреждение
АД	— артериальное давление	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	МНО	— международное нормализованное отношение
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ВНОК	— Всероссийское научное общество кардиологов	ОКС	— острый коронарный синдром
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ДИ	— доверительный интервал	ОШ	— отношение шансов
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	СД	— сахарный диабет
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФВД	— функция внешнего дыхания
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	— индекс массы тела	ЦНС	— центральная нервная система
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЧДД	— частота дыхательных движений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности		