

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2017, № 4

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор В.Б. Шуматов

Редакционная коллегия:

Н.Н. Беседнова, М.В. Бектасова (отв. секретарь), Б.И. Гельцер, Е.В. Елисеева, Ю.В. Кулаков, П.А. Лукьянов, В.И. Невожай, В.А. Невзорова, К.В. Стегний, Л.В. Транковская (зам. главного редактора), В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин

Редакционный совет:

А.С. Белевский (Москва), А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), Н.А. Догадина, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Ю.Ю. Первов, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, И.Е. Чазова (Москва), Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baoshang (КНР)

Научный редактор О.Г. Полушин

Ответственные редакторы номера *В.А. Невзорова, Т.А. Бродская*

Тихоокеанский медицинский журнал, 2017, № 4 (70)

Октябрь–декабрь 2017 г.

Решением президиума ВАК Минобрнауки России включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)
на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37),
Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),
Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала»:

690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4
Тел./факс: +7 (423) 245-56-49

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Издатель Тихоокеанский государственный медицинский университет
690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2
Тел./факс: +7 (423) 242-97-78

Главный редактор В.Б. Шуматов
Зав. редакцией Е.П. Каргалова
Редактор И.М. Забавникова
Технический редактор Е.С. Аношина
Корректор И.М. Луговая

Подписано в печать 25.12.2017 г.
Отпечатано 28.12.2017 г.

Печать офсетная. Формат 60×90/8
Усл. печ. л. 13. Заказ № 390.
Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»
690062, Владивосток, ул. Днепровская,
426, тел.: +7 (423) 230-23-06

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://vgmu.ru>
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://vgmu.ru>

Обзоры

Чазова И.Е., Мартынюк Т.В.

Проблемы диагностики и лечения хронической
тромбоэмболической легочной гипертензии 6

Невзорова В.А., Бродская Т.А.,

Кулакова Н.В., Шуматов В.Б.

Состояние и перспективы развития терапевтической
службы в Дальневосточном федеральном округе 17

Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Киняйкин М.Ф.,

Куделя Л.М., Молчанова О.В., Хелимская И.В.,

Демко И.В., Краснова Ю.Н., Ларева Н.В.,

Гыргешкина Н.С.

Возможности диагностики обострений хронической
обструктивной болезни легких в клинической практике:
заключение совета экспертов Дальневосточного
и Сибирского федеральных округов 25

Крукович А.А., Примак Н.В., Захарчук Н.В.,

Мокишина М.В.

Тромбоэмболия легочной артерии:
вопросы диагностики и прогноза 31

Оригинальные исследования

Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Самсонова О.А.,

Дусакова Р.Ш.

Реакция кардиальной гемодинамики на апноэ у молодых
женщин с идиопатической артериальной гипотензией 38

Кабалык М.А., Гнеденков С.В., Коваленко Т.С.,

Синенко А.А., Молдованова Л.М.

Молекулярные подтипы остеоартрита 40

Богданов Д.Ю., Кондрашова Е.А., Кулакова Н.В.,

Шестакова Н.В., Мокишина М.В., Мартыненко И.М.

Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых
заболеваний в популяции жителей Приморского края
в зависимости от статуса курения и возраста (по данным
эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) 45

Мотанова Л.Н., Грабовская М.С., Фольц И.В.,

Скоробач Ю.М.

Характеристика контингентов больных
с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции
на территории с высокой заболеваемостью туберкулезом 51

Бродская Т.А., Репина Н.И., Кондрашова Н.М.,

Моднова О.П., Юрлова С.В.

Анализ механических свойств аорты в зависимости
от статуса курения у лиц европейской и корейской
этнической принадлежности 54

Майстровская Ю.В., Гнеденков С.В., Костив Р.Е.,

Коцюрбий Е.А., Узай Л.Г., Погорелый М.А., Маслянец Е.В.

Состояние костной ткани при экспериментальном
остеопорозе с переломом диафиза бедренной кости
при использовании различных титановых имплантатов 60

Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Дутова А.А.

Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена

С-реактивного белка у женщин с ишемической болезнью
сердца и постменопаузальным остеопорозом 65

Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В.

Субклинические характеристики

предикторов мозгового инсульта 69

Лавренюк В.В., Мотанова Л.Н.

Оценка ситуации по туберкулезу в Приморском крае
за последние 14 лет (2003–2016) 74

Родионова Л.В., Плехова Н.Г., Богданов Д.Ю., Захарчук Н.В.

Содержание адипокинов в сыворотке крови

у лиц различного сердечно-сосудистого риска 77

Киняйкин М.Ф.

Повреждения миокарда левого желудочка у пациентов
с хронической обструктивной болезнью легких
как проявления системного воспаления 83

Методика

Кулаков Ю.В., Коренбаум В.И.

Значение акустических методов в диагностике
пневмонического очага 87

Наблюдения из практики

Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А.

Альвеолярный протеиноз: диагностика, роль
бронхиоальвеолярного лаважа в терапии заболевания 90

Организация здравоохранения

Кирсанова А.А.

Совершенствование организации первой и медицинской
помощи пострадавшим в дорожно-транспортных
происшествиях в Северо-Западном федеральном округе
за январь–июнь 2017 г. 93

Хлудеева Е.А., Фомин И.М., Семеникова Д.В., Раповка Т.Г.,

Тулаева Н.С., Дробитько Е.В., Шитикова А.А., Деменева В.В.

Оказание медицинской помощи пациентам
с острым коронарным синдромом в Приморском крае 95

Некрологи

Памяти профессора

Владимира Владимировича Шапкина 99

Reviews

Chazova I.E., Martynyuk T.V.

Problems of diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension 6

Nevzorova V.A., Brodskaya N.A., Kulakova N.V., Shumatov V.B.

Status and prospects of development of therapeutic service in the Far Eastern Federal District 17

Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kinyaykin M.F., Kudelya L.M., Molchanova O.V., Helinskaya I.V., Demko I.V., Krasnova Yu.N., Lareva N.V., Gyrgeshkinova N.S.

Possibilities of diagnosis exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in clinical practice: the conclusion of the expert council of the Far Eastern and Siberian Federal Districts 25

Krukovich A.A., Primak N.V., Zakharchuk N.V., Mokshina M.V.

Pulmonary thromboembolism: diagnostics and prognosis 31

Original Researches

Baev V.M., Agafonova T.Ju., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh.

Reaction of cardiac hemodynamics to apnea in young women with idiopathic arterial hypotension 38

Kabalyk M.A., Gnedenkov S.V., Kovalenko T.S., Sinenko A.A., Moldovanova L.M.

Molecular subtypes of osteoarthritis 40

Bogdanov D.Yu., Kondrashova E.A., Kulakova N.V., Shestakova N.V., Mokshina M.V., Martynenko I.M.

Risk factors' characteristics of cardiovascular diseases in the population of primorsk region residents depending on the status of smoking and age (according to the data of the epidemiological study of ESSE-RF) 45

Motanova L.N., Grabovskaya M.S., Folts I.V., Skorobach Yu.M.

Characteristics of contingent patients with a combination of tuberculosis and HIV-infection in areas with high incidence of tuberculosis 51

Brodskaya T.A., Repina N.I., Kondrashova N.M., Modnova O.P., Yurlova S.V.

Analysis of mechanical properties of aorta depending on smoking status in persons of European and Korean ethnicity 54

Maistrovskaya Y.V., Gnedenkov S.V., Kostiv R.E., Kotsurby E.A., Ugay L.G., Pogorely M.F., Masliantsev E.V.

The condition of bone tissue in experimental osteoporosis with a fracture of the femur diaphysis with the use of various titanium implants 60

Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V., Dutova A.A.

The frequency of alleles and genotypes of polymorphism of C-reactive protein gene in women with ischemic heart disease and postmenopausal osteoporosis 65

Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V.

Subclinical characteristics of predictors of cerebral stroke 69

Lavrenyuk V.V., Motanova L.N.

Assessment of the situation for tuberculosis in Primorye over the last 14 years (2003–2016) 74

Rodionova L.V., Plechova N.G., Bogdanov D.Y., Zaharchuk N.V.

The serum levels of adipokines in individuals with different cardiovascular risk 77

Kinyaikin M.F.

Myocardial injuries of left ventricle in COPD patients as a result of system inflammation 83

Methods

Kulakov Yu.V., Korenbaum V.I.

The importance of acoustic methods in the diagnosis of pneumonia 87

Practice Observations

Naumova I.V., Khairzamanova T.A.

Alveolar proteinosis: diagnostics, bronchioloalveolar lavage in disease therapy 93

Public Health Organization

Kirsanova A.A.

Improvement of the organization of the first and medical care by the victim at the road accidents in the North-West Federal District (January–June, 2017) 90

Khludeeva E.A., Fomin I.M., Semenikova D.V., Rapovka T.G., Tulaeva N.S., Drobit'ko E.V., Shitikova A.A., Demeneva V.V.

Provision of medical care to patients with acute coronary syndrome in the Primorye Territory 95

Obituaries

In memory of Professor Vladimir Vladimirovich Shapkin 99



***Искренне рада приветствовать читателей и авторов
Тихоокеанского медицинского журнала!***

Данный номер посвящен проблемам внутренних болезней. Вопросы терапевтической патологии не являются уникальными, всегда привлекают внимание специалистов разного профиля. Новые технологии, пришедшие в медицину, позволили серьезным образом изменить в лучшую сторону состояние трудоспособности, качества жизни наших соотечественников, увеличить продолжительность жизни. Очевидных успехов удалось добиться благодаря активному внедрению технологий профилактической медицины и реабилитации, возможностей высокотехнологичной помощи. Современному врачу необходимо постоянное совершенствование профессиональных знаний, расширение горизонтов мышления, без этого специалист немедленно утрачивает компетентность.

Цель журнала – повышение уровня профессиональной подготовки терапевтов широкого профиля и других специалистов, врачей первичного звена и стационаров. Подборка этого номера направлена

на совершенствование знаний врачей по вопросам этиологии и патогенеза болезней внутренних органов, ознакомление с новыми и усовершенствованными технологиями диагностики, лечения и профилактики, совершенствование знаний в области организации терапевтической помощи, содействие повышению эффективности внедрения результатов научных исследований в практику здравоохранения. Номер включает литературные обзоры, мнения экспертов и оригинальные публикации по самым актуальным проблемам внутренних болезней. Серьезное место в номере отдано публикациям прикладного характера, описаны уникальные клинические наблюдения, призванные совершенствовать клиническое мышление практикующего врача.

Надеюсь, что данный выпуск Тихоокеанского медицинского журнала будет интересен читателям и поспособствует росту научного потенциала и профессионализма врачебного сообщества.

Чазова Ирина Евгеньевна –
д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
главный кардиолог Минздрава Российской Федерации,
заместитель генерального директора по научной работе НМИЦ кардиологии,
директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

УДК 616.131-008.331.1-06:616-005.6/7-036.12

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.6-16

Проблемы диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а)

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных/средних легочных артерий и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. ХТЭЛГ – уникальная форма легочной гипертензии, поскольку она потенциально излечима хирургическим путем. В обзоре представлены основные положения национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХТЭЛГ (2015), рассматриваются проблемные аспекты, связанные с ранней диагностикой и легочной тромбэндартерэктомией, рациональной поддерживающей и специфической терапией, баллонной ангиопластикой легочных артерий и трансплантация легких или комплекса «сердце–легкие». Предложены современные алгоритмы диагностики и ведения пациентов, требования к экспертному центру по проблеме ХТЭЛГ.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, легочная артериальная гипертензия, тромбэндартерэктомия, медикаментозное лечение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкое тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, которое при отсутствии своевременного эффективного лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз [7, 9]. Так, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при среднем давлении в легочной артерии в диапазонах 31–40 и 41–50 мм рт. ст. составляет 50 и 20%, соответственно, а при более чем 50 мм рт. ст. – лишь 5% [14, 20]. Вместе с тем это заболевание представляет собой уникальную форму легочной гипертензии (ЛГ), и успешное хирургическое лечение в виде легочной тромбэндартерэктомии дает пациентам шанс на полное выздоровление [8, 16]. Европейские исследования показали, что операбельны при ХТЭЛГ примерно 60% больных, и 3-летняя выживаемость после успешного хирургического вмешательства достигает 89%. В то же время среди неоперабельных к концу третьего года наблюдения остаются в живых 70% пациентов [4, 20].

Цели успешного лечения достигаются только в том случае, если правильный диагноз установлен на ранних стадиях заболевания. Среди проблемных аспектов диагностики здесь следует отметить сложности дифференциально-диагностического поиска и недостаточную осведомленность врачей как о самой патологии, так и в возможностях ее современного лечения. В нашей стране остро обозначены проблемы доступности экспертных центров с достаточным опытом тромбэндартерэктомии и лекарственного обеспечения пациентов, нуждающихся в специфической терапии.

Диагностические критерии ХТЭЛГ [6, 7, 9]:

- прекапиллярная ЛГ: среднее давление в легочной артерии 25 мм рт. ст. и более, давление заклинивания в легочной артерии 15 мм рт. ст. и менее, по данным катетеризации правых отделов сердца;
- легочное сосудистое сопротивление более 2 единиц Вуда (все гемодинамические параметры должны измеряться в покое);
- наличие хронических (организованных) тромбов/эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные ветви легочной артерии);
- антикоагулянтная терапия на протяжении не менее чем 3 месяцев в эффективных лечебных дозировках.

Таким образом, для верификации диагноза необходима катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии, а также селективная ангиопульмонография. Инвазивная диагностика должна в обязательном порядке завершать диагностический процесс у каждого пациента с ХТЭЛГ. В алгоритм включается комплекс обследований, направленных на установление критериев ЛГ, подтверждения тромбоэмболического ее генеза, оценки функционального и гемодинамического статусов пациента. В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике ХТЭЛГ (2015) на I этапе диагностического поиска группу скрининга формируют пациенты с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе (рис. 1) [4, 12]. Несмотря на то, что ХТЭЛГ чаще отмечается среди лиц среднего и пожилого возраста, заболевание встречается практически во всех возрастных группах. Поэтому у всех пациентов с ЛГ неясного генеза при наличии факторов риска ТЭЛА следует исключать тромбоэмболическую природу заболевания.

После перенесенной ТЭЛА в случае выявления клинических признаков и симптомов ЛГ рекомендуется



Рис. 1. Диагностический алгоритм ХТЭЛГ.

эхокардиография (табл. 1). Среднее время от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента постановки диагноза в экспертных центрах составляет около 14 месяцев [14, 17]. По данным российского регистра, диагноз устанавливается спустя 1,7 года после дебюта симптомов заболевания. Сложности ранней диагностики связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях заболевания [4, 6].

Клиническая картина

При ХТЭЛГ, как и при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), отмечаются одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца,

головокружения и синкопальные состояния, кашель и кровохарканье [6, 7, 9]. Одышка при физических нагрузках является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте ХТЭЛГ и ЛАГ. Считается, что отеки и кровохарканье чаще встречаются у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как синкопэ наиболее характерны для пациентов с идиопатической ЛГ [4]. На позднем этапе течения заболевания наблюдаются признаки развернутой правожелудочковой сердечной недостаточности. Анамнестические указания на перенесенный эпизод ТЭЛА встречаются менее чем у половины пациентов [9, 15]. ХТЭЛГ – отдаленное осложнение острой ТЭЛА с частотой развития 0,1–9,1% в течение первых двух лет после перенесенного эпизода [15, 19]. Сопутствующие заболевания и факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ, указаны в табл. 2 [4, 6].

В крови у больных ХТЭЛГ чаще выявляется волчаночный антикоагулянт (10% случаев), антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт (20% случаев). Повышенную активность фактора VIII – белка, ассоциированного с развитием венозных тромбозов, – обнаруживают у 39% пациентов [6, 15]. Для лиц с ХТЭЛГ характерны II, III или IV группы крови, при которых, как правило, выявляются повышенные уровни фактора Виллебранда и фактора VIII [4]. Нарушения фибринолиза не характерны. Если традиционными факторами риска венозных тромбозов считаются дефицит антитромбина III, протеинов C и S, фактора V и плазминогена, то при изучении указанных факторов у пациентов с ХТЭЛГ, идиопатической ЛГ и здоровых добровольцев различий выявить не удалось [15].

У многих больных с ХТЭЛГ прослеживается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности

Таблица 1

Рекомендации по диагностике ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Пациентам после острой ТЭЛА при появлении одышки необходимы диагностические процедуры для исключения ХТЭЛГ	IIa	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 месяца от начала антикоагулянтной терапии	III	C
Диагностическими критериями ХТЭЛГ служат прекапиллярная ЛГ у больных с сохраняющимися множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в легочных артериях эластического типа, несмотря на антикоагулянтную терапию в течение не менее 3 месяцев	I	C
Вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения/подтверждения ХТЭЛГ	I	C
Компьютерная томография/ангиопульмонография показана для обследования пациентов с ХТЭЛГ	I	C
В случае невозможности выполнения вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль играет сочетание перфузионной сцинтиграфии и компьютерной томографии. Отсутствие фиброзных и воспалительных изменений легких, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ	IIa	C
Селективная ангиопульмонография рекомендуется при обследовании всех пациентов с ХТЭЛГ	IIa	C

Таблица 2

Факторы риска ХТЭЛГ

Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ	Спленэктомия Вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии) Центральные внутривенные катетеры и электроды кардиостимуляторов Хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника) Онкологические заболевания Заместительная гормональная терапия при гипотиреозе
Факторы риска ХТЭЛГ, выявленные в период острой ТЭЛА	Молодой возраст Перенесенная ТЭЛА Идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов) Крупный дефект перфузии Повторная ТЭЛА
Факторы риска, выявленные в период диагностики ХТЭЛГ	Группа крови II, III, IV Тромбофилия Крупный дефект перфузии
Плазменные факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ	Антифосфолипидный синдром Гемоглобинопатии Мутации фактора V Повышенный уровень фактора VIII Повышенный уровень липопротеина (a)

к тромбообразованию [6]. В остром периоде ТЭЛА можно заподозрить, что у больного ранее имелась ХТЭЛГ, если регистрируются значительно повышенные цифры систолического давления в легочной артерии (обычно более 80 мм рт. ст.). О перенесенной ТЭЛА можно думать при совпадении симптомов тромбоза вен нижних конечностей с дебютом одышки. Часто в ближайшие месяцы после ТЭЛА у пациентов можно выявить период, когда состояние остается удовлетворительным. Это связано с тем, что гипертрофия правого желудочка сердца позволяет сохранить хорошую переносимость физических нагрузок до момента развития прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов. Практически единственным надежным доказательством перенесенной ТЭЛА могут стать данные перфузионной скintiграфии или компьютерной томографии легких, проведенной во время острого эпизода тромбоэмболии [1, 9, 22].

Во время осмотра пациентов может определяться цианоз. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема–Стилла [4].

Верификация диагноза

Верификация ЛГ основывается на электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, трансторакальной эхокардиографии. Электрокардиография позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо [7, 9]. Рентгенография

органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести гипертензии. Основными рентгенологическими признаками ЛГ служат выбухание ствола и левой ветви легочной артерии (которые формируют в прямой проекции дугу по левому контуру сердца), расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца [6]. У больных ХТЭЛГ можно определить признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях легочной артерии – расширение ствола и главных ветвей, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком можно назвать обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

Трансторакальная эхокардиография – наиболее ценный неинвазивный метод диагностики ЛГ, который не только позволяет оценить уровень давления в легочной артерии, но и исключить патологию митрального и аортального клапанов, болезни миокарда и врожденные пороки сердца с шунтированием крови [7, 9]. К сожалению, метод не позволяет дифференцировать ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ. Исключение составляют редкие случаи наличия массивных тромбов в стволе и основных ветвях легочной артерии в непосредственной близости от бифуркации. В табл. 3 представлены критерии вероятности ЛГ по данным эхокардиографии в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ [7].

При выявлении признаков ЛГ по данным эхокардиографии и подозрении на наличие ХТЭЛГ больных рекомендуется направлять в экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности [6, 14].

Таблица 3

Вероятность ЛГ на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев

Скорость трикуспидальной регургитации	Дополнительные ЭхоКГ-признаки*	Вероятность ЛГ
≤2,8 м/с, или не измеряется	Нет	Низкая
≤2,8 м/с, или не измеряется	Есть	Средняя
2,9–3,4 м/с	Нет	
2,9–3,4 м/с	Есть	Высокая
>3,4 м/с	Не требуются	

* Отношение базальных диаметров правого и левого желудочков более 1, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, индекс эксцентricности левого желудочка более 1,1, время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка менее 105 мс, скорость легочной регургитации в период ранней диастолы более 2,2 м/с, диаметр ствола легочной артерии более 2,5 см, диаметр нижней полой вены более 2,1 см с коллабированием на выдохе менее 50% (менее 20% при спокойном вдохе), площадь правого предсердия в конце систолы более 18 мм².

Установление клинического класса

На этапе III диагностики необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию и ангиопульмонографию и инвазивную диагностику.

Легочные функциональные тесты позволяют выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких [7, 9]. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких – метод первого выбора для скрининга ХТЭЛГ (рис. 2) [1, 22]. При выявлении нормальной перфузии легких диагноз исключен. У больных обнаруживаются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах при отсутствии нарушений вентиляции. В диагностике хронической тромбоэмболии чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90–100%, специфичность – 94–100% [7, 9]. При компьютерной томографии имеется вероятность гипердиагностики при наличии проксимальных линейных тромбов вследствие ЛАГ или врожденных пороков сердца. По

сравнению с компьютерной томографией применение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избегать возможных осложнений, связанных с внутривенным контрастированием и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок. При невозможности выполнения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль может сыграть сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и компьютерной томографии легких (табл. 1). Отсутствие изменений легочной ткани (фиброза, воспаления, буллезной эмфиземы и др.) в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ.

Томографическая картина хронической тромбоэмболии может быть представлена окклюзиями и стенозами легочных артерий, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе реканализованных [6, 14]. Исследование проводится на спиральных компьютерных томографах в фазу прохождения контрастного вещества через легочное артериальное русло. Используются не менее чем 8-спиральные томографы с минимальным шагом (не более 3 мм) и толщиной среза (не более 1 мм). Тщательное сканирование должно охватить оба легких полностью – от верхушек до диафрагмальных синусов. Патологические находки помимо наличия «старого» тромботического материала могут включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устьях сосудов и на их протяжении, окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перемычек. При выявлении изменений в нескольких ветвях легочных артерий можно сделать вывод о высокой вероятности тромбоэмболического характера ЛГ [5, 8, 12]. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, компьютерная томография позволяет диагностировать другие заболевания легких и сосудов, дает информацию обо всех внутригрудных структурах, что важно для подтверждения диагноза и построения плана оперативного лечения. Современная объемная компьютерная томография (640 срезов) с применением нового программного обеспечения позволяет совмещать контрастные и бесконтрастные изображения методом субтракции с последующим построением перфузионных карт. Возможность комплексной оценки состояния сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких у пациентов с ХТЭЛГ позволяет преодолеть трудности диагностики при дистальном поражении, а также оценивать эффективность лечения [2].

Основные задачи инвазивной диагностики при ХТЭЛГ – определение тяжести ЛГ, уточнение характера поражения легочного русла с помощью ангиопульмонографии, выявление/исключение сопутствующей посткапиллярной ЛГ и ишемической болезни сердца (что позволяет решить вопрос об операбельности пациента) [7, 9]. Проведение катетеризации правых



Рис. 2. Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ.

отделов сердца без качественной ангиопульмонографии нецелесообразно. В российских рекомендациях по диагностике ХТЭЛГ прописаны основные принципы катетеризации правых отделов сердца и ЛА при ХТЭЛГ [6, 8]. Локтевой (кубитальный) доступ считается наиболее безопасным, уместно использовать ультразвуковую доплерографию при подготовке к пункции вены. Для корректного измерения среднего давления в легочной артерии необходимо тщательно откалибровать датчик: камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Для измерения давления заклинивания в легочной артерии используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана-Ганца. Рекомендуется трехкратное измерение в нижнедолевых ветвях легочной артерии на максимальном выдохе. В случае тяжелой ХТЭЛГ при этой процедуре возможны технические проблемы из-за диффузного тромботического поражения дистальных ветвей сосуда. При невозможности измерения давления заклинивания в легочной артерии рекомендуется оценка конечно-диастолического давления в левом желудочке. Метод термодилуции является предпочтительным при измерении сердечного выброса, прямой метод по Фику – менее точным, но допустимым. При инвазивной ангиопульмонографии следует выполнять селективную ангиографию поочередно правой и левой легочных артерий в кино-режиме [12, 14]. Используется не менее двух проекций. Для съемки в прямой проекции целесообразно применять режим цифровой субтракции, что позволяет фиксировать снижение периферической (субплевральной) перфузии в капиллярную фазу ангиопульмонографии. Боковые проекции дают возможность более подробно, посегментарно оценить объем и тип поражения (проксимальный или дистальный). В ходе подготовки к тромбэндартерэктомии у пациентов старше 40 лет одновременно с ангиопульмонографией показана селективная коронарная ангиография.

Оценка функционального статуса и лабораторных показателей

На этапе IV диагностического поиска выполняются рутинные лабораторные тесты: биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка) и общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) анализы крови, исследуются коагулограмма, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С (для исключения тромбофилии), оценивают гормональную функцию щитовидной железы, определяют титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) [7, 9]. Из всего спектра тромбофилических состояний особое внимание уделяется диагностике присутствия антифосфолипидных антител, повышенного содержания VIII фактора свертывания, дефицита протеинов С и S, антитромбина III, патологических изменений фибриногена и плазминогена, гомоцистеина [12]. Из

генетических маркеров наибольшей значимостью могут обладать мутации протромбина, фактора V, липопротеина (а).

Объективный анализ функциональных способностей пациентов необходим для оценки тяжести заболевания и динамики клинического состояния в результате лечения. При изучении толерантности к физическим нагрузкам оценивается функциональный класс и проводится тест 6-минутной ходьбы [7, 9]. Для характеристики тяжести заболевания используется функциональная классификация ВОЗ – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), предложенной для лиц с недостаточностью кровообращения. Тест 6-минутной ходьбы, простой и дешевый, имеет важное прогностическое значение. Дистанция в этом тесте служит первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ [5, 9, 13]. Из дополнительных методов в большинстве случаев, помимо исследования вен нижних конечностей, рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной системы (особенно после катетеризаций центральных вен в анамнезе).

Хирургическое лечение

Операция легочной тромбэндартерэктомии – стандарт лечения ХТЭЛГ. Решение об операбельности основывается на тщательном анализе данных инвазивной диагностики, компьютерной ангиопульмонографии и сцинтиграфии легких, что позволяет оценить анатомические характеристики тромботического поражения и возможные риски вмешательства [12, 14]. Важно учитывать опыт специалистов, возраст и профиль сопутствующей патологии больного, гемодинамические показатели. Тромбэндартерэктомия выполняется с использованием аппарата искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии и кардиopleгии с периодами остановки кровообращения с целью более полного удаления тромботического материала [6, 8, 16]. Госпитальная летальность при проведении оперативного вмешательства, по данным экспертных центров, составляет 1–5%. У большинства пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечается уменьшение симптомов и близкие к нормальным показатели гемодинамики. В отдаленном периоде 5-летняя выживаемость составляет 88–90%.

В последнее десятилетие возросла роль баллонной ангиопластики легочных артерий в случае невозможности тромбэндартерэктомии или сохранения ЛГ после операции. Баллонная ангиопластика представляет собой эндоваскулярное вмешательство, при котором проводится поэтапная дилатация пораженного сегмента легочной артерии под контролем ангиопульмонографии. К настоящему времени в ряде стран, включая Россию, накоплен определенный позитивный опыт, демонстрирующий улучшение функционального

статуса у пациентов с дистальной формой заболевания. У большинства больных удается снизить среднее давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, а также уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) [3]. Трансплантация легкого/легких или комплекса «сердце–легкие» рассматривается в качестве возможного варианта лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или с тяжелой резидуальной ЛГ. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции [7, 9]. Вместе с тем существуют конкретные факторы, влияющие на исходы ХТЭЛГ. Риск осложнений значительно выше у пациентов с резидуальной ЛГ после тромбэндартерэктомии. Общий уровень смертности после трансплантации составляет около 20%, независимо от типа пересадки органов – односторонняя, билатеральная или комбинация (сердце–легкие – с 5-летней выживаемостью около 50%.

Медикаментозное лечение

Поддерживающая медикаментозная терапия ХТЭЛГ включает оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапию.

Оральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе у оперированных. Препаратом выбора здесь служит варфарин – антагонист витамина К [5, 7, 9]. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина целевым уровнем международного нормализованного отношения считается 2,5–3,5. В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с нестабильным уровнем международного нормализованного отношения, повышенным риском кровотечений или плохой переносимостью препарата, рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины. Лечение антикоагулянтами должно продолжаться вплоть до тромбэндартерэктомии. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами здесь можно назвать надропарин 15000 UAXaIC 2 раза в сутки и эноксапарин 1 мг/кг веса 2 раза в сутки.

Диуретики рекомендуются во всех случаях с декомпенсацией правого желудочка, позволяют улучшить клиническое состояние больных [4, 7]. Их дозы должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид (20–120 мг/сутки), этакриновая кислота (50–100 мг/сутки), торасемид (5–20 мг/сутки). Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона: верошпирон (25–150 мг), эплеренон (25–50 мг). Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

Низкая сатурация кислородом венозной крови у больных ХТЭЛГ связана с уменьшенным сердечным выбросом при незначительном нарушении вентиляционно-перфузионного соотношения [4]. У большинства пациентов выявляется слабая артериальная гипоксемия в покое. Оксигенотерапия рекомендуется больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких с достижением парциального давления кислорода в артериальной крови более 8 кПа на протяжении не менее 15 часов в сутки. Важно постоянно поддерживать сатурацию на уровне 90% и выше. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики и коррекции десатурации при физической нагрузке.

Снижение сократительной способности правого желудочка – один из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности при ХТЭЛГ [7, 9]. Назначение дигоксина (0,25 мг/сутки) рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях. Добутамин назначается в терминальной стадии заболевания и, в ряде случаев, позволяет достичь стабилизации состояния.

Специфическая терапия, применяемая при ЛАГ, у пациентов с ХТЭЛГ не может заменить хирургическое вмешательство, однако играет важную роль в неоперабельных случаях или при остаточной ЛГ (резидуальная/персистирующая форма) после тромбэндартерэктомии, а также в случае отказа от оперативного лечения.

Предоперационная подготовка пациентов может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до трех месяцев для улучшения гемодинамического и функционального статуса. ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения могут применяться интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по решению оперирующей бригады.

Целесообразно решать вопрос о назначении ЛАГ-специфической терапии в экспертном центре по проблеме ЛГ после всех диагностических процедур, включая направление к хирургу-эксперту по тромбэндартерэктомии для подтверждения неоперабельности больного и исключения других причин ЛГ [5–7]. Во всех случаях через 3–6 месяцев после назначения препарата целесообразно оценить его эффективность с помощью доступных методов диагностики. Потенциал ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ обусловлен особенностями патогенеза заболевания, основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этого заболевания с ЛАГ. При анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ признаки легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как и при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, неполадки в системе

«тромбоксан–простациклин» и нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [4, 5, 11, 12]. Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств – цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и др. [7, 9].

Патогенетическая терапия направлена на улучшение клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза. Однако у пациентов с ХТЭЛГ здесь имеется очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10–15 лет было проведено несколько пилотных и рандомизированных клинических исследований, которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов улучшать толерантность к физическим нагрузкам и гемодинамические параметры у лиц с ХТЭЛГ. В настоящее время в качестве препарата первой линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ можно рассматривать единственный официально одобренный препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат [5, 10].

Риоцигуат – первый представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы с двойным механизмом действия [10]. С одной стороны, напрямую, независимо от эндогенного оксида азота, он стимулирует растворимую гуанилатциклазу, с другой стороны – повышает чувствительность фермента к эндогенному оксиду азота. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. В рандомизированном исследовании II фазы риоцигуат у больных ХТЭЛГ вызывал достоверное снижение легочного сосудистого сопротивления к 12-й неделе терапии, а также значительный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы [7, 9]. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial-1) изучалась эффективность риоцигуата у 261 человека с неоперабельной формой заболевания и резидуальной ЛГ после тромбэндартерэктомии (27% больных). Все пациенты, ранее не получавшие ЛАГ-специфические препараты, были рандомизированы для получения риоцигуата или плацебо в соотношении 2:1. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Каждые две недели в зависимости от уровня артериального давления и симптоматики осуществлялась титрация дозы до максимальной – 2,5 мг 3 раза

в сутки, – которая была достигнута в 77% случаев. К 16-й неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 46 м по сравнению с плацебо (первичная конечная точка) [10]. Причем улучшение результатов теста было достоверным как в группе неоперабельных больных (+54 м), так и при резидуальных формах заболевания (+27 м). При изучении вторичных конечных точек позитивные, высокодостоверные результаты были получены при оценке динамики гемодинамических показателей (легочное сосудистое сопротивление, среднее давление в легочной артерии, сердечный индекс), уровней мозгового натрийуретического пептида, функционального класса, индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Не было отмечено достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения. В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные двухлетнего наблюдения за больными, получавшими препарат, доказали стабильный положительный эффект терапии: в 86% случаев не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96% [4]. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружения, головные боли. С 2014 г. риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только ЛАГ, но и неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ.

Простаноиды – перспективная группа препаратов, которые, помимо вазодилатирующего эффекта, обладают антиагрегационным, противовоспалительным, антипролиферативным действием [7, 9]. Простаглицлин (простаглицлин I₂) – мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов (уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции). У пациентов с ХТЭЛГ показано нарушение продукции простациклина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях и уменьшение синтеза простациклина.

Илопрост – химически стабильный аналог простациклина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ [18]. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных с ЛАГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы) [9]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику и толерантность к физическим нагрузкам,

достоверно снижал легочное сосудистое сопротивление и частоту клинических событий. При использовании ультразвуковых небулайзеров длительность ингаляции составляла 5–10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти. С 2010 г. его ингаляционная форма одобрена для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ в нашей стране. В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или ее резидуальной формой после тромбэндартерэктомии. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии. Ингаляционный илопрост предназначен для применения в раннем послеоперационном периоде: при сохранении резидуальной ЛГ (легочное сосудистое сопротивление более $500 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$) целесообразно назначение по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2–3 часа через контур искусственной вентиляции легких – до 9 ингаляций в сутки.

Антагонист рецепторов эндотелина – эндотелин-1-пептид эндотелиального происхождения – обладает мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Его эффекты реализуются за счет воздействия на два типа рецепторов: типа А, локализующихся на гладкомышечных клетках, и типа В – на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация А- и В-рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция рецепторов способствует клиренсу эндотелина-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простаглана. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих его рецепторы. Бозентан – первый препарат из класса антагонистов рецепторов эндотелина неселективного действия, блокирующий оба типа рецепторов. В целом ряде рандомизированных исследований доказаны положительные эффекты препарата у пациентов с ЛАГ – улучшение толерантности к физическим нагрузкам и функционального класса, гемодинамических и эхокардиографических параметров, увеличение времени до развития клинического ухудшения. В нашей стране с 2006 г. бозентан рекомендован для лечения больных идиопатической ЛГ, ЛАГ вследствие системной склеродермии без существенного легочного фиброза, при синдроме Эйзенменгера. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) изучалась безопасность и эффективность бозентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [13]. У 157 больных с неоперабельной ХТЭЛГ терапия бозентаном в течение 16 недель приводила к улучшению таких показателей легочной гемодинамики,

как легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс. При этом влияние препарата на дистанцию 6-минутной ходьбы (+2 м) оказалось недостоверным. Функциональный класс и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо существенно не менялись. Повышение уровня трансаминаз, отмеченное примерно у 10% больных, было дозозависимым и обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана считается дозозависимая конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови. Рекомендуется назначение препарата в стартовой дозе 62,5 мг дважды в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг два раза в день под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени. Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с появлением периферических отеков. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная его контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

Мацитентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина с тканевой специфичностью. В октябре 2013 г. препарат был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения больных с ЛАГ (группа 1) с целью предотвращения прогрессирования болезни (смерть, потребность в назначении парентеральных простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ – уменьшение дистанции 6-минутной ходьбы, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) [9]. Совсем недавно были анонсированы положительные результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования MERIT-1 (Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension) фазы 2 [11]. 80 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ II–IV функционального класса (ВОЗ), легочное сосудистое сопротивление по меньшей мере $400 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$ и дистанцией 6-минутной ходьбы 150–450 м рандомизировались для лечения мацитентаном (10 мг/сутки) или плацебо в соотношении 1: 1. Лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, пероральными или ингаляционными простаноидами было разрешено для пациентов с функциональным классом III–IV. Первичной конечной точкой была установлена динамика легочного сосудистого сопротивления к 16-й неделе, выраженная в процентах от исходного. В группе мацитентана (40 человек) легочное сосудистое сопротивление снизилось на $206 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$ (73%), в группе плацебо – на $86 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$. Наиболее частыми побочными эффектами в группе мацитентанта оказались периферические отеки (у 9 человек) и снижение уровня

Таблица 4

Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем пациентам рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Оценку операбельности и тактики лечения рекомендуется проводить в экспертных центрах консилиумом врачей	I	C
Оценку операбельности и определение других стратегий лечения рекомендуется проводить мультидисциплинарной командой экспертов	I	C
Легочная тромбэндартерэктомия в условиях глубокой гипотермии с остановки кровообращения рекомендована для лечения пациентов с ХТЭЛГ	I	C
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей, как минимум, одного опытного хирурга, или при персистирующей/резидуальной ХТЭЛГ после легочной тромбэндартерэктомии	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены при неоперабельной форме заболевания по оценке команды хирургов, включающей, как минимум, одного опытного хирурга с опытом тромбэндартерэктомии или при резидуальной ЛГ после тромбэндартерэктомии	IIb	B
Баллонная ангиопластика ЛА может быть рассмотрена в случае неоперабельности или резидуальной формы ЛГ после тромбэндартерэктомии	IIb	C

гемоглобина (у 6 человек). Таким образом, можно ожидать, что мацитентан в ближайшее время получит новое показание – неоперабельная ХТЭЛГ, в отличие от амбризентана – селективного антагониста рецепторов эндотелина, который у этой категории больных в исследовании AMBER-I (Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) оказался малоэффективным.

Силденафил – мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, одобренный в нашей стране в 2011 г., предотвращая деградацию циклического гуанозинмонофосфата, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа обладают антипролиферативным эффектом. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных легочной гипертензией различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при идиопатической и ассоциированной легочной артериальной гипертензии, ХТЭЛГ в разовых дозах 25–75 мг 2–3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики и повышение толерантности к физическим нагрузкам. В рандомизированном исследовании у 19 больных ХТЭЛГ показано его влияние на легочное сосудистое сопротивление при отсутствии значимой динамики дистанции 6-минутной ходьбы [21].

Эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при хронической тромбэмболической легочной гипертензии не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов востребован при сопутствующей артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца.

Алгоритм ведения пациентов

После установления диагноза начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.

Решение о выборе лечебной тактики должно приниматься в экспертном центре по проблеме ХТЭЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, кардиохирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения этого заболевания (табл. 4).

Пациенты с верифицированным диагнозом должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 3). Предпочтительно назначение непрямых антикоагулянтов. Препаратом выбора служит варфарин с достижением целевого международного нормированного отношения

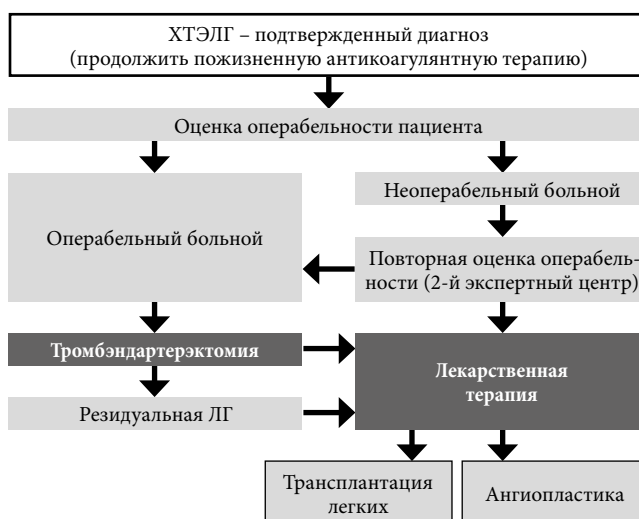


Рис. 3. Тактика ведения больных с ХТЭЛГ.

2,5–3,5. Эффективность других антикоагулянтов не доказана или находится в процессе исследования.

Легочная тромбэндартерэктомия показана всем пациентам с ХТЭЛГ, которые оцениваются в экспертном центре как операбельные. В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во втором экспертном центре.

Классический вариант эндартерэктомии проводится с использованием искусственного кровообращения, глубокой гипотермии, кардиopleгии. Для наиболее полного удаления тромботического материала применяются периоды полной остановки кровообращения, не превышающие общепринятые лимиты безопасности. Практически во всех случаях вмешательство выполняется в варианте двусторонней эндартерэктомии. Проведение операций в другом формате и условиях может сопровождаться высоким количеством осложнений и выполняться только в клиниках, имеющих значительный опыт подобных манипуляций.

ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в экспертном центре по проблеме ЛГ после соответствующих диагностических процедур, включая направление к хирургу-эксперту по тромбэндартерэктомии, для подтверждения неоперабельности больного и исключения других причин ЛГ. Предоперационная подготовка больного может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до трех месяцев. Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная ЛАГ-специфическая терапия.

Препаратом первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат. Ингаляционный илопрост, как средство 2-й линии, можно рекомендовать в виде моно- и комбинированной терапии. Антагонисты рецепторов эндотелина и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии. Через 3–6 месяцев после назначения препарата целесообразно оценить его эффективность и принять решение о необходимости продолжения лечения.

Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после легочной тромбэндартерэктомии. Трансплантация легкого/легких или комплекса «сердце–легкие» показана больным ХТЭЛГ при неадекватном клиническом эффекте медикаментозной терапии и должна проводиться только в экспертных центрах.

Заключение

Рассмотрим требования к экспертному центру по проблеме хронической тромбоэмболической легочной

гипертензии [6, 14]. Это чрезвычайно важный аспект оптимизации медицинской помощи для данной категории больных, поскольку задача формирования структуры экспертных центров остро обозначена в нашей стране. На сегодняшний день успешные тромбэндартерэктомии проводятся в Национальном медицинском исследовательском центре им. Е.Н. Мешалкина (группа проф. А.М. Чернявского) и Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии (группа академика РАН Р.С. Акчурина). В соответствии с российскими рекомендациями экспертным по проблеме хронической тромбоэмболической легочной гипертензии может быть центр, выполняющий более 20 тромбэндартерэктомий в год с уровнем смертности менее 10%. Статус экспертного присваивается центру, занимающемуся кардиоторакальной хирургией, обладающему специалистами (кардиологи, пульмонологи) с опытом ведения пациентов с различными формами легочной гипертензии, диагностическим арсеналом (вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, эхокардиография, компьютерная ангиография легочной артерии, магнитно-резонансная томография, катетеризация правых отделов сердца и ангиопульмонография). Для обеспечения тромбэндартерэктомии необходимы опытные анестезиологи, наличие экстракорпоральной мембранной оксигенации и эндоскопической службы. Важна оценка собственных результатов, публикации, обмен опытом, возможность обсуждения пациентов с ведущими специалистами, а также участие в клинических исследованиях.

Достижение послеоперационной смертности менее 10% реально только при интенсивном образовательном процессе и постоянном обучении на базе ведущих центров. Влияние опыта оперативного лечения и количества хирургических вмешательств на результаты тромбэндартерэктомии подтверждено в международном регистре хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: летальность в центрах с проведением до десяти тромбэндартерэктомий в год достигала 7,4%, в то время как смертность в экспертных центрах, выполняющих более 50 операций в год, составила 3,5% [14, 20]. Таким образом, эффективное решение задач ранней диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, накопление опыта хирургического и инструментального лечения в экспертных центрах, рациональное применение специфической терапии – реальный путь к улучшению результатов лечения данной категории пациентов.

Литература / References

1. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е. [др.]. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии // Евразийский кардиологический журнал. 2015. № 4. С. 21–25.
Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Samoylenko L.E. [et al.]. Perfusion lung scintigraphy in patients with pulmonary hypertension of various etiologies // Eurasian Cardiological Journal. 2015. No. 4. P. 21–25.
2. Веселова Т.Н., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В. [др.]. Оцен-

- ка сосудистого русла и перфузии легких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с помощью субтракционной КТ-ангиопульмонографии: результаты предварительного исследования // *Терапевтический архив*. 2017. № 89 (4). С. 8–14.
- Veselova T.N., Demchenkova A.Yu., Martynyuk T.V. [et al.]. Evaluation of the vascular bed and perfusion of the lungs in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using subtractive CT angiopulmonography: the results of a preliminary study // *Therapeutic Archive*. 2017. No. 89 (4). P. 8–14.
3. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. [др.]. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России) // *Consilium Medicum*. 2015. № 10. С. 61–66.
 - Danilov N.M., Matchin Yu.G., Martynyuk T.V. [et al.]. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia) // *Consilium Medicum*. 2015. No. 10. P. 61–66.
 4. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // *Consilium Medicum*. 2016. № 5. С. 53–58.
 - Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. On the way of optimization of approaches to treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Consilium Medicum*. 2016. No. 5. P. 53–58.
 5. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // *Атеротромбоз*. 2015. № 1. С. 87–98.
 - Martynyuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.E. Possibilities of drug treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Atherothrombosis*. 2015. No. 1. P. 87–98.
 6. Мершин К.В., Акчурин Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия // *Легочная гипертензия / под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика*. 2015. С. 563–606.
 - Mershin K.V., Akchurin R.S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Pulmonary Hypertension / I.E. Chazova, T.V. Martynyuk (eds.). M.: Practice*, 2015. P. 563–606.
 7. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. [др.]. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Терапевтический архив*. 2014. № 9. С. 4–23.
 - Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. [et al.]. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Therapeutic archive*. 2014. No. 9. P. 4–23.
 8. Чернявский А.М. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия // *Легочная гипертензия / под ред. С.Н. Авдеева. М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2015. С. 281–323.
 - Chernyavsky A.M. Chronic postembolic pulmonary hypertension // *Pulmonary hypertension / ed. by S.N. Avdeev. Moscow: GEOTAR-Media*, 2015. P. 281–323.
 9. Galiè N., Hoeper M., Humbert M. [et al.]. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart. J.* 2016. Vol. 37, No. 1. P. 67–119.
 10. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. [et al.]. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, No. 4. P. 319–329.
 11. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M. [et al.]. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Lancet Respir. Med.* 2017. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30305-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30305-3) (date of access: 11.09.2017).
 12. Hoeper M.M., Mayer E., Simonneau G. [et al.]. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 2011–2020.
 13. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P. [et al.]. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52, No. 25. P. 2127–2134.
 14. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. [et al.]. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. P. D92–D99.
 15. Lang I., Simonneau G., Pepke-Zaba J. [et al.]. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 110. P. 83–91.
 16. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. [et al.]. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 141. P. 702–710.
 17. Mehta S., Helmersen D., Provencher S. [et al.]. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline // *Can. Respir. J.* 2010. Vol. 17, No. 6. P. 301–334.
 18. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. [et al.]. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347, No. 5. P. 322–329.
 19. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. [et al.]. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2257–2264.
 20. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. [et al.]. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 1973–1981.
 21. Reichenberger F., Voswinkel R., Enke B. [et al.]. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. P. 922–927.
 22. Tunariu N., Gibbs S.R., Win Z. [et al.]. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. P. 680–684.

Поступила в редакцию 25.10.2017.

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

I.E. Chazova, T.V. Martynyuk

National medical research center of cardiology (15a 3rd Cherepovskaya St. Moscow 121552 Russian Federation)

Summary. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a precapillary form of pulmonary hypertension in which chronic obstruction of large/ middle pulmonary arteries and secondary changes in the microcirculatory bed of the lungs lead to a progressive increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure followed by the development of severe right heart failure. CTEPH is a unique form of pulmonary hypertension, because it is potentially treatable with surgical treatment. This review presents the main statements of the national guidelines on the diagnosis and treatment of CTEPH 2015, addresses the problematic issues associated with the tasks of early diagnosis and effective treatment such as pulmonary thrombendarterectomy, rational supportive and specific therapy, balloon angioplasty of the pulmonary arteries and lung/ heart-lung complex transplantation. Algorithms for diagnosing and managing CTEPH patients are also proposed as the requirements for an expert center for CTEPH.

Keywords: pulmonary embolism, pulmonary arterial hypertension, thrombendarterectomy, drug treatment

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 6–16.

УДК 616.1/4:614.2(571.1/5)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.17–24

Состояние и перспективы развития терапевтической службы в Дальневосточном федеральном округе

В.А. Невзорова, Т.А. Бродская, Н.В. Кулакова, В.Б. Шуматов

Дальневосточный федеральный округ (ДФО) признан стратегически важной геополитической зоной Российской Федерации с определенными и четко сформулированными целями и задачами, от решения которых во многом зависит экономическое благополучие нашей страны. Соответственно, оптимальная организация медицинской помощи и борьба со смертностью населения особенно актуальны для Дальнего Востока России. В качестве перспективных направлений по совершенствованию оказания терапевтической помощи населению ДВФО можно выделить: оптимизацию 3-уровневой системы оказания медицинской помощи, повышение полноты и качества диспансеризации, увеличение объемов высокотехнологичной медицинской помощи, комплектование медицинских организаций врачами и средним медицинским персоналом, отработка помощи населению по профилю «терапия» в соответствии с требованиями разработанных стандартов, создание благоприятных условий для повышения квалификации, непрерывного медицинского образования врачей ДВФО и широкое использование возможностей базовых кафедр для целевой подготовки специалистов.

Ключевые слова: Дальний Восток, медицинская помощь, смертность населения, терапевты,

Дальневосточный федеральный округ (ДФО) – крупнейший по размерам федеральный округ России. Его площадь равняется 6169329 км², что составляет порядка 36% площади всей страны. В состав округа входят девять субъектов: Амурская область, Еврейская автономная область, Камчатский край, Магаданская область, Приморский край, Республика Саха (Якутия), Сахалинская область, Хабаровский край и Чукотский автономный округ. Численность населения округа, по данным Росстата (2017), составляет 6182679 человек – примерно 4,2% всего населения России, а плотность населения – 1 чел./км² (самый низкий показатель среди территорий страны). Перечисленные обстоятельства тесно связаны с экономическими и демографическими процессами и определяют особенности организации медицинской помощи населению округа.

К настоящему времени ДВФО признан стратегически важной геополитической зоной Российской Федерации с определенными и четко сформулированными целями и задачами, от решения которых во многом зависит экономическое благополучие нашей страны. Соответственно, оптимальная организация медицинской помощи и борьба со смертностью населения особенно актуальны для Дальнего Востока России, учитывая сохраняющиеся тенденции депопуляции в большинстве субъектов округа.

Население ДВФО характеризуется более высокой долей лиц молодого и среднего возраста по сравнению со среднероссийскими показателями, но более низкой средней ожидаемой продолжительностью жизни (на 2,65 года относительно российского показателя), составляя 69,22 (ДФО) и 71,4 (РФ) года [15]. Одновременно здесь выше среднероссийских показатели смертности в трудоспособном возрасте: в 2016 г. – 641,5

(по РФ – 525,3) на 100 тыс. соответствующего населения. Среди субъектов ДВФО наиболее высокие показатели смертности населения в трудоспособном возрасте отмечены в Еврейской автономной области и в Чукотском автономном округе (798,1 и 827 на 100 тыс. соответствующего населения).

Снижение смертности населения является одной из важнейших целей развития России, которая отражена не только в Концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 г., но и во всех региональных демографических программах. В 2017 г. утверждена «Концепция демографической политики Дальнего Востока на период до 2025 года» (распоряжение Правительства РФ от 20.06.2017 г. № 1298-р), которая декларирует принципы и основные направления развития и укрепления сферы охраны здоровья населения ДВФО и пути преодоления ряда негативных аспектов, влияющих на продолжительность и качество жизни.

В демографической ситуации современного общества в последние десятилетия определены четкие тренды, которые характеризуются увеличением продолжительности жизни с относительно небольшой разницей у мужчин и женщин и наиболее высоким вкладом в смертность так называемых хронических неинфекционных заболеваний. Россия, как и большинство цивилизованных стран со средним и высоким уровнями дохода на душу населения имеет сходные тенденции в развитии демографической ситуации. Однако несмотря на достигнутые за последние годы успехи в области диагностики и лечения хронических неинфекционных заболеваний и активное внедрение высокотехнологичной медицинской помощи Россия имеет более высокие показатели смертности населения по сравнению со странами Европы и рядом стран Юго-Восточной Азии. Кроме того, следует признать более высокие показатели смертности и значительно

более короткую продолжительность жизни мужского населения нашей страны относительно женского. Очевидна необходимость широкого распространения профилактической стратегии для достижения весомых результатов в дальнейшем снижении смертности и равномерном увеличении продолжительности жизни. Принимая во внимание структуру смертности от хронических неинфекционных заболеваний, среди которых ведущее место принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям, хроническим респираторным болезням, онкологической патологии и заболеваниям желудочно-кишечного тракта, особую актуальность в определении и реализации мероприятий, направленных на увеличение продолжительности жизни населения нашей страны, принадлежит врачу первичного звена здравоохранения или участковому терапевту. Развитие и укрепление терапевтической помощи населению позволит оптимально организовывать комплексную стратегию профилактики с внедрением разработанной на государственном уровне программы, направленной на развитие массовой физкультуры, спорта, борьбу с курением и избыточным потреблением алкоголя и формирование национальной стратегии здорового питания. Участковый терапевт – ключевая фигура здравоохранения в определении индивидуализированного подхода к организации профилактических мероприятий для каждого конкретного пациента в зависимости от результатов диспансеризации и скрининга здоровья. Наибольшее значение в реализации индивидуализированного подхода принадлежит коррекции управляемых факторов риска сердечно-сосудистых, онкологических болезней, заболеваний органов дыхания и пищеварения – артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и дислипидемии, ожирения и нарушений углеводного обмена.

Основными причинами смертности в ДВФО, по данным Росстата, в 2015 г. оставались болезни системы кровообращения, на долю которых пришлось 50,8%, новообразования (15,1%), внешние причины (13,2%), болезни органов пищеварения (6,2%) и болезни органов дыхания (4,5%) [15]. По оперативным данным, без учета окончательных медицинских свидетельств о смерти (январь–июль 2017 г.), по сравнению с тем же периодом 2016 г. отмечено снижение показателей общей смертности населения приблизительно на 2,8% (97,2%), в ДВФО показатель приблизился к общероссийскому и составил 96,8% от уровня 2016 г. Показатели смертности по основным группам хронических неинфекционных заболеваний в России и ДВФО за 2017 г. сравнимы между собой. Так, смертность от болезней системы кровообращения в 2017 г. по сравнению с тем же периодом 2016 г. составила в Российской Федерации и ДВФО 94,9 и 92,9%, от болезней органов дыхания – 91 и 87%, от болезней органов пищеварения – 95,8 и 95,7%, соответственно. Несмотря на общую положительную тенденцию снижения смертности от ведущей

причины – сердечно-сосудистых заболеваний – по оперативным данным Росстата – в ряде субъектов округа отмечен рост смертности по сравнению с тем же периодом 2016 г. К таким субъектам относится самый густонаселенный субъект – Приморский край (101%), а также Хабаровский край (103,5%) и Чукотский автономный округ (106,3%). В Камчатском крае смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается без динамики и составляет по сравнению с тем же периодом 2016 г. 100%. Наилучшие показатели отмечены в Сахалинской и Амурской областях – 53,5 и 71,6%, соответственно. Достигнутый успех в снижении смертности от болезней органов дыхания на территории всей Российской Федерации, в том числе и ДВФО нивелируется в ряде субъектов округа. Так, в Якутии показатель смертности от болезней органов дыхания составляет 130,3%, в Хабаровском крае, Амурской области и Еврейской автономной области – 104,4, 105,4 и 104%. К сожалению, превышены показатели смертности и от болезней органов пищеварения в ряде субъектов региона: Сахалинская область – 130,9%, Амурская и Магаданская области – 109,9 и 107,3% (табл.1) [16].

Принимая во внимание обширность территории ДВФО, низкую плотность населения в большинстве субъектов округа, тенденцию к депопуляции ряда регионов, этническое разнообразие, существующие миграционные потоки к терапевтической службе региона предъявляются особые требования. Организация профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение смертности от ведущих хронических неинфекционных заболеваний должна строиться не только исходя из полученных индивидуальных данных, но и учитывая региональные факторы.

Терапевтическая служба представляет собой сильно разветвленную сеть российского здравоохранения с максимальным приближением к населению. Терапия – самая востребованная специальность медицины, формирующая наиболее полное представление о сложной функционально-метаболической системе человеческого организма и во всех проявлениях, в условиях как нормального функционирования, в том числе при адаптации к воздействию факторов внешней среды, так и в условиях патологии. Терапевтическая помощь населению реализуется в ДВФО во всех видах, условиях и формах в соответствии с законодательством РФ об охране здоровья граждан [4, 7, 8]. По видам – это прежде всего первичная медико-санитарная помощь; специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь; скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь; а также паллиативная. Терапевтическая помощь может предоставляться вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой медицинской помощи, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации), амбулаторно (в условиях, непредусматривающих

круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника, в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), а также стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение). Формы терапевтической помощи представлены экстренной (при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу для жизни), неотложной (при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы для жизни) и плановой (при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой для жизни, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью).

Обеспеченность врачами ДВФО составляет 40 на 10000 взрослого населения, что даже несколько выше, чем среднее по Российской Федерации (37,2), однако она неоднородна по регионам. Самая высокая обеспеченность зарегистрирована в Чукотском автономном округе (62,9), а самая низкая – в Еврейской автономной области (27,7). Похожая ситуация с обеспеченностью кадрами терапевтической службы ДВФО: по округу показатель несколько выше среднероссийского (5,77 и 5,12 на 10000 взрослого населения, соответственно), при этом самая благоприятная обстановка по данному показателю наблюдается в Чукотском автономном округе – 9,66, а самая неблагоприятная в Еврейской автономной области – 4,42. Данные по обеспеченности врачами-специалистами терапевтического профиля представлены в табл. 2. Несколько лучше, чем в целом по России, выглядит ситуация по обеспеченности ДВФО участковыми терапевтами и врачами амбулаторий, однако в зависимости от регионов этот показатель сильно варьирует: от почти в два раза выше общероссийского (5,85 на 10000 населения) в республике Саха (Якутия) до 2,28 на 10000 населения в Приморском крае и от 2,31 терапевтов амбулаторий в Сахалинской области (в 10 раз больше, чем в среднем по России) до нуля в Камчатском, Хабаровском краях и Еврейской автономной области. Существующий дисбаланс в организации терапевтической службы нельзя полностью объяснить климатогеографическими особенностями и низкой плотностью населения, поскольку субъекты округа по этим показателям близки между собой. Очевидно наблюдаются существенные различия в методических подходах

Таблица 1

Смертность населения по основным классам причин смерти по субъектам Российской Федерации в 2014 и 2016 гг. * (число умерших на 100000 населения)

Регион	От всех причин		Инфекционные и паразит. болезни		Новообразования		Болезни системы кровообращения		Болезни органов дыхания		Болезни органов пищеварения		Внешние причины	
	2014 г.	2016 г.	2014 г.	2016 г.	2014 г.	2016 г.	2014 г.	2016 г.	2014 г.	2016 г.	2014 г.	2016 г.	2014 г.	2016 г.
РФ	1305,8	1289,3	22,3	24,09	201,9	201,62	653,9	616,38	47,95	54,5	67,2	66,96	129,9	114,23
Центральный ФО	1363,5	1345,6	12,7	12,25	219,6	215,76	705,2	655,44	49,4	50,50	67,2	68,58	112,2	100,80
Северо-Западный ФО	1328,9	1321,3	21,9	20,05	234,6	232,23	729,0	714,38	46,1	46,54	68,1	67,59	127,8	113,08
Южный ФО	1333,8	1345,5	19,7	22,43	195,1	200,82	624,6	647,14	52,5	36,62	69,7	66,98	103,1	95,70
Северо-Кавказский ФО	804,8	779,5	8,8	7,26	118,2	118,02	433,0	414,50	34,4	32,50	34,7	34,14	59,5	51,94
Приволжский ФО	1393,8	1359,7	22,1	24,79	193,5	192,71	691,1	622,29	60,3	49,26	75,3	73,24	151,0	129,9
Уральский ФО	1239,8	1232,1	39,5	43,39	198,4	195,97	580,5	564,70	54,1	44,73	64,8	66,29	146,8	134,16
Сибирский ФО	1324,8	1301,6	39,6	47,27	208,4	212,64	622,7	579,11	72,4	59,71	67,0	66,46	166,5	141,80
ДВФО	1257,0	1252,7	24,2	24,70	190,4	196,78	638,5	576,63	57,1	52,69	77,5	79,64	165,8	147,81
Республика Саха	858,8	837,8	10,6	14,98	128,2	132,95	406,3	368,70	27,9	26,84	37,1	38,07	155,0	135,45
Камчатский край	1154,9	1153,7	14,8	13,31	184,9	172,78	606,8	589,37	35,8	46,92	55,6	61,50	130,6	133,15
Приморский край	1340,6	1362,2	33,8	36,24	216,0	229,17	732,1	649,84	64,4	56,23	80,1	84,06	147,2	124,81
Хабаровский край	1333,1	1313,3	25,2	24,66	191,3	183,89	694,5	646,22	61,2	48,88	88,3	81,71	171,2	146,93
Амурская область	1385,4	1370,8	21,5	18,91	182,7	200,45	599,8	496,21	63,5	57,73	88,6	96,30	213,1	199,08
Магаданская область	1193,8	1140,1	8,7	9,59	195,7	198,69	521,5	489,20	73,1	49,33	73,1	65,09	181,7	183,62
Сахалинская область	1303,2	1312,7	18,2	14,77	218,3	232,08	646,1	588,32	71,5	91,52	100,5	117,58	180,1	161,49
Еврейская АО	1497,3	1518,4	44,9	37,53	216,1	230,06	814,2	833,66	63,8	71,44	117,5	110,79	171,2	181,02
Чукотский АО	1090,1	996,2	25,7	32,006	148,4	154,03	459,0	406,08	43,5	40,01	71,2	70,014	199,8	216,04

* По данным Российской Федерации государственной статистики, <http://www.gks.ru/db/scrpts>

Таблица 2

Обеспеченность врачами на 10000 населения по данным аналитики Росстата за 2015 г.

Регион	Всего врачей		Терапевты всего		Терапевты участковые		Терапевты амбулаторий		Врачи общей практики (семейные)		Врачи по медицинский профессии		Кардиологи		Гастроэнтерологи		Пульмонологи	
	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000
РФ	543604	37,2	60351	5,12	35442	3,01	362	0,10	9520	0,65	36	0,001	10668	0,90	2393	0,16	1773	0,12
ДФО	24850	40,0	2842	5,77	1656	3,36	35	0,23	268	0,43	2	0,00	421	0,85	92	0,15	76	0,12
Республика Саха	4617	48,2	675	9,66	409	5,85	2	0,06	84	0,88	1	0,01	89	1,27	18	0,19	10	0,10
Камчатский край	1286	40,5	139	5,47	89	3,50	–	0,00	8	0,25	–	0,00	14	0,55	4	0,13	1	0,03
Приморский край	6290	32,5	632	4,01	360	2,28	8	0,18	48	0,25	–	0,00	94	0,60	18	0,09	20	0,10
Хабаровский край	5343	39,9	564	5,21	324	2,99	–	0,00	43	0,32	–	0,00	97	0,90	26	0,19	14	0,10
Амурская область	3648	45,0	418	6,58	249	3,92	4	0,15	61	0,75	–	0,00	79	1,24	13	0,16	24	0,30
Магаданская область	785	53,0	81	6,85	53	4,48	–	0,00	7	0,47	–	0,00	7	0,59	4	0,27	3	0,20
Сахалинская область	2096	42,9	237	6,07	113	2,89	21	2,31	10	0,20	1	0,02	37	0,95	9	0,18	4	0,08
Еврейская АО	467	27,7	58	4,42	41	3,13	–	0,00	6	0,36	–	0,00	2	0,15	–	0,00	–	0,00
Чукотский АО	318	62,9	38	10,04	18	4,75	–	0,00	1	0,20	–	0,00	2	0,53	–	0,00	–	0,00
Регион	Эндокринологи		Ревматологи		Гематологи		Нефрологи		Неврологи		Инфекционисты		Фтизиатры		Гериатры		Врачи паллиативной медицины	
	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000	физ. лица	на 10000
РФ	5734	0,49	1466	0,10	1280	0,09	1705	0,12	21651	1,48	5953	0,41	7227	0,49	140	0,04	171	0,01
ДФО	199	0,40	66	0,11	59	0,09	63	0,10	814	1,31	296	0,48	475	0,76	1	0,01	3	0,00
Республика Саха	39	0,56	9	0,09	10	0,10	14	0,15	166	1,73	56	0,59	136	1,42	–	0,00	–	0,00
Камчатский край	8	0,31	2	0,06	2	0,06	–	0,00	46	1,45	16	0,50	26	0,82	1	0,14	–	0,00
Приморский край	56	0,36	16	0,08	14	0,07	16	0,08	193	1,00	85	0,44	108	0,56	–	0,00	1	0,01
Хабаровский край	39	0,36	21	0,16	18	0,13	16	0,12	156	1,17	44	0,33	71	0,53	–	0,00	–	0,00
Амурская область	29	0,46	9	0,11	7	0,09	12	0,15	140	1,73	41	0,51	62	0,77	–	0,00	2	0,02
Магаданская область	6	0,51	1	0,07	1	0,07	–	0,00	21	1,42	11	0,74	18	1,22	–	0,00	–	0,00
Сахалинская область	17	0,44	7	0,14	7	0,14	2	0,04	72	1,47	34	0,70	35	0,72	–	0,00	–	0,00
Еврейская АО	3	0,23	1	0,06	–	0,00	3	0,18	13	0,77	3	0,18	11	0,65	–	0,00	–	0,00
Чукотский АО	2	0,53	–	0,00	–	0,00	–	0,00	7	1,39	6	1,19	8	1,58	–	0,00	–	0,00

к организации терапевтической помощи в разных субъектах.

При относительно благоприятной обстановке по обеспеченности участковыми терапевтами в ДВФО по сравнению с Российской Федерацией, она далека от предъявляемых требований. В соответствии с утвержденными порядками [7, 8] расчетная обеспеченность участковыми терапевтами должна находиться на уровне 1 врач на 1700 взрослого населения. Реальная же обеспеченность находится в диапазоне 1 врач на 2976 населения, что в 1,75 раза меньше норматива. Так, фактическая обеспеченность участковыми терапевтами в Приморском крае при показателе 2,28 составляет 1 врач на 4385 взрослого населения.

Обращает на себя внимание дисбаланс, касающийся распределения по территориям ДВФО врачей-специалистов терапевтического профиля (табл. 2). Как следует из представленных данных, в целом обеспеченность специалистами соответствует общероссийским средним показателям. Однако в ряде субъектов отсутствуют специалисты или имеется недостаточное обеспечение специалистами терапевтического профиля. Так, например, в Еврейской автономной области и Чукотском автономном округе отсутствуют гастроэнтерологи, пульмонологи, ревматологи и гематологи. С учетом больших расстояний и особенностей распределения населения это вызывает особую озабоченность и требует целенаправленной работы по организации соответствующей медицинской помощи населению таких регионов.

В профилактике заболеваемости, предупреждении и снижении показателей смертности, в первую очередь от предотвратимых причин, одним из очень важных направлений признается укрепление и повышение доступности первичной медико-санитарной, а именно – терапевтической помощи. Также особое значение придается развитию высокотехнологичной медицинской помощи, а для регионов с низкой плотностью населения – доступность скорой медицинской помощи, в том числе с использованием

сил санавиации. На развитие и укрепление данных направлений обращены основные силы терапевтической службы ДВФО. На протяжении последних лет произошло формирование, совершенствование и отработка маршрутизации пациентов в системе 3-уровневого оказания медицинской помощи при внутренних болезнях. Приходится признать, что остаются недоработанными многие вопросы обеспечения преемственности этапов первичной медико-санитарной помощи, первичной специализированной медико-санитарной помощи и специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, а также медицинской реабилитации. В данном направлении важную роль должны играть главные специалисты-терапевты субъектов ДВФО [1].

Особое место в системе профилактических мероприятий, по мнению экспертов ведущих национальных сообществ, наряду со стратегией высокого риска и вторичной профилактики занимает так называемая популяционная стратегия [11, 14], воплощение которой требует внимания не только медицинского сообщества но и государства в целом, региональных властей, муниципалитетов и лично граждан (табл. 3). Неуправляемые здравоохранением причины смерти связаны с уровнем и спецификой социально-экономического развития региона, уровнем и качеством жизни и образованности населения, состоянием экологии, занятостью населения трудоспособного возраста, условиями труда, наличием вредных факторов производственной среды, развитостью транспортной и социальной инфраструктуры, уровнем преступности, созданием благоприятных условий для досуга, мотивации населения на борьбу с вредными привычками, борьбой с гиподинамией и ведение здорового образа жизни. В данном направлении эффективно работают созданные и реализуемые в ДВФО региональные программы развития здравоохранения [5, 6].

Учитывая вышеописанные особенности региона (низкую плотность населения, отдаленность населенных пунктов, трудности логистики), крайне важным

Таблица 3

Основные стратегии профилактики ХНИЗ, роль в достижении успеха

Стратегия	Реализация	Целевая доля популяции, %	Вклад в снижение смертности, %	Время достижения эффекта, годы	Доля в затратах, %
Популяционная	Формирование здорового образа жизни на межведомственной основе (программы)	100	50	5–10	10
Высокого риска	Совершенствование системы раннего выявления лиц с высоким риском и коррекции у них факторов риска (диспансеризация, профилактические осмотры)	20–40	20	4–5	30
Вторичная профилактика	Обеспечение порядков и стандартов медицинской помощи. Обучение врачей. Повышение приверженности пациентов к лечению. Коррекция факторов риска	20–30	30	4–5	60

аспектом является профилактика так называемой догоспитальной смертности. Показательно в этой связи исследование «Резонанс», выполненное в подобных регионах России, по данным которого догоспитальная смертность от сердечно-сосудистой патологии составила 88%. Территориальные особенности регионов создают объективные трудности для своевременного оказания экстренной медицинской помощи населению и снижают ее доступность.

Крайне важное значение в таких условиях имеет четкая организация системы первичной медико-санитарной помощи, скорой медицинской помощи, с использованием в том числе санитарной авиации. Кроме того, одним из основных путей снижения смертности вне стационаров служит обучение пациентов, имеющих установленные заболевания, особенно сердечно-сосудистые, а также пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой смертности, принципам здорового образа жизни и важности коррекции факторов риска, обеспечение их информацией об основных симптомах жизнеугрожающих состояний и обучение неотложным мерам доврачебной помощи, самопомощи и взаимопомощи. Важно понимание гражданами необходимости своевременного обращения за медицинской помощью и знание ситуаций, в которых это следует делать незамедлительно. Опираясь на правовые механизмы [4, 8, 13], терапевтами Дальневосточного федерального округа активно продвигается направление, связанное с информированием лиц, имеющих высокий риск внезапной сердечной смерти, острого коронарного синдрома и других жизнеугрожающих состояний, а также обеспечение их и членов их семей методическими пособиями и памятками по оказанию первой помощи при наиболее часто встречающихся жизнеугрожающих состояниях, содержащими сведения о характерных проявлениях указанных состояний и необходимых мероприятиях по их устранению до прибытия медицинских работников.

Выездные формы работы широко практикуются в ДВФО не только в рамках экстренной медицинской помощи, но и при организации профилактических мероприятий. Охват населения диспансеризацией в соответствии с порядком, утвержденным приказом МЗ РФ [9], в 2015–2016 гг. был обеспечен, в том числе за счет активного использования мобильных медицинских технологий. Активно используются силы передвижных медицинских комплексов, в том числе: мобильные комплексы для диспансеризации взрослых, «поезда» и передвижные центры здоровья, врачебные амбулатории, фельдшерско-акушерские пункты, передвижные флюорографы и маммографы.

Дистанционное диспансерное наблюдение рассматривается как перспективная современная концепция, отвечающая потребностям общества, потенциально способная снизить количество обращений по поводу обострений и осложнений заболеваний, количество

вызовов скорой и неотложной медицинской помощи, количество случаев и дней временной нетрудоспособности, особенно в регионах с низкой плотностью населения. В свете актуальных изменений законодательства в данном направлении, разрабатываются и планируются к реализации методики дистанционного диспансерного наблюдения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и высоким риском их развития и другие направления дистанционных медицинских технологий [10, 12, 14].

Особое место в терапевтической заболеваемости и смертности занимает вакцинация, особенно с учетом статистики смертности населения ДВФО в отношении пневмонии. Вакцинация является самым эффективным и экономически выгодным профилактическим мероприятием, известным современной медицине. Сегодня не вызывает сомнений ценность иммунизации как метода первичной и вторичной профилактики хронических неинфекционных болезней. В качестве примеров можно привести возможности контроля острых и хронических заболеваний органов дыхания (грипп, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь и др.) с использованием вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, успехи в предупреждении хронического гепатита, цирроза и рака печени с активным внедрением вакцинации против гепатита В [3]. С помощью вакцинопрофилактики возможно предотвратить прогрессирование большинства хронических заболеваний, которое обычно сопровождают управляемые инфекции. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции – эффективное средство профилактики хронических болезней органов дыхания, заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета. Она снижает риск летальных исходов у пациентов с другими хроническими неинфекционными заболеваниями (уровень доказательности А). Противогриппозные вакцины способны предотвратить обострения и снизить риск осложнений у лиц с заболеваниями системы кровообращения, эндокринной и неврологической патологией, заболеваниями печени и др., в частности уменьшить частоту тяжелых обострений и смертность при хронической обструктивной болезни легких до 50%. Вакцинация против гриппа снижает частоту летальных исходов от любой причины у пожилых людей на 67% по сравнению с непривитыми людьми (уровень доказательности В).

Крайне важную роль в развитии терапевтической помощи населению играют **профильные профессиональные медицинские сообщества ДВФО**. Такие организации выполняют серьезную методическую, экспертную и образовательную работу [2], активно продвигают современные знания в практическое здравоохранение. Серьезную аналитическую и координационную деятельность по оказанию терапевтической помощи населению ДВФО осуществляют

главные терапевты и главные специалисты терапевтического профиля органов здравоохранения соответствующих территорий. С учетом их мнения разрабатываются и внедряются специальные программы по решению наиболее актуальных и острых проблем в борьбе с внутренними болезнями, издаются региональные нормативные акты. В настоящее время ими оказывается активная методическая помощь в реализации пилотного проекта в рамках усовершенствования первичной медико-санитарной помощи по созданию поликлиник-образцов во всех субъектах ДВФО, поддерживается приоритетное направление в первичном звене здравоохранения по профилактике и раннему выявлению хронических неинфекционных заболеваний, а также по вопросам повышения квалификации специалистов.

К настоящему времени нельзя считать полностью решенной проблему кадрового обеспечения терапевтической службы ДВФО. Основными образовательными организациями региона, осуществляющими подготовку медицинских кадров, и в частности врачей терапевтов и специалистов терапевтического профиля, являются Тихоокеанский государственный медицинский университет (г. Владивосток), Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск), Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск) и Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова. Специалистов-терапевтов традиционно готовят через клиническую ординатуру, реже – через систему первичной переподготовки в рамках дополнительного профессионального образования. С 2017 г. произошло существенное изменение в системе подготовки медицинских кадров [4], и теперь по завершению освоения образовательной программы «лечебное дело» через процедуру первичной аккредитации на терапевтические участки приходят участковые терапевты с документом об аккредитации специалиста. Такое реформирование медицинского образования в соответствии с требованиями Болонской декларации позволит наполнить и укрепить прежде всего первичное звено здравоохранения ДВФО, что отмечается уже с сентября 2017 г.

Регионы активно работают по внедрению эффективных мер по привлечению и закреплению на своей территории наиболее востребованных специалистов терапевтического профиля. В данном направлении важно создать благоприятные условия для получения профессионального образования, дополнительного профессионального образования в регионах Дальнего Востока, обеспечить привлечение квалифицированных специалистов, в том числе выпускников медицинских вузов, на постоянное место жительства. Это уже реализуется путем развития в регионах ДВФО сети базовых кафедр медицинских вузов с возможностью применения электронного обучения и дистанционных образовательных технологий. Примером такого

успешно реализуемого опыта является реализация соглашения от 09.03.2016 г. № 1 о совместной работе Тихоокеанского государственного медицинского университета и Министерства здравоохранения Сахалинской области в форме гранта образовательной организации, осуществляющей подготовку медицинских и фармацевтических работников, реализация с научным обоснованием системы мер в сфере охраны здоровья населения области, работа над первым этапом которого успешно завершена, и принято решение о продлении сотрудничества [17].

В качестве перспективных направлений по улучшению оказания терапевтической помощи населению Дальневосточного федерального округа можно выделить:

1. Совершенствование трехуровневой системы оказания медицинской помощи, развитие системы маршрутизации пациентов и преемственности между этапами.
2. Упорядочивание, повышение полноты и качества диспансеризации, обеспечение охвата диспансерным наблюдением населения с установленными хроническими заболеваниями и факторами риска их развития.
3. Увеличение объемов имеющихся в регионах методик высокотехнологичной медицинской помощи и внедрение новых инновационных методов при лечении болезней внутренних органов.
4. Комплектование медицинских организаций врачами и средним медицинским персоналом в соответствии с потребностями регионов.
5. Отработка помощи населению по профилю «терапия» в соответствии с требованиями порядков оказания медицинской помощи и разработанных стандартов, современными клиническими рекомендациями, а также критериями оценки качества медицинской помощи.
6. Создание благоприятных условий для повышения квалификации, непрерывного медицинского образования врачей Дальневосточного федерального округа, обеспечение наиболее широкого охвата всех терапевтических специальностей с активным привлечением сил профессиональных сообществ.
7. Широкое использование возможностей базовых кафедр для целевой подготовки специалистов для удовлетворения потребностей здравоохранения Дальневосточного федерального округа.

Литература / References

1. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И. Современные аспекты диагностики кардиоваскулярного риска в условиях первичного звена здравоохранения: подходы к индивидуализации // Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема: сб. тез. XIII Всерос. конгр. Уфа, 2017. С. 64–65. Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I. Modern aspects of diagnostics of cardiovascular risk in primary health care: individualization approaches // Hypertension 2017 as an interdisciplinary problem: Sat. proc. XIII all-Russian Congress. Ufa, 2017. P. 64–65.

2. Воевода М.И., Чернышов В.М., Екимова Ю.С. Итоги и перспективы работы терапевтической службы Сибири и Дальнего Востока // Архив внутренней медицины. 2012. № 4. С. 72–78. Voevoda M.I., Chernyshov V.M., Ekimova Y.S. Results and prospects of work therapeutic services of Siberia and the Far East // Archives of internal medicine. 2012. No. 4. P. 72–78.
3. Невзорова В.А., Мокшина М.В., Бродская Т.А. [и др.]. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Дальневосточном федеральном округе // Фармакоэкономика. 2017. Т. 10, № 1. С. 57–65. Nevzorova V.A., Mokshina M.V., Brodskaya T.A. [et al.]. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among patients on outpatient care in the far Eastern Federal district // Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2017. T. 10, No. 1. P. 57–65.
4. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федеральный закон РФ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ. About bases of health protection of citizens in the Russian Federation: RF Federal Law of 21 November 2011 No. 323-FZ.
5. Об утверждении государственной программы Приморского края «Развитие здравоохранения Приморского края» на 2013–2020 годы: постановление администрации Приморского края от 07.12.2012 г. № 397-по. Approval of the state program of Primorsky region “Health Development of Primorsky region” for 2013–2020: The resolution of the administration of Primorsky Krai of 7 December 2012 No. 397-po.
6. Об утверждении государственной программы Сахалинской области «Развитие здравоохранения в Сахалинской области» на 2014–2020 годы: постановление правительства Сахалинской области от 31.05.2013 г. № 281. Approval of state program of the Sakhalin oblast “Development of health care in the Sakhalin region” for 2014–2020 years: Resolution of the government of Sakhalin region dated 31 May 2013 No. 281.
7. Об утверждении положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению: приказ Минздрава России от 15.05.2012 г. № 543н. About the statement of regulations about the organization of rendering primary medical and sanitary aid to adult population: The order the Ministry of health of the Russian Federation dated 15 May 2012 No. 543n.
8. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «терапия»: приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 № 923н. On approval of the procedure of rendering of medical aid to adult population on the profile of “therapy”: The order the Ministry of health of the Russian Federation from 15 November 2012 No. 923n.
9. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения: приказ Минздрава РФ от 03.02.2015 г. № 36ан. On approval of procedure for conducting clinical examination of the certain groups of adult population: The order the Ministry of health of the Russian Federation from 3 February 2012 No. 36an.
10. Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2012 г. № 1344н. On approval of the Procedure of dispensary observation: The order the Ministry of health of the Russian Federation from 21 December 2012 No. 1344n.
11. Об утверждении порядка организации и осуществления профилактики инфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях: приказ Минздрава России от 30.09.2015 г. № 683н. On approval of the procedure of organization and implementation of prevention of noncommunicable diseases and events to promote healthy lifestyles in health care organizations: The order the Ministry of health of the Russian Federation from 30 September 2015 No. 683n.
12. Опыт и перспективы использования компьютерных и информационных технологий в диагностике и профилактике доонкологических состояний и заболеваний / Кулаков Ю.В. [и др.]. Владивосток: Медицина ДВ, 2017. 142 с. Experience and prospects of use of computer and information technologies in the diagnosis and prevention of preclinical conditions and diseases / Kulakov Yu.V. [et al.]. Vladivostok: Medicina DV, 2017. 142 p.
13. Памятки-алгоритмы по первой помощи при ОКС и при подозрении на инсульт: инструктивное письмо Минздрава РФ от 03.03.2016 г. № 17-6/10/2-1233. Memo-algorithms for first aid in ACS and in cases of suspected stroke: Instructive letter of the Ministry of health of the Russian Federation from 03.03.2016 No. 17-6/10/2-1233.
14. Профилактика основных хронических неинфекционных заболеваний в структуре смертности населения. Части 1–2: учебное пособие / Невзорова В.А., Бродская Т.А., Мартыненко И.М. [и др.]. Владивосток: Медицина ДВ, 2017. 140 с. Prevention of major chronic non-communicable diseases in the mortality structure of the population. Part 1–2: Tutorial / Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Martynenko I.M. [et al.]. Vladivostok: Medicina DV, 2017. 140 p.
15. Российский статистический ежегодник. М.: Росстат, 2016. 725 с. Russian Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat, 2016. 725 p.
16. Хасанова Р.Р. Особенности смертности населения в Дальневосточном Федеральном округе // Уровень жизни населения регионов России. 2017. № 2. С. 58–64. Khasanova R.R. Features of mortality in the far Eastern Federal district // The Level of life of population of regions of Russia. 2017. No. 2. P. 58–64.
17. Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Черная И.П. [и др.]. Опыт Тихоокеанского государственного медицинского университета по реализации гранта Правительства Сахалинской области // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 3. С. 77–82. Shumatov V.B., Krukovich E.V., Chernaya I.P. [et al.]. Experience of the Pacific state medical university on the implementation of the grant of the government of the Sakhalin region // Pacific Medical Journal. 2017. No. 3. P. 77–82.

Поступила в редакцию 30.10.2017.

STATUS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC SERVICE IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

V.A. Nevzorova, N.A. Brodskaya, N.V. Kulakova, V.B. Shumatov
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary. The Far Eastern Federal District (FEFD) is recognized as a strategically important geopolitical zone of the Russian Federation with definite and clear goals and objectives, the economic well-being of our country largely depends on their solution. Accordingly, the optimum organization of medical care and combating the mortality of the population are particularly relevant for the Russian Far East. As perspective directions for improving the provision of therapeutic care to the population of the Far Eastern Federal District we can separate: improvement of the 3-level system of medical care, quality improvement in health survey, ramp-up of the hi-tech medical care, staff deployment in medical organizations, therapeutic medical services to the population according to the developed standards, creation of favorable conditions for professional development, continuing medical education for physicians of Far Eastern Federal District and wide use of specialized departments to train specialists.

Keywords: Far East, medical care, mortality, therapists

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 17–24.

УДК 616.24-007.271-036.12-07(571.1/5)(571.6)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.25-30

Возможности диагностики обострений хронической обструктивной болезни легких в клинической практике: заключение совета экспертов Дальневосточного и Сибирского федеральных округов

С.Н. Авдеев¹, В.А. Невзорова², М.Ф. Киняйкин², Л.М. Куделя³, О.В. Молчанова⁴, И.В. Хелимская⁵, И.В. Демко⁶, Ю.Н. Краснова⁷, Н.В. Ларева⁸, Н.С. Гырешкина⁹

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России (105077, г. Москва, 11-я Парковая ул., 32/4),

² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

³ Новосибирский государственный медицинский университет (630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52),

⁴ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9),

⁵ Дальневосточный государственный медицинский университет (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского,

35), ⁶ Красноярский государственный медицинский университет им. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск,

ул. Партизана Железняка, 1), ⁷ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

(664079, г. Иркутск, м-р Юбилейный, 100), ⁸ Читинская государственная медицинская академия (672000, г. Чита,

ул. Горького, 39а), ⁹ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12)

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – один из факторов, определяющих прогноз для пациентов с данным заболеванием. В клинической практике имеет место гиподиагностика обострений ХОБЛ, около 50% из которых не выявляются или не фиксируются врачами, часто недооцениваются самими пациентами. Необходимость коррекции назначаемой базисной терапии в зависимости от частоты и тяжести обострений требует наличия удобных, точных и простых в повседневном применении инструментов для диагностики данного состояния. Существующие на сегодняшний момент варианты опросников для выявления предшествующих и протекающих в настоящий момент обострений разнообразны и имеют ряд особенностей. В статье приводятся данные об уже имеющихся инструментах диагностики обострений, а также поднимается ряд вопросов, направленных на их ретроспективное выявление. Предложена памятка для пациентов с информацией о роли и проявлениях обострений ХОБЛ, а также действиях в случаях их наличия.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, опросник BCSS

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к ведущим хроническим неинфекционным заболеваниям в связи с высокой распространенностью, значимой социально-экономической нагрузкой и вкладом в смертность. К настоящему времени диагноз ХОБЛ установлен, как минимум, у 210 млн человек в мире и приблизительно у 3 млн человек ежегодно это заболевание служит основной причиной смерти, что составляет около 5 % от общей смертности населения [9, 28]. По данным Всемирной организации здравоохранения и прогнозным исследованиям Всемирного банка, начиная с 2010 г. ХОБЛ считается четвертой лидирующей причиной смерти в мире с тенденцией занять третье место к 2030 г. [29]. Обострения и коморбидные состояния – неотъемлемая часть этой патологии, и они вносят значительный вклад в клиническую картину заболевания и прогноз его течения [14]. Спустя 3,6 года после тяжелого обострения ХОБЛ с высокой вероятностью прогнозируется риск летального исхода у почти 50 % пациентов [19].

На сегодняшний день существует серьезная проблема гиподиагностики перенесенных ранее обострений, что в свою очередь влияет на выбор врачом назначаемой схемы терапии. В исследованиях

Т.А. Seemungal et al. [20] и Т.М. Wilkinson et al. [30] пациенты не сообщали, соответственно, о 49,5 и 40,1% ранее перенесенных обострений. Обострения, о которых не сообщается врачу или нерепортируемые обострения, как правило, более легкие по своей симптоматике, однако по значимости на течение и прогноз заболевания не отличаются от документированных или репортируемых событий [14, 19]. По данным М. Sato et al. [18], обострения легкой степени тяжести даже при минимальных изменениях со стороны вентиляционной функции легких ведут к существенному снижению качества жизни. Повышение уровня диагностики обострений представляет существенную проблему, разрешить которую до конца не удастся даже при проведении клинических исследований. Например, пациенты, использующие бумажные дневники для регистрации ухудшения симптомов и обострений, могут исказить или фальсифицировать данные. Частота этих ситуаций возрастает с увеличением продолжительности наблюдения [6]. В исследовании А.А. Stone et al. [24] соответствие корректности внесенных данных сведениям электронных дневников и бумажных анкет составило, соответственно, 94 и 73%. Тем не менее в ряде случаев отмечается и гипердиагностика не только обострений, но даже самого факта наличия ХОБЛ, поскольку обычно установление диагноза происходит лишь с опорой на

факт курения пациента. В исследовании EPOCONSUL (2015) проанализированы данные 5726 пациентов, лишь у 4508 из них (78,7%) диагноз ХОБЛ не вызвал сомнений, а 12,1% пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ не демонстрировали необходимых спирометрических показателей [5]. При обсуждении вопросов обострения требуется обязательно учитывать особенности его патогенеза. Инфекционные или неинфекционные триггеры способны усиливать имеющееся в дыхательных путях воспаление, утяжеляя обструкцию, утяжеляя симптомы, провоцируя развитие сердечно-сосудистых событий, посредством реализации системного воспаления [27]. Тем не менее не всегда утяжеление симптомов становится проявлением ХОБЛ, возможно, имеет место активизация сопутствующих респираторных или нереспираторных заболеваний (пневмония, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии и т.д.). Вариабельность частоты обострений достаточно велика. Согласно результатам наблюдательного исследования DACCORD, 26% пациентов как в анамнезе, так и через год наблюдения на фоне базисной терапии в соответствии с рекомендациями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) имели одно и более обострений, и только у 5% пациентов выявлялись два обострения и более [4]. В результате Российского исследования SUPPORT установлено наличие частых обострений у 56% пациентов (в среднем $1,5 \pm 0,9$ случая в год) с необходимостью в госпитализации у 48% участников [25]. Доказано, что наличие обострений в анамнезе, или так называемая история обострений, может рассматриваться в том числе как один из ключевых predisposing к обострению факторов [10].

Таким образом, понимая важность обострений ХОБЛ для прогноза заболевания, необходимо иметь простые и эффективные инструменты, которые позволят как врачу первичного звена, так и пульмонологу в условиях ограниченного времени максимально точно установить наличие обострений у пациента.

В ряде случаев диагноз обострения ХОБЛ поставить достаточно легко: потребность в значительном усилении терапии или необходимости поддерживающей кислородотерапии – бесспорные признаки прогрессирования заболевания. При более легких проявлениях диагноз поставить значительно сложнее. Существует несколько подходов к выявлению обострений. Одни из них – использование критериев N. Anthonisen (1987), впервые представленных в статье о применении антибактериальных препаратов при ХОБЛ и хроническом бронхите [2]. Большие признаки включают в себя прогрессирование одышки, увеличение количества мокроты и повышение ее «гнойности». Усиление кашля в свою очередь всего лишь дополнительный критерий. При наличии трех основных признаков диагностируется тяжелое обострение (I тип), двух из трех признаков – среднетяжелое обострение (II тип) и одного из трех признаков – легкое

обострение (III тип). Данные критерии по-прежнему не теряют своей актуальности и продолжают использоваться в современных условиях. Примером их применения можно назвать исследование FLAME, в котором для определения обострения использовался следующий алгоритм. Обострение – это ухудшение двух или более основных симптомов на протяжении двух дней и более подряд: диспноэ, объем мокроты, гнойная мокрота, либо ухудшение одного из больших признаков вместе с усилением тяжести одного из малых признаков двух или более основных симптомов на протяжении двух и более дней подряд: боли в горле, простуда (выделения из носа и/или заложенность носа), лихорадка без других видимых причин; кашель, свистящие хрипы [26].

Другой подход предлагает последняя версия GOLD, согласно которой обострение ХОБЛ – острое ухудшение респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии. Сложности данного подхода заключаются в том, что ухудшение симптомов может происходить у любого пациента в течение дня в пределах так называемой нормальной дневной вариабельности. Впрочем, если вариабельность симптомов выходит за обычные рамки, привычные для конкретного человека, можно говорить об обострении ХОБЛ [3].

На сегодняшний день существует ряд достаточно информативных инструментов для выявления обострений. Так, например, в исследовании ATTAIn применялась шкала оценки EXACT (EXAcacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Respiratory Symptoms) [13]. В работе по созданию данного опросника на основе «количественной» регистрации ежедневных симптомов и состояния пациента для выявления обострений ХОБЛ проанализировано 23 симптома, выделенных в результате опроса 410 больных. Установлена важность 14 признаков в качестве критериев обострения ХОБЛ, которые разделены на три домена – 1) одышка, 2) кашель, 3) мокрота и симптомы со стороны грудной клетки. В исследовании FORWARD сопоставлены результаты диагностики обострений согласно критериям HCRU (Использование ресурсов здравоохранения) и результаты, полученные на основании опросника EXACT PRO с помощью электронных устройств регистрации ответов. В случае возрастания показателей опросника EXACT более 12 баллов в течение двух последовательных дней одновременно поступал сигнал исследователю и пациенту. Показатели опросника EXACT соответствовали критериям обострений HCRU, но в то же время увеличивали частоту выявления обострений ХОБЛ, о которых пациенты не сообщали доктору (так называемые нерепортируемые обострения) [12, 21]. На фоне проводимой терапии отмечаются изменения по шкале EXACT. Например, в упомянутом ранее исследовании ATTAIn в ходе лечения отмечено снижение суммы баллов по этой шкале на 29% [13]. Заполнение опросника требует определенных технических условий, специального обучения врача и пациента [11].

Таблица 1

Вариант опросника для выявления ретроспективных обострений

Вопрос	Указать кол-во событий
Сколько у вас было госпитализаций в стационар, связанных с ухудшением вашего состояния за последние 12 месяцев?	
Если не было госпитализаций, то сколько раз вы лечились антибиотиками в связи с ухудшением вашего состояния?	
Вызывали ли вы СМП из-за ухудшения вашего состояния? Были ли вы госпитализированы? Сколько раз?	
Были ли эпизоды затяжной простуды более 7 дней или когда простуда «опускалась вниз»/в нижние отделы дыхательных путей? Сколько раз? Сколько раз по этому поводу вы обращались к врачу?	
Сколько раз вы принимали гормоны, кроме принимаемых обычно через ингалятор?	
Сколько раз вы начинали или увеличивали количество использований небулайзера с ингаляционными глюкокортикостероидами и/или бронхолитиками?	
Сколько было у вас случаев, когда вам приходилось увеличивать число ингаляций скоромощных/облегчающих дыхание препаратов (сальбутамол, беродуал) два дня подряд или более?	
Были ли у вас пропуски работы/ограничение повседневной активности из-за ухудшения вашего состояния?	

В то же время при всей сложности заполнения данный инструмент продемонстрировал свою информативность: увеличение количества баллов на 12 и более в течение двух последовательных дней расценивается как вероятное обострение. В работе N.K. Leidy et al. [16] суммирован материал по опроснику EXACT для оценки дневных симптомов в развитии риска обострений. При проведении количественного анализа результатов 84 пациентов с ХОБЛ стабильного течения было показано, что общая шкала (RS-Total) является надежным инструментом для оценки симптомов тяжести респираторных симптомов при стабильном течении заболевания. Однако отмечено, что требуется дальнейшее изучение чувствительности опросника EXACT.

Помимо вышеупомянутых существует ряд альтернативных методик выявления обострений. Так, в недавней публикации французских авторов под руководством F. Soyez приводится валидизированная шкала для оценки и выявления обострения. Исходно было выбрано 34 вопроса с постепенным отбором до 8 наиболее информативных. Данные вопросы имеют разный удельный вес для формирования окончательного результата и могут быть оценены от 0 (нет) до 4 (максимально выражено) баллов. Все вопросы учитывают характер отхождения мокроты, кашель и другие симптомы ХОБЛ [22]. Однако данный опросник невозможно использовать в российской клинической практике в силу языковых особенностей трактовки симптомов, традиции проведения обследования пациентов и ряда других факторов.

Еще одним инструментом, определяющим прогноз тяжести установленных обострений ХОБЛ является шкала DECAF (Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia and Atrial Fibrillation), которая включает анализ таких показателей как одышка, эозинопения, консолидация процесса в легких, ацидоз крови, фибрилляция предсердий. Максимальная возможная оценка по данной шкале – 6 баллов [23]. Существующая шкала SCOPEX (Score to predict short-term risk

of COPD exacerbations) предназначена для выявления риска будущих обострений. Учитывается пол пациента, число применяемых препаратов, количество обострений в предшествующий год, функция дыхания, количество ингаляций по потребности в течение суток. С увеличением количества баллов повышается риск обострений [17].

Обычно пациенты не понимают значение термина «обострение». Согласно исследованию С.Н. Авдеева, Г.С. Нуралиева и Аунг Кьяв Со часто больные определяют обострение как «ухудшение», «простуда», «инфекция», «приступы» и т.д., что должно быть учтено при составлении опросников. Учитывая вышеуказанные факты, нами предложен вариант опросника для выявления обострений ХОБЛ в анамнезе (табл. 1). Представленные восемь вопросов с формулировками, максимально понятными для пациента, учитывают практически все возможные ситуации развития обострений, когда пациент не обращался к узкому специалисту или за медицинской помощью вообще. Опросник, заполняемый пациентом до приема у врача, позволяет собрать первичную информацию об анамнезе перенесенных обострений и оптимизировать дальнейшие действия сотрудника здравоохранения.

Выявление текущих обострений ХОБЛ также представляет определенные сложности, особенно для врачей первичного звена. Особенности работы первичного звена здравоохранения требуют наличия удобных, точных и, по возможности, компактных инструментов диагностики. Пожалуй, одной из самых перспективных на сегодняшний день здесь можно назвать шкалу BCSS (Breathlessness, Cough and Sputum Scale), состоящую из трех вопросов, оценивающих кашель, одышку и мокроту с пятью вариантами ответа (табл. 2). Опросник BCSS разработан с целью удовлетворения потребности в точном и легком в применении инструменте для оценки в динамике респираторных симптомов и эффективности терапии в клинических исследованиях. Результаты ряда работ свидетельствуют, что среднее

Таблица 2

Опросник BCSS

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

снижение общего балла BCSS на единицу соответствует значительному понижению тяжести симптомов. Среднее уменьшение общего балла, которое соответствовало бы минимальному и среднему изменению тяжести симптомов, а также изменение общего балла BCSS во время обострения ХОБЛ не были изучены.

В работе N.K. Leidy et al. [15] представлен анализ данных 3643 пациентов и результаты трех международных исследований. С применением «тройного подхода», оценивалось изменение общего среднего балла BCSS и баллов BCSS по доменам за последние 4 недели терапии в сравнении с общим средним баллом BCSS за исходный период. Анализировались изменения клинических параметров: эффективность терапии (по оценке и пациентов, и врачей), объем форсированного выдоха за первую секунду, частота обострений, пиковая скорость выдоха, частота использования препаратов «скорой помощи» во время обострения. Также оценивались статистические показатели: изменения выраженности симптомов в процентах и статистический размер эффекта. Балльная оценка по BCSS в процессе лечения выставлялась врачом и пациентом отдельно. Оценки BCSS во время обострения были сопоставлены с показателями пиковой скорости выдоха и использования средств неотложной помощи. Медиана BCSS составила 5,2 балла. Около 90% всех значений колебались от 2 до 9 баллов. Данные о ежедневных симптомах пациентов, оцененные с помощью BCSS, оказались чувствительными показателями и могут быть полезны при проведении обсервационных и контролируемых клинических исследований при ХОБЛ. Изменение оценки по BCSS более 1 балла свидетельствует о значительном улучшении симптомов, около 0,6 баллов могут быть интерпретированы как умеренно эффективные, а изменения около 0,3 балла можно считать незначительными.

В проспективном перекрестном когортном исследовании R. DeVries et al. [7] по оценке потенциальных факторов риска обострения ХОБЛ проводилось сравнение данных BCSS в периоды начала обострения и вне обострения заболевания. В состав выборки было включено 168 пациентов, предоставивших информацию о 231 обострении и 389 периодах без обострения. 65% участников переносили одно обострение в течение периода исследования, 30% – по два обострения и 5% – по три обострения. Установлено, что при сумме баллов 5 и более с 83%-ной чувствительностью и 68%-ной специфичностью идентифицируется обострение ХОБЛ. Показатель BCSS 4 балла имел более высокую чувствительность (94%), но низкую специфичность (49%) в силу ложноположительных значений симптомов. Более высокое значение BCSS (6 баллов) увеличивает специфичность показателя до 85%, но снижает его чувствительность до 68%. Среднее возрастание балла между обострением и «здоровым» периодом – $+2,57 \pm 1,95$. Это значение зависит от тяжести ХОБЛ и более значимо у пациентов с легким и среднетяжелым течением – $+3,02$ балла (стандартное отклонение – 2,09) и ниже у пациентов с тяжелой ХОБЛ – $+2,41$ (стандартное отклонение – 1,84). Данные BCSS имели тесную связь с риском обострений. Отношение рисков составило 2,8 (95% доверительный интервал: 2,27–3,45), каждый дополнительный балл увеличивал риск обострения в среднем на 180%. Любой из трех показателей имел одинаковое значение для финальной оценки. Изменение показателей одышки увеличивало отношение рисков в 3,14 раза (95% доверительный интервал: 2,21–4,48), кашель и изменение характера мокроты – в 3,2 раза (95% доверительный интервал: 2,08–4,92).

С учетом вышеизложенных фактов и результатов собственных наблюдений для оценки текущих

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

Важно знать, что...

ОБОСТРЕНИЕ хронической обструктивной болезни легких – это внезапное и серьезное ухудшение симптомов ХОБЛ.

Вам поможет распознать **ОБОСТРЕНИЕ** ХОБЛ появление следующих симптомов:

- Ощущение *одышки* нарастает: вы заметили, что появилась одышка в покое или при небольшой физической активности, возникла необходимость сидеть в кресле из-за ухудшения дыхания, и вы не можете лежать, если у вас нарушился сон из-за проблем с дыханием.
- *Кашель* стал чаще, чем обычно беспокоить вас или стал более изнуряющим, если усилились свист или хрипы в груди.
- Вы отметили увеличение объема *мокроты*, изменение цвета мокроты до желтого, зеленого, коричневого или кровавого или почувствовали затрудненное отхождение мокроты.

Изучите сигналы обострения ХОБЛ, расскажите о них своим близким и друзьям, так как близкие могут заметить изменение вашего состояния раньше вас!

Если вы почувствовали усиление одышки, изменение характера кашля, увеличение объема и/или изменение цвета мокроты или ее задержку, и эти изменения выходят за рамки обычных повседневных колебаний вашего состояния,

ВАМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ! / ОБРАТИТЬСЯ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ!

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ может быть вызвано как вирусной и бактериальной инфекцией, так и воздействием раздражающих веществ окружающей среды.

Рис. Памятка для пациента с ХОБЛ [1, 8].

обострений ХОБЛ нами предлагается шкала BCSS. Для постановки диагноза обострения необходимо наличие, как минимум, 5 баллов на момент оценки, или же увеличение на 2 балла вне зависимости от ведущих симптомов за предшествующие два дня.

Прогностическая важность обострений ХОБЛ должна осознаваться не только врачом, но в первую очередь самим пациентом. Комплексная терапия, включающая медикаментозные и немедикаментозные методы, позволяет замедлить прогрессирование заболевания и значительно повысить качество жизни. Специализированная справочная информация, содержащая данные о роли обострений, основных клинических проявлениях и симптомах, а также действиях пациента в случаях их наличия, предложена в виде памятки и может быть использована как в индивидуальной, так и групповой профилактической работе среди лиц, страдающих ХОБЛ или имеющих те или иные факторы риска развития заболевания (рис.).

Заключение

ХОБЛ является распространенным, социально значимым, и в силу особенностей клинических проявлений, и сочетания с множеством коморбидных состояний гетерогенным заболеванием. Обострение ХОБЛ для пациента – событие, определяющее

неблагоприятный прогноз течения болезни. В то же время в реальной клинической практике наблюдается гиподиагностика обострений ХОБЛ, около 50% из которых не диагностируются врачами и недооцениваются самими пациентами. Значительную помощь в диагностике обострений ХОБЛ может оказать внедрение в практику простых доступных опросников обострений ХОБЛ. Вопросы, используемые в опросниках, должны быть понятны пациенту, родственникам и персоналу, который осуществляет уход. Следует рекомендовать врачам выявлять и фиксировать в медицинской документации все случаи утяжеления состояния, прогрессирования симптомов, вызовов скорой медицинской помощи по поводу ухудшения самочувствия, курсы антибактериальной терапии, эпизоды повышения температуры тела, характер мокроты, степень выраженности одышки. Краткие опросники для выявления как ретроспективных, так и настоящих обострений, в частности опросник BCSS, могут служить современными инструментами, которые позволяют своевременно выявлять данные состояния и проводить необходимую коррекцию терапии. Материал для пациента или памятка, содержащая основные данные о значении и симптомах обострений ХОБЛ, необходимых действиях, позволит больному и его окружению своевременно заподозрить ухудшение состояния и актуализирует необходимость обращения за медицинской помощью с целью изменения схемы терапии.

Заклучение совета экспертов:

1. На сегодняшний день существует серьезная проблема гиподиагностики имеющихся и перенесенных ранее обострений ХОБЛ, что в свою очередь влияет на выбор врачом схемы терапии и ухудшает прогноз течения ХОБЛ.
2. Обсужден и рекомендован к тестированию в условиях реальной клинической практики опросник для выявления ретроспективных обострений ХОБЛ.
3. Шкала BCSS предложена как наиболее оптимальный опросник для диагностики текущих обострений ХОБЛ в реальной практике. В ней учитываются наиболее важные симптомы ХОБЛ: одышка, кашель и продукция мокроты. Для решения вопроса об обострении ХОБЛ необходимо наличие, как минимум, 5 баллов на момент заполнения, или же увеличение на 2 балла вне зависимости от симптомов за два дня.
4. Для оценки наличия или отсутствия обострений ХОБЛ обсуждена памятка для пациента, содержащая информацию о роли и проявлениях обострений, а также о действиях пациента в случаях их наличия.

Литература / References

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. М.: МЗ РФ, 2016. 68 с.
Chronic obstructive pulmonary diseases: clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. 68 p.
2. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C.P. [et al.]. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. 1987. Vol. 106, No. 2. P. 196–2014.

3. Brightling C.E. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Am. Thorac.* 2013. Vol. 10 (Suppl.). P. 214–219.
4. Buhl R., Criée C.P., Kardos P. [et al.]. A year in the life of German patients with COPD: the DACCORD observational study // *Intern. J. COPD*. 2016. Vol. 11. P. 1639–1646.
5. Calle Rubio M., Alcázar Navarrete B., Soriano J.B. [et al.]. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 417–426.
6. Côté J., Cartier A., Malo J.L. [et al.]. Compliance with peak expiratory flow monitoring in home management of asthma // *Chest*. 1998. Vol. 113, No. 4. P. 968–972.
7. DeVries R., Kriebel D., Sama S. Validation of the breathlessness, cough and sputum scale to predict COPD exacerbation // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016. Vol. 1, No. 26. P. 1–3.
8. From the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2017. URL: <http://goldcopd.org> (date of access: 01.07.2017).
9. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD // *Chest*. 2003. Vol. 124. P. 459–467.
10. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. [et al.]. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, No. 12. P. 1128–1138.
11. Jones P.W., Chen W.H., Wilcox T.K. [et al.]. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations // *Chest*. 2011. Vol. 139, No. 6. P. 1388–1394.
12. Jones P.W., Chuecos F., Lamarca R. [et al.]. Unreported exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with a reduction in health status: results from the ATTAIn study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. A6072.
13. Jones P.W., Lamarca R., Chuecos F. [et al.]. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIn // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44, No. 5. P. 1156–1165.
14. Langsetmo L., Platt R.W., Ernst P. [et al.]. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. No. 4. P. 396–401.
15. Leidy N.K., Rennard S., Schmier J. [et al.]. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation // *Chest* 2003. Vol. 124, No. 6. P. 2182–2191.
16. Leidy N.K., Sexton C.C., Jones P.W. et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary // *Thorax*. 2014. Vol. 69. №5. P. 443–449.
17. Make B.J., Eriksson G., Calverley P.M. [et al.]. A score to predict short-term risk of COPD exacerbations (SCOPEX) // *Int. J. COPD*. 2015. Vol. 10. P. 201–209.
18. Sato M., Chubachi S., Sasaki M. [et al.]. Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol. 11. P. 1269–1278.
19. Seemungal T., Donaldson G.C., Bhowmik A. [et al.]. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. No. 5. P. 1608–1613.
20. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. [et al.]. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. P. 1418–1422.
21. Singh D., Kampschulte J., Wedzicha J.A. [et al.]. A trial of beclomethasone/formoterol in COPD using EXACT-PRO to measure exacerbations // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41, No. 1. P. 12–17.
22. Soye F., Ninot G., Herkert A. [et al.]. Validation of an evaluation questionnaire for COPD acute exacerbations (Exas-core) // *Revue des Maladies Respiratoires*. 2016. Vol. 33, No. 1. P. 17–24.
23. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2012. Vol. 67, No. 11. P. 970–976.
24. Stone A.A., Shiffman S., Schwartz J.E. [et al.]. Patient compliance with paper and electronic diaries // *Control Clin. Trials*. 2003. Vol. 24, No. 2. P. 182–199.
25. Stukalina E., Arkhipov V., Miravittles M. [et al.]. The distribution of COPD categories in general practice according to GOLD 2011 classification in Russian Federation // Poster presented at American Thoracic Society Congress, San-Francisco, USA. 2016, P5330.
26. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. [et al.]. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. P. 2222–2234.
27. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // *Lancet*. 2007. Vol. 370, No. 9589. P. 786–796.
28. WHO. Chronic respiratory diseases. 2010. URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index> (date of access: 01.07.2017).
29. WHO. COPD Fact Sheet. 2009. No. 315. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index> (date of access: 01.07.2017).
30. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R. [et al.]. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169. P. 1298–1303.

Поступила в редакцию 29.09.2017.

POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN CLINICAL PRACTICE: THE CONCLUSION OF THE EXPERT COUNCIL OF THE FAR EASTERN AND SIBERIAN FEDERAL DISTRICTS

S.N. Avdeev¹, V.A. Nevzorova², M.F. Kinyaykin², L.M. Kudelya³, O.V. Molchanova⁴, I.V. Helimskaya⁵, I.V. Demko⁶, Yu.N. Krasnova⁷, N.V. Lareva⁸, N.S. Gyrgeshkinova⁹

¹ Research Institute of Pulmonology, FMBA Russia (32/4 11 Parkovaya St. Moscow 105077 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ³ Novosibirsk State Medical University (52 Krasny Ave. Novosibirsk 630091 Russian Federation), ⁴ Institute for Advanced Training of Health Professionals (9 Krasnodarskaya St. Khabarovsk 680009 Russian Federation), ⁵ Far Eastern State Medical University (35 Muraveva-Amursky St. Khabarovsk 680000 Russian Federation), ⁶ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky (1 Partizan Zheleznyak St. Krasnoyarsk 660022 Russian Federation), ⁷ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (100 Yubileiny Microdistrict, Irkutsk 664079 Russian Federation), ⁸ Chita State Medical Academy (39a Gorky St. Chita 672000 Russian Federation), ⁹ Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko (12 Pavlova St. Ulan-Ude 670031 Russian Federation)

Summary. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are one of the factors determining the prognosis for patients with this disease. There is a hypodiagnosis of exacerbations of COPD in clinical practice, about 50% of which are not detected or not fixed by doctors, are often underestimated by the patients themselves. The need for correction of the prescribed basic therapy depending on the frequency and severity of exacerbations requires the availability of convenient, accurate and easy-to-use tools for the diagnosis of this condition. The existing variants of the questionnaires for identifying the preceding and current exacerbations are diverse and have a number of characteristics. The article contains data on existing instruments for the diagnosis of exacerbations, and also suggests a number of questions aimed at their retrospective detection. A reminder for patients with information on the role and manifestations of exacerbations of COPD, as well as actions in cases of their presence, is offered.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, BCSS questionnaire

УДК 616.131-005.6/7-07

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.31-37

Тромбоэмболия легочной артерии: вопросы диагностики и прогноза

А.А. Крукович, Н.В. Примак, Н.В. Захарчук, М.В. Мокшина

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Рассмотрены вопросы эпидемиологии, факторы риска и особенности диагностики тромбоэмболии легочной артерии. Проведен анализ первичного тромбообразования, служащего источником тромбоэмболии легочной артерии. Изучена локализация тромбов в системе верхней и нижней полых вен. Описаны наиболее частые заболевания, являющиеся причиной первичного тромбообразования. Определен наиболее оптимальный протокол сканирования при мульти-спиральной ангиопульмонографии и отражены возможности этого метода в дифференциальной диагностике острой и хронической тромбоэмболии легочной артерии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, тромбоэмболия легочной артерии, мультиспиральная компьютерная ангиопульмонография

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает лидирующие позиции в структуре смертности взрослого населения всего земного шара [1]. Ежедневно в странах Европы внезапно от ССЗ умирает около 2500 человек, а расчетное число случаев внезапной сердечной смерти в мире составляет около 3 млн в год. По официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (<http://www.rosminzdrav.ru>), в 2015 г. ССЗ выявлены и зарегистрированы у 5,3 млн человек, в том числе впервые у 800 тыс. человек. В России данные официальной статистики по внезапной сердечной смерти отсутствуют, а результаты единичных эпидемиологических исследований не позволяют сформировать общее представление о масштабах и характере проблемы, особенно у наиболее социально значимой категории населения – лиц трудоспособного возраста.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) признана Всемирной организацией здравоохранения одной из наиболее распространенных причин смерти, занимающая здесь третье место после ишемической болезни сердца и инсульта в большинстве европейских стран, США и Российской Федерации [2, 3]. Исследования, направленные на изучение распространенности этой патологии, демонстрируют различные показатели с разбросом от 0,5 до 2 случаев на 1000 населения в год. По сравнению с исследованиями 5-летней давности установлен рост распространенности ТЭЛА почти в 4 раза. На данный момент истинная распространенность этого заболевания до конца неизвестна, так как прижизненная диагностика в силу неспецифичности симптомов не всегда своевременна. Часто ТЭЛА носит характер смертельного осложнения, что затрудняет ее статистический учет согласно конструкции клинического диагноза и данных свидетельств о смерти. Большинство исследователей склоняется к мнению о необходимости специальных междисциплинарных регистров по диагностике и учету данной патологии,

позволяющих оценить ее истинную распространенность [2].

Наиболее эффективным подходом к снижению числа сердечно-сосудистых катастроф, включая ТЭЛА, относится знание наиболее важных рисков их возникновения и профилактика. Согласно исследованиям, проведенным в популяции взрослого населения РФ, включая Дальневосточный регион, демонстрируется крайне низкая осведомленность населения о факторах риска ССЗ и недостаточная мотивация медицинских специалистов к их профилактике. По данным много-центрального наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, охватившего около 20000 участников в возрасте от 25 до 64 лет из 13 регионов страны, установлена высокая распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых катастроф, в частности курения (до 40% мужчин и 12,8% женщин), артериальной гипертензии (до 43%) и дислипидемии (до 58,4%) [1]. Существует мнение, что традиционные факторы риска ССЗ могут увеличивать опасность ТЭЛА [6]. В то же время наиболее обоснованным подходом к профилактике последней считается мультидисциплинарное взаимодействие, требующее участия многих специалистов.

Наиболее частыми источниками первичного тромбообразования служат венозные синусы голени (52%), подколенно-бедренно-подвздошный сегмент, нижняя полая вена (22%) и правые отделы сердца (10%). У 16% лиц с подтвержденной ТЭЛА источник обнаружить не удается [4, 7]. Существуют данные, подтверждающие лидирующую (до 70–90% случаев) роль в возникновении данной патологии тромбоза глубоких вен таза и нижних конечностей. В то время как верхняя полая вена и ее притоки, а также правые отделы сердца гораздо реже становятся источниками тромбогенной катастрофы [3].

В результате длительного (более 15 лет) наблюдения за пациентами с ССЗ удалось установить, что наиболее часто ТЭЛА возникала среди лиц с ишемической болезнью сердца (52,1%), инфекционными заболеваниями (41,4%), артериальной гипертензией (24,9%),

дыхательной недостаточностью (20,1%) и злокачественными новообразованиями (18,4%). В 37% случаев она развивалась в послеоперационном периоде. При этом в качестве доминирующего источника тромбоэмболов (в 99% случаев) установлена нижняя полая вена и только в 1% случаев – система верхней полой вены [2].

У онкологических больных риск ТЭЛА в 4–7 раз превышает таковой среди пациентов других категорий. У лиц со злокачественными опухолями головного мозга она развивается в 7,5%, при раке желудочно-кишечного тракта – в 1–25%, при раке молочной железы – в 4,5–17,5%, при раке легких – в 4–10% наблюдений. Риск тромбоэмболий увеличивается после оперативных вмешательств, химиотерапии, а также в случае генерализации опухолевого процесса. В 13% случаев ТЭЛА может выступать первым клиническим проявлением онкологической патологии [2].

Риск ТЭЛА актуален как для рутинной акушерско-гинекологической практики, так и при наличии у беременных специфических факторов риска. Так, тромбозы, возникающие на фоне антифосфолипидного синдрома и гепарин-индуцированной тромбоцитопении, тромбоэмболические осложнения у беременных, осложнения вспомогательных репродуктивных технологий, использование препаратов с целью гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии следует рассматривать в качестве специфических факторов риска. Среди причин ТЭЛА у беременных ведущее место занимают травмы, затем идут бактериальные инфекции и гнойно-септические осложнения, в том числе акушерские, третьи – патология сердечно-сосудистой системы в виде варикозной болезни, нарушений сердечного ритма, перенесенные операции на сердце, в том числе с установкой устройств и искусственных клапанов [14].

Поражение системы легочной артерии при ее тромбоэмболии имеет различную локализацию и характер. Согласно данным литературы, у 50% пациентов до развития массивной ТЭЛА удавалось диагностировать легочные инфильтраты в результате инфаркта легкого вследствие эмбологенного венозного тромбоза. Согласно данным 1764 патолого-анатомических аутопсий, эмболизация ствола и главных ветвей легочной артерии наблюдается почти в 50%, долевого и сегментарных – в 22%, мелких ветвей – в 30% случаев. В результате изучения частоты и локализации ТЭЛА в условиях кардиологического отделения установлено поражение ствола и главных ветвей легочной артерии в 72%, а мелких, долевого и сегментарных – в 28% наблюдений [8].

Остро возникающая ТЭЛА более чем у 90% пациентов разрешается полностью на фоне лечения с восстановлением нормальной легочной гемодинамики в течение 30 дней. Разрешение проходит двумя путями: механическая фрагментация и фибринолиз. В большинстве случаев ТЭЛА разрешается с полным восстановлением кровотока по легочным сосудам. У небольшого

процента пациентов, по недостаточно изученным причинам, часть эмболов образуют фиброзные препятствия, покрытые эндотелием, с формированием стенозов, которые при хроническом течении приводят к тяжелой легочной гипертензии. Истинная распространенность хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в настоящее время мало изучена и вероятнее всего недооценивается. Исследования последних лет показывают заболеваемость данным видом легочной гипертензии около 4% после перенесенной и около 10% при рецидивирующей ТЭЛА [8, 9, 13].

Особого внимания заслуживает вклад ТЭЛА в смертность. Анализ ее частоты, как причины летальности, проведенный в России в условиях многопрофильного стационара, показал, что ТЭЛА наблюдается у 15–20 из 1000 лечившихся, включая лиц, подвергшихся оперативному вмешательству. Наиболее высокая летальность при ТЭЛА регистрируется при ее несвоевременной диагностике и оказании помощи. Среди нелеченых пациентов летальность здесь может достигать 40%, тогда как при оказании своевременной и адекватной помощи не превышает 10% [1, 3].

Широкое распространение компьютерной томографии органов грудной клетки с ангиографическим усилением увеличило возможности прижизненной диагностики тромбоэмболических осложнений и, соответственно, изменило показатели летальности. Так, распространенность летальной ТЭЛА на 100 тыс. населения в 2009 г. составил 16,6, увеличившись за 40-летний период в 2,3 раза. Подавляющее большинство умерших от этого осложнения (77,1%) были старше 60 лет и только 9,4% пациентов – в возрасте от 17 до 49 лет. Согласно данным аутопсий регистрируется четкая тенденция к увеличению частоты летальных ТЭЛА среди всех умерших от 3% в 1978–1979 гг. до 7,1% в 2006–2007 гг., в большей степени касающаяся пациентов терапевтического, чем хирургического профиля. Рост подобной летальности в терапевтической практике до 75%, по сравнению с пациентами хирургического профиля подтвержден и в более поздних исследованиях. Тем не менее ряд ученых указывает на сложности в диагностике ТЭЛА в силу отсутствия каких-либо строго специфичных симптомов и, согласно их данным, в 59% случаев заболевание остается нераспознанным при жизни. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии здесь составляет 30% и более, при массивной тромбоэмболии – до 70%, а при своевременно начатой полнотерапии – 2–10% [2, 3].

Летальность при ТЭЛА зависит и от времени поступления в стационар. К сожалению, ее диагностика и госпитализация в первые сутки от развития тромбоэмболической катастрофы в реальной практике не превышает 20%, 25% пациентов поступают спустя сутки и в течение первой недели, а более половины заболевших (57%) – спустя неделю от возникновения [1].

Летальность в результате ТЭЛА превышает таковую в результате дорожного травматизма, рака легких и пневмонии. Зачастую она осложняет течение

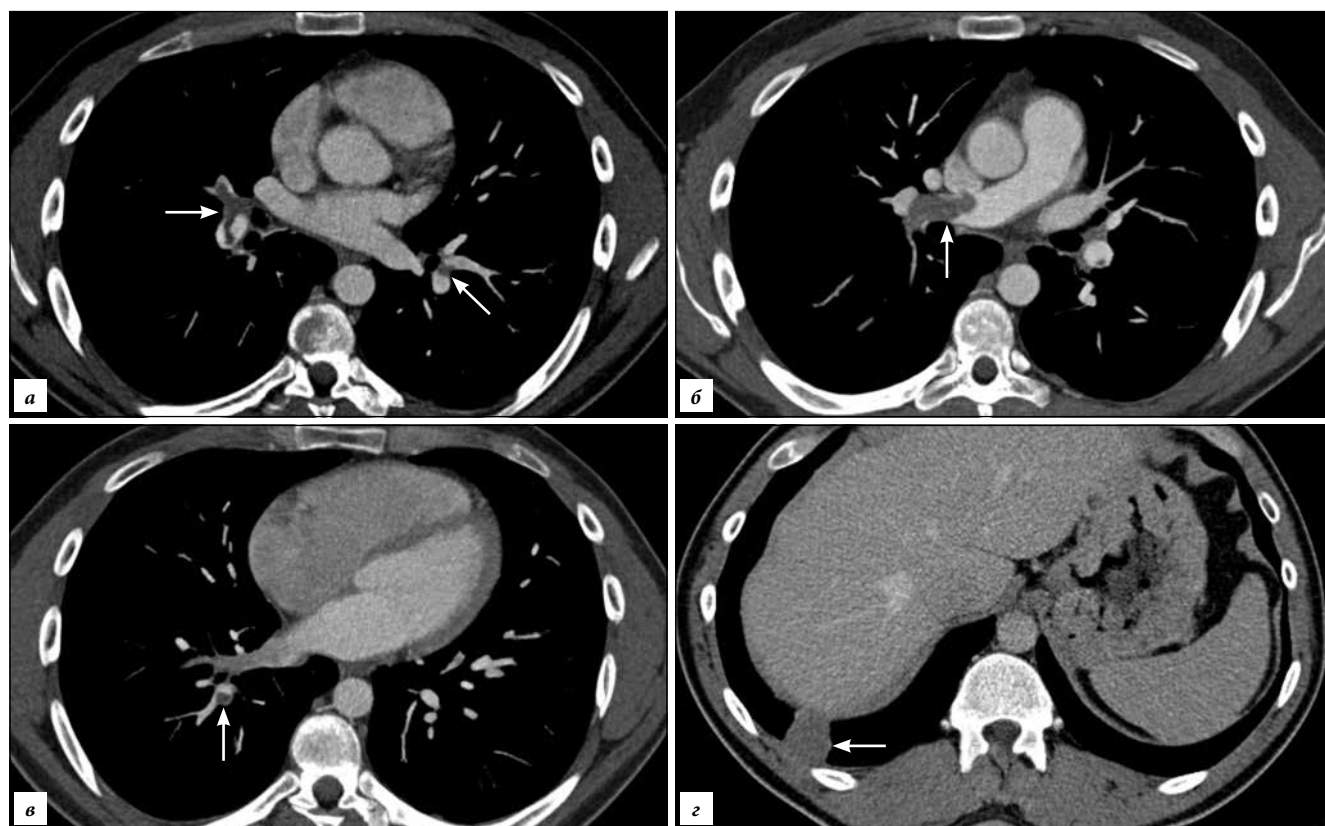


Рис. 1. Мужчина 32 лет, острая массивная ТЭЛА, МСКТ-ангиопульмонография:

а, б, в – хорошо визуализируются внутрисосудистые дефекты контрастирования (стрелки) в правой легочной артерии с распространением на среднедолевую, сегментарные и базальные субсегментарные ветви; г – венозная фаза, субплеврально в 10-м сегменте определяется клиновидной формы участок консолидации легочной ткани без признаков накопления контрастного препарата (стрелка).

различных заболеваний, послеоперационный и после-родовый периоды. О наличии прямой причинно-следственной связи между травмой, операцией, отравлением, заболеванием и смертью от ТЭЛА можно говорить лишь в редких случаях. Наиболее часто устанавливают косвенную, опосредованную связь, когда эта катастрофа развивается в результате неблагоприятного сочетания факторов риска (вынужденная неподвижность, изменение свертывающей системы крови, патология кровеносных сосудов и др.) [2].

В настоящее время мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в режиме ангиографии почти полностью заменила сцинтиграфию и инвазивную ангиографию для диагностики легочной эмболии. American College of Radiology и Fleischner Society одобрили МСКТ-ангиографию в качестве золотого стандарта для диагностики ТЭЛА с отрицательным прогностическим результатом 99,1%. Таким образом, клиническая достоверность этого метода диагностики для исключения ТЭЛА аналогична таковой при инвазивной ангиографии [10, 15].

У пациентов с массивными дефектами контрастирования, по данным МСКТ-ангиографии, и выраженными перфузионными нарушениями в легких при повторяющихся эпизодах тромбоэмболии, разрешение тромбов проходит не полностью. Впоследствии кровотоков может быть восстановлен путем реканализации обструктивной массы. Частично тромбоэмболы,

уплотняясь, покрываются тонким слоем эндотелиальных клеток, что может привести к последующей атрофии сосуда. В некоторых случаях от организованного тромбоэмбола остаются лишь одиночные волокнистые тяжи, полосовидные уплотнения или ретикулярные структуры. При хронической тромбоэмболической легочной гипертензии расширяются бронхиальные артерии и развиваются системно-легочные анастомозы, которые поддерживают перфузию в легких [12].

Анализ литературы и собственного опыта позволил определить наиболее оптимальный протокол сканирования для проведения МСКТ. Исследования выполнялись на компьютерном томографе Siemens SOMATOM Sensation eco (64 среза) по методике спирального сканирования при 100 кВ с автоматически настраиваемым током 70–120 мА•с, с матрицей 512 и толщиной реконструкций 1 мм. Внутривенно вводилось 80–100 мл контрастного препарата «Омнипак 350» со скоростью 4–5 мл/с с установкой триггера на легочном стволе с плотностью 100 едН у пациентов с острой ТЭЛА. Для диагностики хронической ТЭЛА порог увеличивали до 200 едН – более длительная задержка необходима для контрастирования легочных артерий и аорты с бронхиальными артериями. Сканирование выполнялось в каудокраниальном направлении, так как чаще всего легочные эмболы определялись в нижних долях легких, которые в этом направлении сканирования визуализируются более

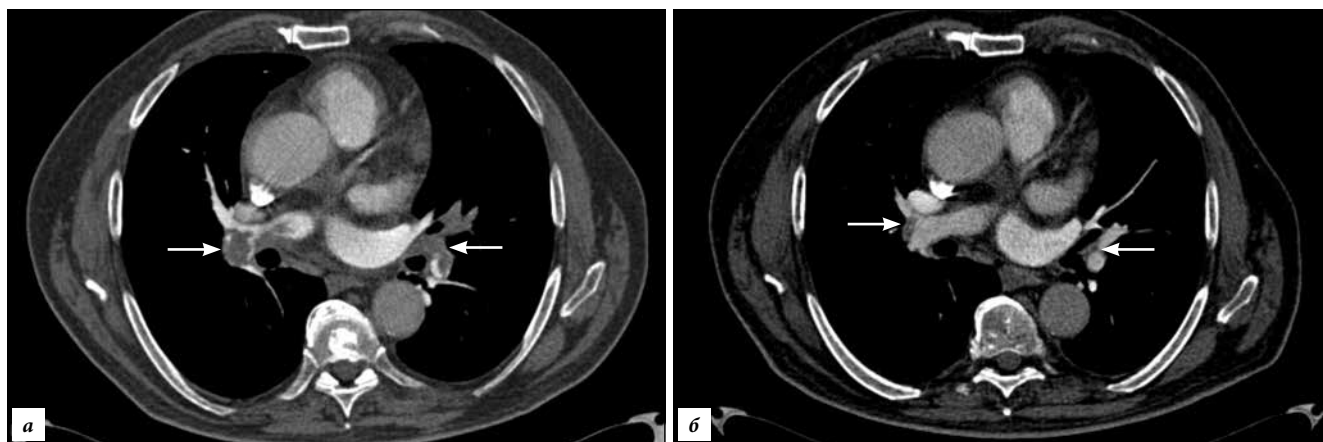


Рис. 2. Мужчина 77 лет, МСКТ-ангиопульмонография в динамике:

а – острая ТЭЛА, визуализируются массивные внутрисосудистые дефекты контрастирования (стрелки) с субокклюзией крупных ветвей правой и левой легочных артерий; б – через 7 месяцев, хроническая ТЭЛА, определяются плоские пристеночные, более плотные дефекты контрастирования (стрелки).

четко при невозможности длительной задержки дыхания. Мультипланарные реформации и изображения максимальной интенсивности помогали дифференцировать деформации сосудов и частичные стенозы их просвета [5, 11].

МСКТ-диагностика ТЭЛА включает в себя непосредственно ангиографические признаки и паренхиматозные легочные симптомы. Прямым ангиографическим признаком служил дефект контрастирования, который при острой ТЭЛА имел четкие и ровные контуры со стенозом до окклюзии или субокклюзии просвета (рис. 1). При хронической ТЭЛА организованный тромб визуализировался как стеноз с нечеткими и неровными контурами в виде тяжистого или плоского полосовидного пристеночного дефекта. При реканализации крупного тромба контрастный препарат проходил через мелкие артериальные соустья. На поперечных срезах по отношению к оси сосуда хронический тромб визуализировался в виде внутрисосудистого дефекта в форме пристеночного полумесяца, который формировал тупые углы со стенкой (рис. 2). Деформация сосуда на уровне поражения могла сопровождаться расширением с формированием аневризм. Ретикулярные дефекты контрастирования при хронической ТЭЛА чаще локализовались в долевых или сегментарных артериях и визуализировались как тонкие линии, окруженные контрастным препаратом.

Обызвествления при хронических тромбозах встречаются редко, на ангиопульмограммах на узких окнах кальцинаты могут сливаться с контрастным препаратом. Использование широких окон и проекций максимальной интенсивности более информативно. Дифференцировке тромбов от пульмональных обызвествлений помогает их трубчатая форма и локализация в артериальных устьях.

Нарушение проходимости легочных артерий при ТЭЛА ведет к повышению сосудистого сопротивления, что сопровождается расширением магистральных легочных артерий. МСКТ-признаком легочной гипертензии с чувствительностью 87% называют расширение

просвета легочного ствола более 29 мм. Высокая корреляция прослеживается, когда отношение диаметра легочного ствола к диаметру аорты больше 1:1. Диаметры левой и правой легочных артерий (верхняя граница до 16 мм) имеют более низкую чувствительность к легочной гипертензии, но в отличие от симметричного расширения при нетромбоэмболической легочной гипертензии, у пациентов с ТЭЛА просматривается выраженная асимметрия. Следствием хронической легочной тромбоэмболии становится перегрузка правых отделов сердца, что приводит к гипертрофии и утолщению стенки правого желудочка (более 4 мм). Дилатация правого желудочка расценивается как выраженная, когда отношение диаметра правого желудочка к диаметру левого больше 1:1. При МСКТ эти признаки можно оценить даже без электрокардиографической синхронизации, наибольшая диастолическая ширина измеряется на аксиальных срезах на разных уровнях. На нижней границе сканирования при ангиопульмонографии можно визуализировать ретроградный заброс контрастного препарата в нижнюю полую и печеночные вены. При хронической ТЭЛА с легочной гипертензией возможно невыраженное увеличение количества и размеров лимфатических узлов средостения. Как показали гистологические исследования, в основе этого лежит сосудистая перестройка синусов лимфатических узлов, часто сопутствующая склерозу различной степени. У пациентов с тяжелой легочной гипертензией визуализация даже небольшого выпота в полости перикарда является неблагоприятным прогностическим признаком [5].

Острая ТЭЛА не сопровождается дилатацией бронхиальных артерий, поэтому при сложностях дифференциальной диагностики между острой и хронической рецидивирующей ТЭЛА наличие расширенных бронхиальных артерий должно трактоваться в пользу хронического течения заболевания (рис. 3). Выраженное расширение сосудистых коллатералей бронхиальных артерий может обуславливать кровохарканье у этих пациентов.

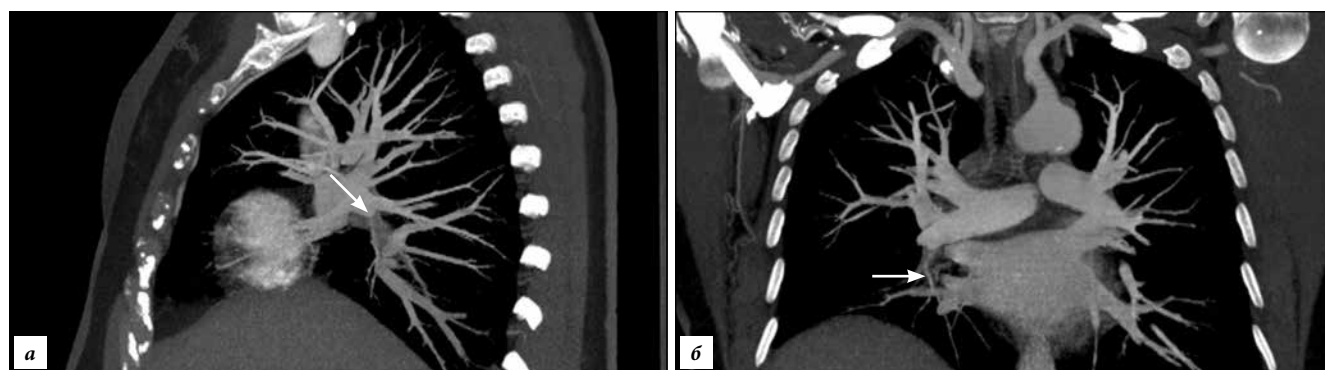


Рис. 3. Женщина 56 лет, в анамнезе рецидивирующая ТЭЛА, МСКТ-ангиопульмонография: сагиттальная (а) и фронтальная (б) реконструкции в режиме МIP, определяются окклюзии правых базальных сегментарных артерий, на фоне которых визуализируются извитые и расширенные бронхиальные артерии (стрелки).

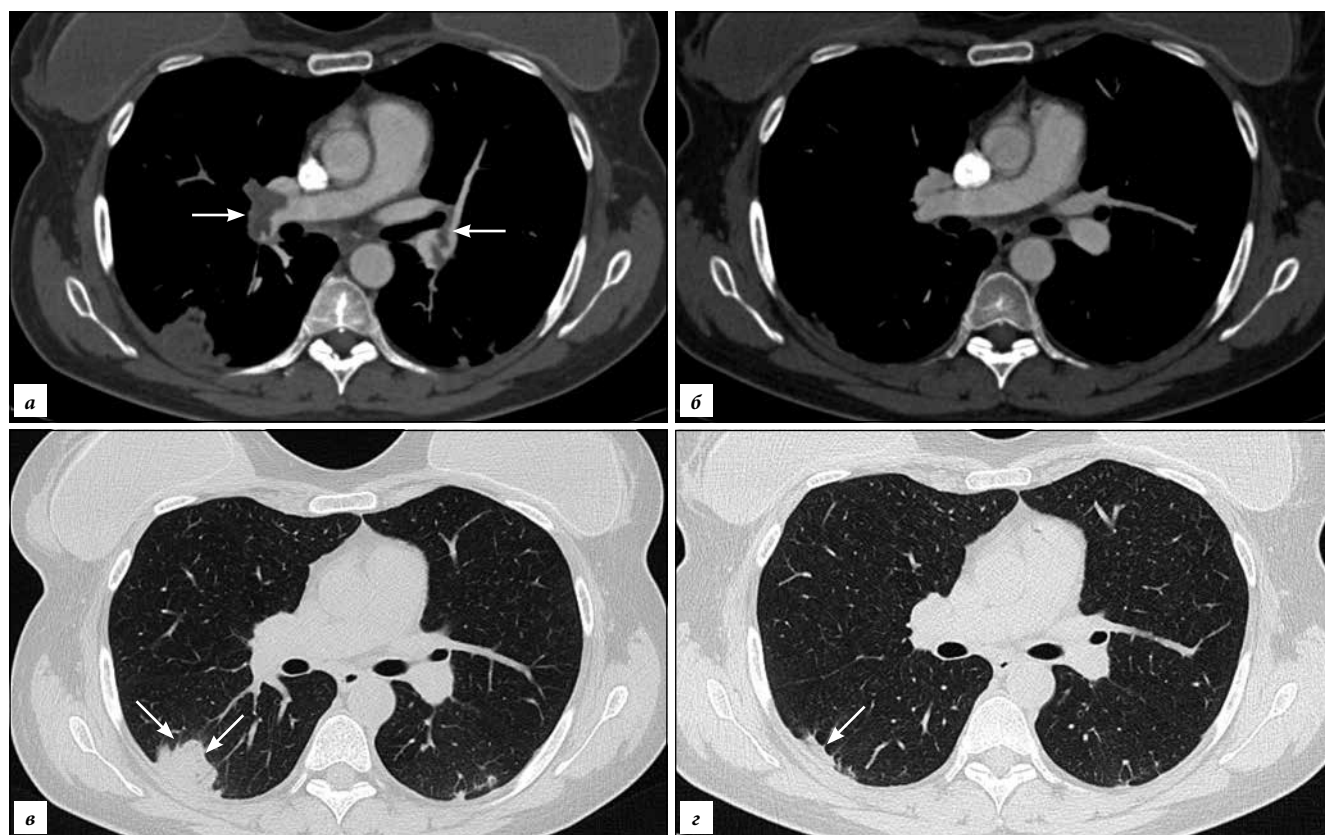


Рис. 4. Мужчина 41 лет, МСКТ- ангиопульмонография в динамике:

а – острая ТЭЛА, хорошо визуализируются массивные дефекты контрастирования (стрелки) в крупных ветвях правой и левой легочных артерий; б – восстановление кровотока по легочным артериям через три месяца; в – легочное окно просмотра, острая ТЭЛА, субплеврально в нижних долях определяются множественные клиновидной формы участки консолидации легочной ткани (стрелки); г – легочное окно просмотра, через три месяца определяется значительное уменьшение размеров и уплощение субплевральных паренхиматозных уплотнений (стрелка).

Паренхиматозные признаки ТЭЛА включают в себя субплевральные участки консолидации клиновидной, округлой или плоской формы (с тенденцией в динамике к формированию рубцовых плевропульмональных уплотнений), картину мозаичной плотности легочной ткани, фокальные зоны уплотнения по типу матового стекла, цилиндрические бронхоэктазы в зонах хронической ишемии. Рубцовые постинфарктные изменения в легочной ткани имеют вид плевропульмональных клиновидных уплотнений, которые с течением времени принимают плоскую линейную форму (рис. 4). Неравномерная плотность

легочной ткани служит неспецифическим симптомом, может встречаться при хронической ТЭЛА на фоне легочной гипертензии. Неоднородное ослабление рентгеновского излучения обусловлено зонами пониженной и повышенной перфузии легких с четкой границей, формирующей мозаичную картину на сканах в легочном окне просмотра. Картина мозаичной плотности более характерна для легочной гипертензии на фоне ТЭЛА, чем для идиопатической легочной гипертензии. Перфузия участков периферического легочного артериального русла может осуществляться из системы бронхиальных артерий (рис. 5). В зонах

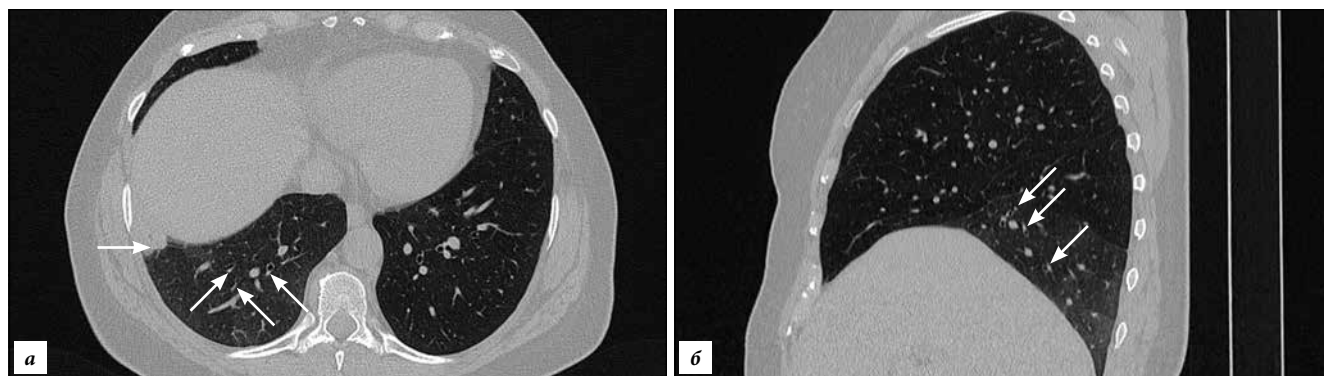


Рис. 5. Женщина 55 лет, МСКТ в легочном окне при ангиографически подтвержденной ТЭЛА:

аксиальная (а) и сагиттальная (б) реконструкции, определяется обширная зона уплотнения легочной ткани в нижней доле правого легкого по типу матового стекла, на фоне которой визуализируется выраженное уменьшение диаметров правых легочных артерий, вблизи соответствующих бронхов (стрелки), по сравнению с левым легким.

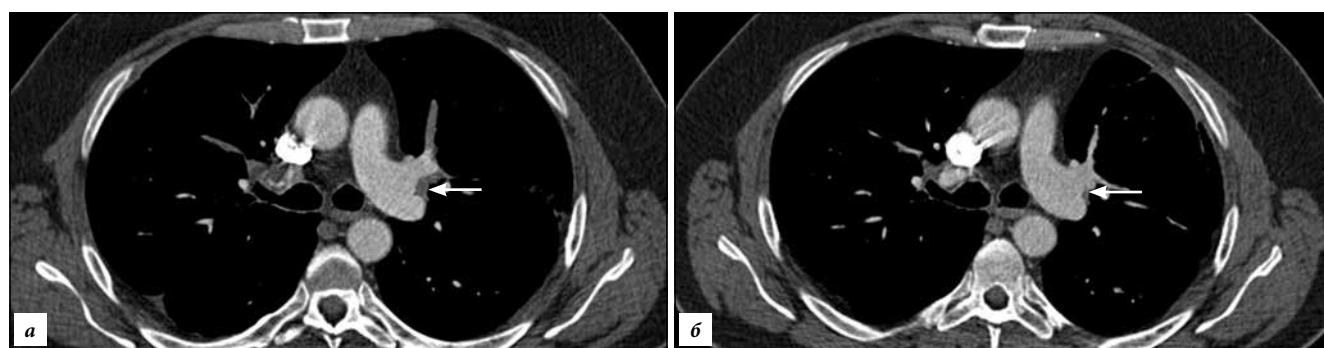


Рис. 6. Мужчина 48 лет, МСКТ-ангиопульмонография в динамике:

а – острая ТЭЛА, визуализируются массивные внутрисосудистые дефекты контрастирования (стрелка) плотностью около 32 едН, с субокклюзией сегментарных и субсегментарных ветвей правой и левой легочных артерий; б – через 12 месяцев, хроническая ТЭЛА, определяются плоские пристеночные, более плотные (около 63 едН) дефекты контрастирования (стрелка).

хронической ишемии может определяться цилиндрическая бронхоэктазия, как следствие гипоксической бронходилатации. Паренхиматозные изменения в легочной ткани неспецифичны, поэтому всем больным с подозрением на ТЭЛА на основании клинической картины необходима МСКТ-ангиопульмонография.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия клинически может протекать малосимптомно и ошибочно диагностироваться как первичная ТЭЛА. Имитировать хроническую ТЭЛА может идиопатическая легочная гипертензия, имеющая схожие клинические проявления в виде прогрессирующей одышки и симптомов сердечной недостаточности. Расширение системы бронхиальных артерий наблюдается у 73% пациентов с хронической легочной тромбоэмболией и только у 14% среди пациентов с идиопатической легочной гипертензией [5]. Для идиопатической легочной гипертензии, в отличие от хронической ТЭЛА, не характерны периферические постинфарктные плевроппульмональные уплотнения, мозаичная перфузия легочной ткани и неравномерное сужение сегментарных артерий.

Хроническая ТЭЛА часто выявляется при МСКТ-ангиопульмонографии у пациентов с подозрением на острую ТЭЛА, иногда возможно сочетание этих состояний. При острой ТЭЛА диаметры сегментарных сосудов, выполненных тромботическими массами,

расширены, дефект контрастирования при стенозе легочной артерии расположен центрально или эксцентрично с формированием острых углов к ее стенкам.

Еще одним признаком хронической ТЭЛА служит более высокий коэффициент ослабления рентгеновского излучения (87 ± 30 HU) по сравнению с острой ТЭЛА (33 ± 15 HU), что связано с ретракцией тромба, повышением концентрации железа и кальция. При хронической форме ТЭЛА окклюзированные сегментарные артерии неравномерно сужены, а при неполных стенозах дефект контрастирования имеет форму полумесяца, образуя тупые углы со стенками сосудов (рис. 6). В случае, если вышеперечисленные различия слабо дифференцируются, то наличие расширенных бронхиальных артерий оценивается в пользу хронического состояния. При хронической ТЭЛА с легочной гипертензией тромбоэмболические массы сливаются со стенкой сосуда и эндотелизируются, поэтому антикоагулянтная терапия неэффективна, но используется, чтобы избежать повторной тромбоэмболии [5].

Подходы к профилактике и лечению ТЭЛА, длительность проводимых мероприятий и выбор тактики зависят от риска летального исхода, причин развития и предрасполагающих факторов. Для достижения полного эффекта от профилактических мероприятий требуется правильный выбор метода профилактики в зависимости от риска развития тромбоэмболии,

своевременное начало лечения и оптимальная продолжительность этих мероприятий [2]. Для профилактики у пациентов с высоким риском ТЭЛА используют лекарственную терапию, механическое сдавление нижних конечностей и раннее прекращение постельного режима. Лекарственная терапия включает в себя прямые и непрямые антикоагулянты, у лиц с высоким риском кровотечений применяют аспирин. Для достижения результата здесь важны правильный выбор препарата, его дозы, оценка риска кровотечений.

При эпизоде тромбоэмболии тактика лечения складывается в зависимости от риска смерти. При высоком риске выбор зависит от возможностей лечебного учреждения: либо это эндоваскулярное вмешательство, либо тромболитическая терапия и антикоагулянты. Длительность лечения определяется предрасполагающими факторами, причинами ТЭЛА, возрастом пациента, сопутствующими заболеваниями. Пациенты, перенесшие венозные тромбоэмболические осложнения, имеют очень высокий риск повторных событий. Так, у 30% таких больных рецидивы возникают в течение 10 лет, риск повторных венозных тромбоэмболических осложнений превышает риск первичных в 40 раз [3]. Пациентам с острой ТЭЛА и промежуточной степенью риска рекомендована антикоагулянтная терапия, преследующая цели профилактики ранней смертности и рецидива клинически выраженной или фатальной венозной тромбоэмболии. Антикоагулянтная терапия в данной ситуации длится три месяца и более. При постоянных факторах риска терапия антикоагулянтами продолжается неопределенно долго.

Таким образом, анализ литературы указывает на значительный вклад ТЭЛА в смертность населения Российской Федерации, необходимость поисков факторов риска ее развития и знания клиники данной патологии специалистами различного профиля. Несомненный интерес представляет изучение исходов ТЭЛА с учетом формирующейся сердечно-легочной дисфункции с помощью доступных в широкой клинической практике методов визуализации, что позволит оптимально планировать лечение, профилактику повторных эпизодов и диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими тромбоэмболические осложнения.

Литература / References

1. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 1. С. 5–13.
Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis // *Therapeutic archive*. 2017. Vol. 89, No. 1. P. 5–13.
2. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014. // *Российский кардиологический журнал*. 2015. № 8. С. 67–110.
The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Russ. J. Cardiol.* 2015. No. 8. P. 67–110.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. 2015. Т. 9, № 4/2. С. 4–46.
Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment, prophylaxis of venous thromboembolic complications // *Phlebology*. 2015. Vol. 9, No. 4/2. P. 4–46.
4. Baglin T. What happens after venous thromboembolism? // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7 (Suppl. 1). P. 287–290.
5. Castañer E., Gallardo X., Ballesteros E. [et al.]. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism // *RadioGraphics*. 2009. Vol. 29. P. 31–50.
6. Cukic V., Baljic R. The most common detected risk and etiologic factors of pulmonary thromboembolism // *Mater. Sociomed.* 2012. Vol. 24, No. 4. P. 223–226.
7. Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D. [et al.]. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160, No. 6. P. 761–768.
8. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P. [et al.]. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism // *Haematologica*. 2010. Vol. 95, No. 6. P. 970–975.
9. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. [et al.]. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, No. 22. P. 2257–2264.
10. Quiroz R., Kucher N., Zou K.H. [et al.]. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review // *JAMA*. 2005. Vol. 293, No. 16. P. 2012–2017.
11. Schueller-Weidekamm C., Schaefer-Prokop C.M., Weber M. [et al.]. CT angiography of pulmonary arteries to detect pulmonary embolism: improvement of vascular enhancement with low kilovoltage settings // *Radiology*. 2006. Vol. 241, No. 3. P. 899–907.
12. Sista A.K., Kuo W.T., Schiebeler M. [et al.]. Stratification, imaging, and management of acute massive and submassive pulmonary embolism // *Radiology*. 2017. Vol. 284, No. 1. P. 5–24.
13. Tapson V.F., Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006. No. 3. P. 564–567.
14. Tsikouras P., von Tempelhoff G.F., Rath W. Epidemiology, risk factors and risk stratification of venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2017. Vol. 221, No. 4. P. 161–174.
15. Yazdani M., Lau C.T., Lempel J.K. [et al.]. Historical evolution of imaging techniques for the evaluation of pulmonary embolism: RSNA centennial article // *RadioGraphics*. 2015. Vol. 35. P. 1245–1262.

Поступила в редакцию 30.10.2017.

PULMONARY THROMBOEMBOLISM: DIAGNOSTICS AND PROGNOSIS

A.A. Krukovich, N.V. Primak, N.V. Zakharchuk, M.V. Mokshina
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary. The review is devoted to a current problem of pulmonary thromboembolism. Epidemiology, risk factors, diagnostics of pulmonary thromboembolism are taken up in this article. The analysis of primary thrombosis which is a source of pulmonary thromboembolism is carried out. Localization of thrombosis in the system of superior and inferior vena cava is studied. The most frequent diseases which are the reason of primary thrombosis are considered. The most optimal protocol of scanning of multispiral computed angiopneumography is defined. The possibilities of multispiral computed angiopneumography in differential diagnosis of acute and chronic pulmonary thromboembolism are studied in this article.

Keywords: cardiovascular diseases, pulmonary thromboembolism, multispiral computed tomographic angiography, angiopneumography

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 31–37.

УДК 616.12-008.331.4-06:616.24.008.444-055.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.38-40

Реакция кардиальной гемодинамики на апноэ у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией

В.М. Баев, Т.Ю. Агафонова, О.А. Самсонова, Р.Ш. Дусакова

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)

Проведен сравнительный анализ кардиальной гемодинамики во время пробы с апноэ у 30 женщин 18–25 лет, из которых 19 страдали идиопатической артериальной гипотензией. При наличии гипотензии апноэ сопровождалось уменьшением конечного диастолического и систолического размеров левого желудочка сердца, что может быть обусловлено усугублением гипоксии на фоне имеющейся гипероксидазотемии.

Ключевые слова: женщины, острая гипоксия, артериальное давление, левый желудочек сердца

Женщины с низким артериальным давлением в 70% случаев имеют не только обширную субъективную симптоматику, но и структурно-функциональные изменения кардиальной и периферической гемодинамики [2, 8]. Основным патогенетическим механизмом хронической артериальной гипотензии служит дисбаланс регуляции со стороны вегетативной нервной системы, приводящий к гипоксии органов и тканей [3, 6]. Однако данные механизмы изучены недостаточно, особенно у молодых женщин, которые чаще других пациентов отмечают снижение качества жизни, ассоциированное с артериальной гипотензией [12, 13]. В научной литературе при гипотензии не описана реакция сердечной деятельности на острую гипоксию, например, апноэ. Не исключено, что апноэ вызывает кардиальную дисфункцию и приводит к формированию клинической картины заболевания при низком артериальном давлении. Цель настоящего исследования – анализ реакции кардиальной гемодинамики на апноэ у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ).

Материал и методы

Объект исследования – молодые женщины с ИАГ. Предмет исследования – структурно-функциональные параметры сердца и их динамика при пробе с апноэ. Тип исследования – динамический. Критерии исключения: возраст (моложе 18 и старше 35 лет), синдромы Марфана, Элерса–Данло, несовершенный остеогенез, онкологические заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, ревматические болезни, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность в любом сроке. Исключения выполняли на основании анализа медицинской документации, врачебного осмотра, инструментальных и лабораторных исследований, проводимых в рамках обследования студентов ПГМУ перед допуском к занятиям физкультурой.

Баев Валерий Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи факультета ДПО ПГМУ; e-mail: vmbaev@hotmail.com

Место обследования – поликлиника университета. Обследованы женщины в возрасте от 18 до 25 лет. Тестовую группу составили 19 женщин с ИАГ – систолическое артериальное давление 98 мм рт. ст. и ниже) [9], контрольную – 11 женщин с нормальными показателями систолического артериального давления (120–129 мм рт. ст.) [11]. Тестовая и контрольная группы были однородны по возрасту, росту и весу (табл. 1).

Артериальное давление измеряли после 5-минутного отдыха, двукратно, на правом плече в положении сидя (предплечье на уровне сердца), с интервалом в 3 мин, рассчитывали среднее значение двух измерений. Пробу с апноэ осуществляли по следующей методике: в положении лежа на спине в течение 10 мин свободного дыхания в покое накладывают зажим на нос. Пациент совершал три спокойных дыхательных движения через рот. После чего, добровольно, но по команде исследователя, после спокойного выдоха, выполнял задержку дыхания длительностью 20 с. Продолжительность апноэ контролировал исследователь.

В течение всей пробы с апноэ и последующие 7 с после ее окончания определяли периферическую кислородную сатурацию с помощью напалечного пульсоксиметра. Датчик устанавливали на среднем пальце

Таблица 1

Характеристика пациентов тестовой и контрольной групп

Параметр ¹	ИАГ		Контроль	
	Me ²	Q ₂₅ –Q ₇₅ ²	Me ²	Q ₂₅ –Q ₇₅ ²
Возраст, лет	21	19–25	19	18–22
Рост, см	164	156–168	164	160–169
Вес, кг	54	51–60	55	54–60
САД, мм рт. ст.	98	92–98*	124	121–126
ДАД, мм рт. ст.	64	60–71*	77	74–86
ЧСС, в мин	68	62–77*	72	70–83
SpO ₂ , %	98	98–99	98	98–99

Здесь и в табл. 2:

¹ САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом.

² Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q₂₅–Q₇₅).

* Разница с контролем статистически значима (p<0,05).

Таблица 2

Сравнительный анализ динамики показателей эхокардиографии при апноэ

Параметр	ИАГ				Контроль			
	До пробы		После пробы		До пробы		После пробы	
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅
КДР ЛЖ, мм	46,2	42,6–49,5	42,5	40,0–45,1*	45,8	43,4–50,2	44,6	42,47–47,6
КСР ЛЖ, мм	33,1	28,5–35,6	28,7	28,3–31,2*	34,3	27,9–38,2	31,1	29,8–34,9
Е, см/с	84,0	77,0–94,0	86,4	79,6–96,7	89,2	87,2–94,3	95,9	81,8–111,6
А, см/с	31,0	26,0–36,0	37,1	27,9–46,7	30,6	29,8–37,2	37,5	25,9–47,9
Е/А	2,7	2,2–3,4	2,5	1,9–2,9	2,7	2,3–3,0	2,8	1,9–3,6
SpO ₂ , %	98,0	98–99	98,0	97–98	98,0	98–99	98,0	96–98

* Разница с показателем «до пробы» статистически значима.

левой кисти. Оценивали исходные и минимальные значения сатурации.

Эхокардиография осуществлялась с помощью ультразвукового сканера SonoScape S6 дважды: первый раз – после 10-минутного покоя (в положении пациента лежа на спине), второй раз – сразу, по окончании апноэ. Изучали в динамике переднезадний конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ). Оценивали диастолическую функцию левого желудочка по максимальной скорости раннего пика (Е), соответствующей фазе быстрого диастолического наполнения ЛЖ и по максимальной скорости позднего пика (А) трансмитрального кровотока в конце диастолы ЛЖ, а также по соотношению пиков Е и А. Исходные параметры эхокардиографии между исследуемыми группами были одинаковыми.

Лица, включенные в исследование, дали добровольное письменное согласие. План и дизайн исследования одобрен этическим комитетом университета. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6.1. Распределение вариационных рядов оказалось несимметричным (критерий Н. Lilliefors, при $p < 0,05$). Для сравнения двух групп использовали критерий Mann–Whitney. Изучение параметров одной группы в динамике проводили с помощью критерия Wilcoxon.

Результаты исследования

Периферическая кислородная сатурация во время пробы достоверно не изменилась. Несмотря на ее относительно стабильный уровень в тестовой группе зафиксировано уменьшение КДР и КСР ЛЖ (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

Имеются клинические и экспериментальные работы, указывающие на нитритивный и гипоксический стресс, как вероятные причины ИАГ [4, 10]. Более ранние исследования выявили у молодых женщин с ИАГ признаки ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в частности гипотрофию сердца и диастолическую дисфункцию ЛЖ [7]. Сегодня известно, что именно гипоксия, гипероксидазотемия и стрессы при гипотензии являются основными причинами ремоделирования сердца и сосудов [1, 2]. В данном случае под

влиянием кардиотоксического действия продуктов метаболизма (увеличенное содержание в крови молочной кислоты) и гипероксидазотемии происходит нарушение структуры и функции сердца [5, 14, 15]. Результаты нашего исследования указывают на вероятный патогенетический механизм кардиальной дисфункции при гипотензии под влиянием апноэ в виде изменения объемных размеров ЛЖ как в систолу, так и в диастолу. Вероятно, что апноэ при ИАГ у молодых женщин выступает в качестве повреждающего фактора с двойным механизмом – стресс и как острая гипоксия, усугубляющие присутствующую хроническую гипоксию. Предполагаем, что диагностированная у женщин с ИАГ дисфункция ЛЖ во время апноэ отражает наличие дезадаптации сердечной мышцы к стрессам.

Вывод

У женщин при ИАГ во время апноэ зафиксировано уменьшение параметров КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, что можно рассматривать как проявление высокой чувствительности сердечной мышцы к острой гипоксии, обусловленной артериальной гипотензией на фоне избыточной продукции оксида азота.

Литература / References

1. Агафонова Т.Ю., Баев В.М., Самсонова О.А. [и др.]. Дезадаптация кардиальной гемодинамики при психоэмоциональной нагрузке у женщин с артериальной гипотензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. № 16. С. 17–18. Agafonova T.Ju., Baev V.M., Samsonova O.A. [et al.]. Deadaptation of cardiac hemodynamics with psychoemotional load in women with arterial hypotension // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017. No. 16. P. 17–18.
2. Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Самсонова О.А. [и др.]. Сосудистая реакция на психоэмоциональную нагрузку у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 2. С. 55–57. Baev V.M., Agafonova T.Ju., Samsonova O.A. [et al.]. Vascular response to psychoemotional stress in young women with idiopathic arterial hypotension // Pacific Medical Journal. 2017. No. 2. P. 55–57.
3. Барсуков А.В., Васильева И.А., Каримова А.М. Артериальная гипотензия: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. 144 с. Barsukov A.V., Vasileva I.A., Karimova A.M. Arterial hypotension: topical issues of diagnosis, prevention and treatment. Saint Petersburg: JeLBI-SPb, 2012. 144 p.
4. Бирзулина Ю.Г., Гусакова С.В., Рязанцева Н.В. [и др.]. Влияние гипоксии и реоксигенации на механическое напряжение гладких мышц сосудов при активации α_1 -адренорецепторов // Вестник науки Сибири. 2015. № 1. С. 390–394.

- Birulina Ju.G., Gusakova S.V., Rjazanceva N.V. [et al.]. The effect of hypoxia and reoxygenation on the mechanical tension of smooth vessels in the activation of α_1 adrenergic receptors // *The Bulletin of the Science of Siberia*. 2015. No. 1. P. 390–394.
5. Буланова Е.Л., Драпкина О.М. Небиволол как индуктор синтеза оксида азота // *Трудный пациент*. 2014. № 10. С. 30–33. Bulanova E.L., Drapkina O.M. Nebivolol as an inducer of the synthesis of nitric oxide // *Difficult patient*. 2014. No. 10. P. 30–33.)
6. Кудрявцева Е.Н. Низкое артериальное давление у молодых женщин снижает психосоциальную адаптацию и качество жизни // *Здоровье семьи 21 век*. 2014. № 3. С. 77–87. (Kudrjavceva E.N. Low blood pressure in young women reduces psychosocial adaptation and quality of life // *The health of the XXI century family*. 2014. No. 3. P. 77–87.)
7. Кудрявцева Е.Н. Особенности кардиальной и церебральной гемодинамики, социально-психологической адаптации и качества жизни у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2016. 18 с. Kudrjavceva E.N. Features of cardiac and cerebral hemodynamics, socio-psychological adaptation and quality of life in young women with idiopathic arterial hypotension: Author's abstract of diss. Perm, 2016. 18 p.
8. Самсонова О.А. Клиническая и структурно-функциональная характеристика нарушений венозного кровообращения нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2017. 18 с. Samsonova O.A. Clinical and structural-functional characteristics of violations of venous circulation of the lower extremities in young women with idiopathic arterial hypotension: Author's abstract of diss. Perm, 2017. 18 p.
9. Самсонова О.А., Баев В.М., Агафонова Т.Ю. [и др.]. Хронические заболевания вен нижних конечностей снижают качество жизни и работоспособность молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией // *Практическая медицина*. 2016. № 3. С. 104–107. Samsonova O.A., Baev V.M., Agafonova T.Ju. [et al.]. Chronic diseases of the veins of the lower extremities reduce the quality of life and work capacity of young women with idiopathic arterial hypotension // *Practical medicine*. 2016. No. 3. P. 104–107.
10. Сикорский А.В. Роль вазоактивных факторов эндотелия в развитии артериальной гипотензии у детей // *Медицинский журнал*. 2013. № 3. С. 102–106. Sikorskij A.V. The role of vasoactive endothelial factors in the development of arterial hypotension in children // *Medical Journal*. 2013. No. 3. P. 102–106.
11. 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) // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, No. 28. P. 2159–2219.
12. Calkins H., Zipes D.P., Bonow R.O. Hypotension and syncope. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. 42 p.
13. Ciaroni S. Do we have to be scared of chronic constitutional low blood pressure // *Rev. Med. Suisse*. 2011. Vol. 7, No. 285. P. 544–547.
14. Hegner B.R., Accello B., Caldwell E. Nursing Assistant. A Nursing Process Approach. NY: Thomson Delmar Learning, 2010. 283 p.
15. Montiel V., Leon G.E., Bouzin C. [et al.]. Genetic deletion of aquaporin-1 results in microcardia and low blood pressure in mouse with intact nitric oxide-dependent relaxation, but enhanced prostanoids-dependent relaxation // *Pflugers Arch*. 2014 No. 2. P. 237–251.

Поступила в редакцию 20.07.2017.

REACTION OF CARDIAC HEMODYNAMICS TO APNEA IN YOUNG WOMEN WITH IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION

V.M. Baev, T.Ju. Agafonova, O.A. Samsonova, R.Sh. Dusakova
Perm State Medical University named after E.A. Wagner
(26 Petropavlovskaya St. Perm 614990 Russian Federation)

Objective. The reaction of cardiac hemodynamics to apnea in young women with idiopathic arterial hypotension was studied. **Methods.** Two groups of women aged 18–25 were examined. Test group – 19 women with idiopathic arterial hypotension, and control group – 11 women with normal arterial tension. Apnea with parallel echocardiography was performed by holding the breath on exhalation for 20 seconds.

Results. In women with arterial hypotension, apnea was accompanied by a decrease in the final diastolic and systolic dimensions of the left ventricle.

Conclusions. The reaction to apnea of cardiac hemodynamics in women with hypotension is caused by aggravation of hypoxia against the background of existing hyperoxia and may be an important pathogenetic mechanism of cardiovascular maladaptation.

Keywords: women, acute hypoxia, arterial tension, left ventricle

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 38–40.

УДК 616.728.3-002-036.12-072:577.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.40–44

Молекулярные подтипы остеоартрита

М.А. Кабалык¹, С.В. Гнеденков², Т.С. Коваленко¹, А.А. Синенко¹, Л.М. Молдованова¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Институт химии ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159)

Обследовано 65 больных остеоартритом (ОА) коленных суставов: 8 мужчин и 57 женщин, средний возраст – 66,7 года, длительность заболевания от 1 до 18 лет. На основании молекулярного анализа выделены воспалительный, оксидативный и смешанный молекулярно-биологические подтипы заболевания. Среди пациентов с ОА обнаружена фенотипическая дисперсия с равным преобладанием оксидативного и смешанного вариантов. Воспалительный эндотип встречается лишь в 13,8% случаев. У больных с воспалительным молекулярным эндотипом не наблюдалось «поздних» стадий гонартроза, в то время как III–IV стадии выявлены у 42,8% пациентов со смешанным подтипом. Воспалительный подтип характеризовался высоким уровнем пролиферативной клеточной активности, низким апоптозом и синтетической активностью коллагенового матрикса. При оксидативном подтипе наблюдались активные процессы апоптоза в условиях дисфункции эндотелия сосудов и низкой клеточной пролиферации. Смешанный молекулярный подтип характеризуется высоким уровнем апоптоза и синтетической активности пролилигидорлазы в отношении коллагенового матрикса, которые реализовались в условиях высокой ангиопротекции и дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: остеоартрит, фенотип, воспаление, оксидативный стресс

Остеоартрит (ОА) – гетерогенное заболевание, поражающее синовиальные суставы и характеризующееся развитием клеточного стресса и деградацией внеклеточного матрикса вследствие активации неадаптивных репаративных ответов на внешние факторы, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета. В основе патогенеза остеоартрита лежат молекулярно-транскрипторные расстройства, которые приводят к анатомическим и физиологическим проявлениям заболевания (деградация хряща, ремоделирование субхондральной кости, рост остеофитов, воспаление и потеря нормальной функции сустава) [7].

Под гетерогенностью ОА принято понимать совокупность клинических и структурных фенотипов, которые имеют схожие патофизиологические и морфологические проявления [6]. К клиническим фенотипам относят интенсивность боли, психологический стресс, рентгенологические проявления, индекс массы тела и сопутствующие заболевания. Структурное многообразие ОА реализуется через пол, наличие ожирения, обменные нарушения, особенности повреждения хряща и воспаление [1, 3]. Активно обсуждается вопрос о роли факторов транскрипции в формировании молекулярного и клеточного ответа при остеоартрозе. Исследования, посвященные этому аспекту патогенеза ОА, помогли уточнить место отдельных сигнальных путей, среди которых важное значение имеют каскады Nfkb, mTOR, Wnt и MAPK [13]. Сведения об особенностях клеточных реакций позволили сформулировать воспалительную и оксидативную концепции патогенеза, реализующиеся в рамках метаболических, возрастных и других вариантах развития и прогрессирования заболевания [2]. С другой стороны, отсутствует ясное понимание иерархии и важности указанных факторов в формировании патофизиологических каскадов при ОА. Несмотря на обширные знания о многообразии структурных и молекулярных проявлений этой нозологии и сегодня продолжается дискуссия о потенциальной пользе дискриминации групп больных по клиническими признакам.

На практике существует потребность в определении биологических молекулярных маркеров для ранней диагностики, прогнозирования и персонализированных клинических стратегий. Исследования последних лет позволили идентифицировать более ста молекул-кандидатов, маркирующих ОА [10], которые условно можно разделить на маркеры воспаления, деградации, роста и дифференцировки. Однако до настоящего времени ни одна из искомым молекул не продемонстрировала должной диагностической значимости. Большинство авторов сходятся во мнении, что вариабельность биомаркеров связана с фенотипической дисперсией заболевания, а это требует определения жестких условий дискриминации групп пациентов [10].

Таким образом, на сегодняшний день накоплены знания о молекулярных, клеточных и тканевых реакциях, реализующиеся в различных клинических и структурных вариантах ОА. Но все же остаются неудовлетворенными практические потребности,

касающиеся выделения групп пациентов с учетом гетерогенности страдания. Есть основания предполагать, что в свете известных патогенетических концепций решение данной задачи может основываться на молекулярном эндотипировании.

Цель исследования: оценить клинико-патогенетические взаимоотношения воспалительного, оксидативного и смешанного молекулярных подтипов/эндотипов ОА.

Материал и методы

В исследование включено 65 пациентов с ОА коленных суставов. Диагноз установлен в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2010). Средний возраст пациентов составил 66,7 года, длительность заболевания от года до 18 лет. Критерии исключения: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в течение 24 месяцев до обследования, онкологические заболевания, гемохроматоз, микрористаллические артриты, системные заболевания соединительной ткани, переломы мыщелков бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей, сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, перенесенный в течение 24 месяцев инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, отсутствие согласия на участие в исследовании. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Исследование выполнено на базе Владивостокской поликлиники № 3. Прием пациентов осуществлялся в кабинете врача-ревматолога. С целью верификации диагноза выполнена рентгенография коленных суставов в двух проекциях на цифровом аппарате «Электрон». Рентгенологическую стадию гонартроза оценивали согласно классификации Kellgren: I стадия – 16 наблюдений (24,6%), II стадия – 36 наблюдений (55,4%), III–IV стадии – 13 наблюдений (20%). Оценку суставного статуса делали с использованием визуальной аналоговой шкалы боли и опросника WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Серологическое тестирование образцов крови проведено в центральной научно-исследовательской лаборатории ТГМУ с помощью иммуноферментного анализа на основе коммерческих наборов ELISA kits производства Cloud-Clone Corp., США.

Для выявления молекулярных подтипов ОА применен метод «дерева классификации». В качестве предикторных переменных использовали сывороточные концентрации интерлейкина-1 β и индуцированного оксидативным стрессом ингибитора роста-1 (OSGIN 1 – oxidative stress induced growth inhibitor 1). В качестве классификационного отклика определены повышенные значения уровня молекул выше 99-го перцентиля референсного интервала. Таким образом получены три молекулярных эндотипа остеоартрита: воспалительный, оксидативный и смешанный. Воспалительный подтип распознавался на основании превышения установленного порога уровня интерлейкин-1 β , оксидативный молекулярный подтип

диагностировался при высоких концентрациях OSGIN 1, смешанный (нулевой) подтип – при нормальных или равновысоких показателях интерлейкина-1 β и OSGIN 1.

Статистический анализ результатов проведен в программной среде Statistica. Распределение анализируемых показателей описано посредством среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm s$), ранговых показателей – с помощью медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей (Q_{25} и Q_{75}). Достоверность различий распределения непрерывных переменных определялась методом непараметрического критерия Манна–Уитни. Связь между непрерывными переменными выявлялась посредством коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было более или равно 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Воспалительный молекулярный подтип ОА определен в 9 случаях (13,8%), оксидативный – в 28 (43,1%) и смешанный – также в 28 (43,1%). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Среди больных с воспалительным молекулярным эндотипом (1 мужчина и 8 женщин) треть имела I рентгенологическую стадию ОА, II стадия диагностирована в 66,7% случаев. В данной подгруппе не было пациентов с поздними (III и IV) стадиями ОА. В группе лиц с оксидативным эндотипом (4 мужчины и 24 женщины) I стадия диагностирована в 17,9%, II стадия – 64,2%, III и IV стадии – в 17,9% случаев. В группе смешанного подтипа (3 мужчины и 25 женщин) с одинаковой частотой наблюдали случаи ОА I стадии (28,6%) и III–IV стадий (28,6%), остеоартрит II стадии был у 42,8% больных.

Пациенты с различными молекулярно-биологическими подтипами ОА не имели статистически значимых различий по возрасту клинического дебюта и индексу массы тела. Уровень боли, измеренный по визуально-аналоговой шкале, был наименьшим у больных с воспалительным подтипом заболевания. Оценка суставного статуса по анкете WOMAC также показала наименьший уровень боли у лиц с этим подтипом ОА. По уровню скованности группы не различались. Функциональный дефицит был статистически значимо выше у больных со смешанным подтипом ОА. Суммарный балл по WOMAC также был достоверно выше в этом подтипе заболевания (табл. 1).

Уровень хрящ-ассоциированного белка в сыворотке крови оказался значимо ниже у лиц с воспалительным и оксидативным молекулярными подтипами ОА,

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель*		Молекулярный эндотип ОА					
		Воспалительный		Оксидативный		Смешанный	
		Me	Q_{25} – Q_{75}	Me	Q_{25} – Q_{75}	Me	Q_{25} – Q_{75}
Возраст, годы		63	59–69	58	53–62	60	55–66
Возраст дебюта ОА, годы		59	54–65	55	50–61	56	53–65
ИМТ, кг/кв. м		30,9	30,4–38,2	32,0	30,1–36,4	31,4	28,6–35,1
Боль по ВАШ, см		5 ^{1,2}	3–5	6,5	6–8	7	6–8
WOMAC, баллы	боль	14 ^{1,2}	14–19	22	20–26	21	20–25
	скованность	4	2–13	8	2–10	8	5–13
	функциональный дефицит	51 ^{1,2}	42–61	78 ²	65–80	96	90–106
	всего:	70 ²	58–93	108 ²	87–115	125	115–144

* ИМТ – индекс массы тела, ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Здесь и в табл. 2:

¹ Различия с оксидативным подтипом статистически значимы.

² Различия со смешанным фенотипом статистически значимы.

уровень Fas-лиганда был достоверно ниже в группе с воспалительным молекулярным подтипом, а уровень эндотелина-1 – в группе с оксидативным подтипом по сравнению с воспалительным. Концентрация фактора роста/дифференцировки-5 была достоверно выше при воспалительном подтипе ОА (табл. 2).

В группе больных воспалительным подтипом ОА уровень боли прямо коррелировал с концентрациями фактора роста/дифференцировки-5 и хрящ-ассоциированного белка – $r = 0,8$ и $r = 0,7$, соответственно. У больных оксидативным молекулярным подтипом ОА уровень боли и функционального дефицита обратно зависели от концентрации фактора роста/дифференцировки-5 ($r = -0,7$ и $r = -0,8$, соответственно) и Fas-лиганда ($r = -0,5$ и $r = -0,4$, соответственно). У пациентов с оксидативным субтипом ОА, наоборот, боль напрямую коррелировала с уровнями фактора роста/дифференцировки-5 и Fas-лиганда ($r = 0,5$ и $r = 0,4$, соответственно). Рентгенологическая стадия ОА в этой группе имела отрицательную связь с концентрацией Fas-лиганда ($r = -0,4$).

Обсуждение полученных данных

Среди пациентов с ОА выявлена эндотипическая дисперсия с равным преобладанием оксидативного и смешанного вариантов. Воспалительный подтип встречался лишь в 13,8% случаев, что подтверждает мнение об избирательной роли интерлейкина-1 в инициации и поддержании воспаления при ОА. Так, в работе S.C. Dalen et al. [5] показано, что деструкция суставного хряща коллагеназой, приводившая в конечном итоге к воспалению и дегенерации межклеточного матрикса, не сопровождалась повышенной экспрессией интерлейкина-1, что позволило авторам сделать вывод о наличии альтернативных путей воспаления и дегенерации хряща при этом заболевании.

Исходя из однородности изучаемых молекулярных подгрупп с позиции возраста дебюта и продолжительности анамнеза ОА, обращает на себя внимание различная степень рентгенологической тяжести ОА. Так, у больных с воспалительным молекулярным подтипом

Таблица 2

Показатели клеточной дифференцировки, апоптоза и ангиогенеза при ОА

Показатель*	Молекулярный эндотип ОА					
	Воспалительный		Оксидативный		Смешанный	
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅
CRTAP, пг/мл	9,4 ²	5,8–14,9	10,5 ²	9,1–12,5	16,8	15,5–23,1
Fas, пг/мл	16,1 ^{1, 2}	14,1–23,8	26,8	17,2–29,9	25,1	19,7–33,0
ET-1, пг/мл	34,9 ¹	28,9–38,9	26,3 ²	16,0–28,0	37,6	28,4–50,5
VEGF A, пг/мл	9,6	8,6–22,2	9,5	8,8–15,5	10,4	9,8–13,9
GDF 5, пг/мл	1250 ^{1, 2}	1002–1550	979	779–1092	952	625–1051

* CRTAP – cartilage associated protein (хрящ-ассоциированный белок), ET-1 – endothelin 1 (эндотелин-1), VEGF A – vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов A), GDF 5 – growth/differentiation factor 5 (фактор роста/дифференцировки-5).

не регистрировалось «поздних» стадий гонартроза, в то время как III и IV стадии выявлены у 42,8% пациентов со смешанным фенотипом. Это подтверждает мнение R.F. Loeser [8] о важной роли чрезмерной окислительно-воспалительной реакции в патогенезе ОА. Окислительный стресс при этом заболевании способствует активации катаболических митоген-активированных путей и ингибированию основных ростовых факторов, поддерживающих нормальный фенотип хондроцитов [9]. Есть предположение, что реализация воспаления в условиях свободнорадикального окисления способствует более тяжелому течению ОА [4]. Таким образом, различные молекулярные варианты патогенеза способны выступать в качестве вектора структурной прогрессии заболевания.

Изучена клиническая гетерогенность молекулярных эндотипов ОА. Наиболее высокие уровни боли и функционального дефицита идентифицированы у больных со смешанным и оксидативным фенотипами. В то время как у больных с воспалительным молекулярным подтипом отмечаются низкие уровни альгофункциональных показателей. Это, с одной стороны, не согласуется с данными, которые показали существенную роль воспаления при ОА [14]. С другой стороны, авторы исследований не учитывали молекулярную гетерогенность в плане сочетания нескольких патогенетических факторов. Больные, демонстрировавшие повышенные уровни воспалительных и оксидативных маркеров действительно имели максимальные показатели боли в отличие от больных, имевших только провоспалительные реакции. Данное обстоятельство подчеркивает важность строгой дискриминации пациентов с учетом не только структурных и клинических проявлений ОА, но и с позиции молекулярного ответа.

В данном исследовании изучены параметры клеточного ответа, реализующиеся в рамках патогенеза в зависимости от молекулярного подтипа болезни. Для этого определены концентрации маркеров клеточной дифференцировки (фактор роста/дифференцировки-5), апоптоза (Fas), эндотелиальной функции и ангиопротекции (эндотелин-1 и фактор роста эндотелия сосудов A), синтетической активности коллагенового матрикса пролилизидролазы (хрящ-ассоциированный белок). Воспалительный подтип ОА характеризуется высоким уровнем клеточной

пролиферации, низкими значениями апоптоза и синтетической активностью коллагенового матрикса. Очевидно, что при данном подтипе наблюдается активация процессов пролиферации с дефицитом синтеза нормальных факторов межклеточного матрикса. Эти данные противоречат общепринятой концепции о том, что воспаление способствует индукции внешнего пути апоптоза через Fas-лиганд [12]. Мы предполагаем, что в данной группе пациентов интерлейкин-1 β способствует активации

факторов дифференцировки, которые выступают в качестве антагонистов Fas-индуцированного апоптоза. Однако реализация пролиферативной активности хондроцитов и остеобластов в условиях воспалительного стресса проходит неполноценно, что в конечном итоге приводит к формированию грубоволокнистого межклеточного матрикса и ремоделированию суставных тканей [1]. Как было показано в данном исследовании, при воспалительном эндотипе интенсивная пролиферация ассоциирована с выраженностью болевого синдрома, то есть является не только фактором патогенеза, но и клинической детерминантой.

При оксидативном подтипе ОА наблюдаются активные процессы апоптоза в условиях дисфункции эндотелия сосудов и низкой клеточной пролиферации. У больных с оксидативным подтипом, в отличие от воспалительного, низкий уровень фактора роста/дифференцировки-5 ассоциирован с выраженной болью и функциональными суставными расстройствами. Это согласуется с общей концепцией оксидативного стресса, в рамках которого реализуются внутренний и внешний пути апоптоза, наблюдается ингибирование факторов роста и дифференцировки клеток-мишеней [15].

Смешанный молекулярный эндотип характеризуется высоким уровнем апоптоза и синтетической активности пролилизидролазы в отношении коллагенового матрикса, которые реализуются в условиях высокой ангиопротекции и дисфункции эндотелия. При данном подтипе показатель апоптоза прямо ассоциирован с альгофункциональными параметрами ОА. Парадоксально, но при высоком уровне запрограммированной клеточной смерти только в этой группе наблюдались более низкие уровни структурных изменений. Это может говорить о том, что несколько патогенетических факторов могут вступать как в синергические, так и в антагонистические взаимоотношения. Направленность таких взаимоотношений зависит от уровня рассмотрения – структурного или клинического. Как было многократно продемонстрировано на различных моделях, оксидативный стресс и воспаление способствуют, с одной стороны, повреждению имеющейся эндотелиальной системы, с другой – индуцируют ангиогенез [11], что при ОА имеет важное патогенетическое и патоморфологическое значение [2].

Заключение

ОА – гетерогенное заболевание, разнообразие проявлений которого зависит от клинических, структурных и молекулярно-транскриптомных механизмов и способов ответа на стресс. Дискриминация пациентов с ОА по молекулярным признакам может рассматриваться в качестве перспективного метода с клинической и патогенетической точек зрения.

В ходе данного исследования изучены три типа системных молекулярных ответов на стресс: воспалительный, оксидативный и смешанный. Воспалительный молекулярный эндотип характеризовался относительно редкой встречаемостью и низкими уровнями структурных и клинических проявлений заболевания. В основе данного субтипа лежит патогенетическая модель, реализующаяся через факторы роста и дифференцировки. При оксидативном эндотипе наблюдается «классический» сценарий свободнорадикального окисления, проявляющийся в клиническом и структурном своеобразии ОА. Смешанному фенотипу свойственны тяжелые рентгенологические и альгофункциональные проявления. Тяжелое течение заболевания обусловлено реализацией патогенетической модели синергизма воспаления и оксидативного стресса. Таким образом, полученные нами данные о клинико-патогенетических особенностях различных молекулярных эндотипов ОА могут быть положены в основу персонализированного подхода при выборе методов лечения и требуют дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

Исследование выполнено при поддержке

Российского научного фонда (проект № 14-33-00009).

Литература / References

1. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. 2009. Прил. 2. С. 31–37.
Alekseeva L.I., Tsvetkova E.S. Osteoarthritis: from the past to the future // Scientific and practical rheumatology. 2009. Suppl. 2. P. 31–37.
2. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания // Научно-практическая ревматология. 2011. № 1. С. 50–57.
Zaitseva E.M., Alekseeva L.I. Causes of pain in osteoarthritis and factors of disease progression // Scientific and Practical Rheumatology. 2011. No. 1. P. 50–57.
3. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Аvascularный некроз головки бедренной кости // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 27–35.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Avascular necrosis of the femoral head // Pacific Medical Journal. 2017. No. 1. P. 27–35.
4. Ahmad R., Sylvester J., Ahmad M., Zafarullah M. Involvement of H-Ras and reactive oxygen species in proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase-13 expression in human articular chondrocytes // Arch. Biochem. Biophys. 2011. Vol. 507, No. 2. P. 350–355.
5. Dalen S.C., Blom A.B., Sløetjes A.W. [et al.]. Interleukin-1 is not involved in synovial inflammation and cartilage destruction in collagenase-induced osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25, No. 3. P. 385–396.
6. Devesa L.A., Melo L., Yamato T.P. [et al.]. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25, No. 9. P. 452–456.
7. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. [et al.]. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use // Osteoarthritis Cartilage. 2015. Vol. 23, No. 8. P. 1233–1241.
8. Loeser R.F. The role of aging in the development of osteoarthritis // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2017. No. 128. P. 44–54.
9. Loeser R.F., Gandhi U., Long D.L. [et al.]. Aging and oxidative stress reduce the response of human articular chondrocytes to insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1 // Arthritis Rheumatol. 2014. Vol. 66, No. 8. P. 2201–2209.
10. Mobasheri A., Bay-Jensen A.C., van Spil W.E. [et al.]. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers) // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25, No. 2. P. 199–208.
11. Münzel T., Camici G.G., Maack C. [et al.]. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: Part 2 of a 3-part series // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70, No. 2. P. 212–229.
12. Pan T., Chen R., Wu D. [et al.]. Alpha-Mangostin suppresses interleukin-1 β -induced apoptosis in rat chondrocytes by inhibiting the NF- κ B signaling pathway and delays the progression of osteoarthritis in a rat model // Int. Immunopharmacol. 2017. No. 52. P. 156–162.
13. Steinberg J., Ritchie G.R.S., Roumeliotis T.I. [et al.]. Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, No. 1. P. 8935.
14. Vilá S. Inflammation in osteoarthritis // P. R. Health Sci. J. 2017. Vol. 36, No. 3. P. 123–129.
15. Yin W., Park J.I., Loeser R.F. Oxidative stress inhibits insulin-like growth factor-I induction of chondrocyte proteoglycan synthesis through differential regulation of phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt and MEK-ERK MAPK signaling pathways // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284, No. 46. P. 31972–31981.

Поступила в редакцию 19.10.2017.

MOLECULAR SUBTYPES OF OSTEOARTHRITIS

M.A. Kabalyk¹, S.V. Gnedenkov², T.S. Kovalenko¹, A.A. Sinenko¹, L.M. Moldovanova¹

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Institute of Chemistry of the FEB RAS (159 100-letiya Vladivostoka Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation)

Objective. The study objective is to evaluate the clinical and pathogenetic relationships of the inflammatory, oxidative and mixed molecular subtypes / endotypes of osteoarthritis.

Methods. 65 patients with osteoarthritis of knee joints were examined: 8 men and 57 women, average age – 66.7 years, duration of the disease from 1 to 18 years. For the purpose of molecular phenotyping, the concentrations of interleukin-1 β and oxidative-induced growth inhibitor-1 were determined in the blood serum and phenotypes of the osteoarthritis: inflammatory, oxidative and mixed were isolated.

Results. Inflammatory endotypes occurred in 9, oxidative – in 28 and mixed – in 28 cases. The pain level, measured from the visual analogue scale, was the lowest in individuals with an inflammatory molecular subtype of the osteoarthritis. The overall score for the WOMAC questionnaire was significantly higher in patients with a mixed endotypes of the disease. The concentration of cartilage-associated protein was significantly lower in patients with inflammatory and oxidative molecular subtypes of osteoarthritis. The level of the Fas-ligand was significantly lower in the inflammatory subtype, and the level of endothelin-1 was lower in the oxidative subtype of the disease. The growth factor/differentiation-5 concentration was significantly higher in the group with the inflammatory osteoarthritis phenotype.

Conclusions. The osteoarthritis is a heterogeneous disease; the variety of its manifestations depends on the molecular-transcriptome mechanisms and ways of responding to stress. Endotyping patients with osteoarthritis on molecular basis is justified from the clinical and pathogenetic point of view. Thus, the data obtained by us on the clinical and pathogenetic features of various molecular phenotypes of the osteoarthritis can form the basis of a personified approach in this disease.

Keywords: osteoarthritis, phenotype, inflammation, oxidative stress

УДК 616.1-06-036.22:613.84(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.45-50

Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции жителей Приморского края в зависимости от статуса курения и возраста (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ)

Д.Ю. Богданов, Е.А. Кондрашова, Н.В. Кулакова, Н.В. Шестакова, М.В. Мокшина, И.М. Мартыненко

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Во время многоцентрового эпидемиологического исследования были обследованы 2117 человек, проживавших в Приморском крае. Все пациенты заполнили стандартизированную анкету, проходили инструментальное обследование, а также сдавали венозную кровь для определения липидного спектра и других биохимических показателей, которые влияют на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Была выявлена прямая связь между весом и окружностью талии, уровнем триглицеридов по возрасту и статусу курения. Показатели систолического и диастолического артериального давления, уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В и глюкозы коррелировали с возрастом и не зависели от статуса курения. Индексы аполипопротеина А и мочевой кислоты были подвержены влиянию статуса курения и не зависели от возраста. Для других биохимических показателей зависимости от статуса курения и возраста не выявлено.

Ключевые слова: табакокурение, сердечно-сосудистый риск, липидный спектр, лабораторные показатели

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России и Европе погибает более 4 миллионов человек. В настоящее время в структуре заболеваемости и смертности населения России ССЗ занимают лидирующую позицию. Доказано, что самым эффективным методом борьбы с распространением этой патологии служат меры первичной профилактики. Под профилактикой ССЗ подразумевают скоординированную систему мер на популяционном или индивидуальном уровне, направленную на устранение или минимизацию последствий этих нозологий и связанной с ними инвалидности. Профилактика должна проводиться как на общем популяционном уровне путем пропаганды здорового образа жизни, так и на индивидуальном уровне, т.е. на субъектах с умеренным или высоким риском ССЗ или пациентах с диагностированными ССЗ [4, 12].

В странах Европы с начала 80-х годов XX века удалось добиться значительного снижения числа ССЗ благодаря эффективным профилактическим мероприятиям, в т.ч. законодательству об ограничении курения [15]. В Российской Федерации с 2000-х годов также начата активная компания по информированию населения об опасности употребления табачных изделий, принят ряд законодательных актов об ограничении курения в общественных местах. Несмотря на это, по результатам первого крупного многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в нашей стране продолжает регистрироваться высокая распространенность табакокурения [12].

Табакокурение рассматривается как один из главных модифицируемых факторов риска ССЗ, оставаясь важной медико-социальной проблемой. Механизм воздействия табачного дыма на организм человека

включает в себя несколько патофизиологических процессов: как прямое токсическое воздействие на эндотелиальные клетки (в т.ч. путем активации иммунных комплексов, и воздействия на ДНК гладкомышечных клеток сосудистой стенки), так и опосредованное действие – возбуждение симпатической нервной системы и изменение реологических свойств крови, что особенно важно для лиц, уже имеющих сердечно-сосудистое событие в анамнезе [3, 8]. По данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, существует отчетливая взаимосвязь распространенности некоторых факторов риска ССЗ в зависимости от статуса курения [3, 15]. В то же время при интерпретации данных крупных эпидемиологических исследований важное значение и особый интерес представляет разбор региональных особенностей распространенности отдельных факторов и значимости этих особенностей в системе оценки кардиоваскулярного риска. Особую важность такие исследования приобретают в свете современного вектора развития здравоохранения в направлении модели четыре-П-медицины: превентивная, предиктивная, персонифицированная, партнерская (с персонификацией подходов к оценке риска развития заболеваний и реализацией индивидуализированных программ коррекции) [5]. В свою очередь индивидуализация подходов к прогнозированию сердечно-сосудистого риска в клинической практике невозможна без изучения роли отдельных факторов риска, а также индивидуальных и региональных особенностей их влияний, учитывая природно-климатическое, национальное и другое разнообразие территорий России.

Цель исследования: проанализировать особенности распространения и потенциальные взаимосвязи табакокурения с другими факторами сердечно-сосудистого риска в популяции жителей Приморского края в различных возрастных группах.

Материал и методы

Данная работа выполнена на территории Приморского края в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2013–2015). Согласно концепции основного исследования [2, 13], путем систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша отобрано 2117 человек жителей Приморского края, мужчин и женщин, включая городское (1655 человек) и сельское (462 человека) население, в возрасте от 25 до 65 лет.

Все пациенты были разделены на три группы (табл.1): 1-я включала 1151 некурящего, 2-я – 463 активных курильщика, и 3-я – лиц, бросивших курить, или бывших курильщиков (503 человека). Каждая группа была разделена на четыре возрастные подгруппы: менее 35 лет (469 человек), 35–44 года (479 человек), 45–54 года (565 человек) и старше 55 лет (604 человека).

Использовался стандартный опросник, разработанный на основе адаптированных международных методик, который включал 12 модулей, в т.ч. модуль «курение» и модуль «состояния здоровья». Проводилось двукратное измерение артериального давления на лучевой артерии руки, свободно лежащей на столе, с интервалом между замерами не менее 2–3 мин. Измерение массы тела выполнено на медицинских напольных электронных весах марки ВЭМ-150-Масса-К (2012) с точностью до 100 г. Измерение окружности талии проводилось с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости, по самому тонкому месту туловища. Во всех случаях после 12 часов голодания забиралась венозная кровь. Плазму крови

получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900g в течение 20 мин при температуре +4°C. Биохимические показатели определяли на анализаторе AbbotArchitect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы AbbotDiagnostic (США) [4]. Линейка биохимических показателей включала в себя общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды, аполипопротеин В, аполипопротеин А, липопротеин (а), глюкозу, инсулин, мочевую кислоту, фибриноген, D-димер, С-реактивный белок и креатинин.

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 7.0. Полученные данные приведены в виде средних значений с указанием их стандартной ошибки ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий между группами вычисляли критерий Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод линейного корреляционного анализа, при котором прямую или обратную связь оценивали по коэффициенту корреляции (r). Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$. При сравнении региональных и общероссийских данных рассчитывался относительный риск, или отношение шансов, и 95% доверительный интервал. В качестве референсных использовались общероссийские данные.

Результаты исследования

Распространенность активного табакокурения среди населения Приморского края достигала 21,87%. Доля так называемых бывших курильщиков составила 23,76%. При этом число курильщиков уменьшалось с увеличением возраста и достоверно различалось между лицами до 35 и после 55 лет, а число бывших курильщиков в зависимости от возраста не показало

Таблица 1

Показатели антропометрии и инструментальных методов обследования

Группа	Возраст, лет	Кол-во наблюдений	Вес, кг	ОТ, см	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин
1	25–34	218	69,21±1,05	78,63±0,97	124,00±0,84	74,30±0,56	76,30±0,83
	35–44	252	74,04±1,03 ²	84,37±0,87 ²	128,40±0,95 ²	78,57±0,63 ²	77,02±0,79
	45–54	297	78,92±0,88 ²	90,41±0,86 ²	136,70±1,11 ²	80,89±0,63 ²	75,54±0,64
	55–65	384	80,04±1,62	94,79±1,20 ²	144,60±2,15 ²	84,13±1,18 ²	77,55±1,29
2	25–34	135	76,01±1,52 ¹	83,40±1,09 ¹	126,10±1,14	74,40±0,85	74,91±0,99
	35–44	118	79,90±1,64 ^{1,2}	89,47±1,26 ^{1,2}	132,20±1,99 ²	80,50±1,14 ²	76,50±1,09
	45–54	116	83,11±1,59 ^{1,2}	94,38±1,47 ^{1,2}	136,60±1,95	81,86±1,07	78,01±1,35
	55–65	94	82,21±0,83 ¹	96,03±0,72	146,00±1,12 ²	83,36±0,57	76,04±0,61
3	25–34	116	76,01±1,52 ^{1,2}	83,40±1,09 ¹	126,20±1,14	74,40±0,85	74,91±0,99
	35–44	109	79,90±1,65 ^{1,2}	89,47±1,26 ^{1,2}	132,10±1,99 ²	80,50±1,14 ²	76,50±1,09
	45–54	152	83,11±1,59 ^{1,2}	94,38±1,47 ^{1,2}	137,10±1,41 ²	83,02±0,96 ²	75,34±0,89
	55–65	126	85,35±1,52 ¹	98,60±1,18 ¹	145,20±1,87 ²	85,21±1,01 ²	73,10±0,96

Сокращения: ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

¹ Разница с некурящими (1-я группа) статистически значима.

² Разница с предыдущей возрастной подгруппой статистически значима.

Таблица 2

Показатели липидного спектра в зависимости от статуса курения и возраста

Группа	Возраст, лет	Кол-во наблюдений	ОХС, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛП(а), г/л	апоА, г/л	апоВ, г/л
1	25–34	218	4,95±0,06	3,01±0,05	1,49±0,02	0,97±0,04	14,51±1,26	1,73±0,03	0,72±0,01
	35–44	252	5,53±0,07 ²	3,49±0,06 ²	1,52±0,02	1,21±0,02	20,49±1,50 ²	1,78±0,03	0,82±0,01
	45–54	297	5,91±0,07 ²	3,82±0,06 ²	1,46±0,02	1,40±0,06	20,9±1,41	1,87±0,02	0,88±0,01
	55–65	384	5,99±0,07 ^{2,3}	3,84±0,06 ³	1,43±0,02	1,54±0,05 ³	24,34±1,38 ^{2,3}	1,93±0,02	0,90±0,01 ³
2	25–34	135	4,90±0,09	3,01±0,08	1,38±0,03	1,17±0,071	16,70±1,88	1,60±0,04 ¹	0,73±0,02
	35–44	118	5,42±0,10 ²	3,43±0,09 ²	1,38±0,03	1,53±0,151	20,85±2,2 ²	1,68±0,04 ¹	0,82±0,08
	45–54	116	5,84±0,11 ²	3,78±0,10 ²	1,39±0,03	1,56±0,10	18,43±2,20	1,73±0,05 ¹	0,88±0,02
	55–65	94	6,04±0,15 ^{2,3}	3,87±0,13 ^{2,3}	1,38±0,04	1,74±0,10 ^{2,3}	24,58±2,77 ^{2,3}	1,80±0,05 ¹	0,93±0,03 ³
3	25–34	116	5,09±0,11	3,23±0,10	1,43±0,03	1,12±0,061	17,72±2,03	1,63±0,04 ¹	0,76±0,02
	35–44	109	5,59±0,10 ²	3,57±0,09 ²	1,43±0,03	1,50±0,131	19,71±2,60	1,55±0,04 ¹	0,82±0,01
	45–54	152	5,84±0,10 ²	3,64±0,08 ²	1,42±0,03	1,56±0,12	20,58±2,03	1,79±0,03 ¹	0,86±0,02
	55–65	126	5,99±0,12 ^{2,3}	3,97±0,10 ²	1,33±0,03	1,59±0,07 ³	20,93±2,26	1,70±0,04 ¹	0,91±0,02 ³

Сокращения: ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛП(а) – липопротеин (а), апоА – антилипопротеин А, апоВ – антилипопротеин В.

¹Разница с некурящими (1-я группа) статистически значима.

²Разница с предыдущей возрастной подгруппой статистически значима.

³Разница подгруппы «55–65 лет» с подгруппой «25–34 года» в группе статистически значима.

какой-либо закономерности, меньше всего их было в возрасте 35–49 лет и больше всего – в возрасте 45–54 года.

Масса тела и окружность талии увеличивались с возрастом, а также были достоверно выше у активных и бывших курильщиков в возрастных подгруппах младше 35 лет, 35–44 и 45–54 года по сравнению с некурящими. В ряде случаев регистрировались статистически значимые различия между возрастными группами. В подгруппе старше 55 лет достоверных отличий по данному показателю между группами не выявлено. Систолическое и диастолическое артериальное давление увеличивалось с возрастом, но не зависело от статуса курения. В каждой из подгрупп величина этого показателя в возрасте до 35 лет была достоверно ниже, чем после 55 лет. Данные по частоте сердечных сокращений во всех возрастных подгруппах достоверно не различались и не были связаны со статусом курения (табл. 1).

Показатели общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и аполипопротеина В в сыворотке крови статистически значимо повышались в каждой последующей возрастной группе. При этом в возрастных подгруппах младше 35 лет и 35–44 года среди курильщиков и бросивших курение определены более высокие значения триглицеридов в сравнении с группой некурящих. В возрастных подгруппах 45–54 года и старше 55 лет во всех группах достоверных отличий в показателях триглицеридов не обнаружено. Уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и аполипопротеина В возрастали линейно и от статуса курения не зависели. Более высокий уровень аполипопротеина А зарегистрирован среди некурящих вне зависимости от возраста (табл. 2).

В сравнении с некурящими отмечен достоверно более высокий уровень мочевой кислоты у куривших и бросивших курить вне зависимости от возраста, тогда как у некурящих этот показатель с возрастом увеличивался и был достоверно выше в старших возрастных группах. Уровень глюкозы был достоверно выше во всех группах среди лиц старше 55 лет в сравнении с подгруппой младше 35 лет и не зависел от статуса курения. В показателях инсулина, фибриногена, D-димера и С-реактивного белка статистически значимых различий между группами в зависимости от статуса курения обнаружено не было, однако внутри групп наблюдались различия в зависимости от возраста: как у некурящих, так и у курильщиков в каждой последующей возрастной группе уровень С-реактивного белка повышался (табл. 3).

Обсуждение полученных данных

На территории Приморского края распространенность табакокурения оказалась несколько ниже общероссийского показателя, по данным ЭССЭ-РФ (27,7%), и была на уровне ряда регионов с относительно низкой распространенностью этой вредной привычки (Самарская область, Тюменская область, республика Алалия) [4]. Означенный показатель был ниже среднего по России и по сведениям Росстата за 2011 г. (25,7%) [9]. Сбор данных был стандартизирован на всех территориях, принимавших участие ЭССЭ-РФ, поэтому более низкая распространенность курения в регионе, вероятно, связана с территориальным и климатогеографическим расположением, однако данный факт требует дальнейшего изучения. Необходимо отметить также особенности методических подходов, которые

Таблица 3

Ряд биохимических показателей в зависимости от статуса курения и возраста

Группа	Возраст, лет	Кол-во наблюдений	Глюкоза, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	МК, мкмоль/л	D-димер, нг/мл	СРБ, мг/л	ФГ, г/л	Инсулин, мкЕД/мл
1	25–34	218	4,87±0,04	67,71±0,69	297,70±6,17	220,35±22,64	1,81±0,24	3,68±0,09	9,50±0,76
	35–44	252	5,26±0,11	68,63±1,76	301,83±6,41	194,81±8,56	2,81±0,29	3,88±0,09	9,36±0,45
	45–54	297	5,36±0,07	68,95±0,67	317,61±5,97	187,18±7,35	2,39±0,21	4,04±0,08	10,90±0,73
	55–65	384	5,29±0,10	69,51±0,92	331,51±5,35	220,82±9,11	4,25±0,43	4,34±0,07	11,80±0,69
2	25–34	135	4,91±0,05	70,55±0,92	348,96±8,81 ¹	190,59±24,37	1,90±0,22	3,57±0,10	9,05±0,63
	35–44	118	5,62±0,19	68,80±2,07	328,80±8,84 ¹	176,15±12,19	4,40±0,91	4,13±0,13	13,53±2,70
	45–54	116	5,62±0,16	68,54±1,04	339,10±9,07 ¹	172,60±8,97	4,09±0,80	4,35±0,12	13,00±2,47
	55–65	94	5,92±0,19	69,93±1,20	354,10±10,04 ¹	260,36±50,18	3,23±0,37	4,35±0,16	13,00±2,98
3	25–34	116	4,95±0,05	71,50±1,96	327,59±9,98 ¹	230,47±30,85	2,71±0,73	3,59±0,11	9,15±0,52
	35–44	109	5,30±0,16	70,93±1,10	341,74±9,64 ¹	164,84±11,02	2,07±0,56	3,07±0,19	11,74±1,70
	45–54	152	5,39±0,07	72,27±2,09	349,28±8,97 ¹	179,70±8,79	2,64±0,37	4,02±0,10	13,10±1,92
	55–65	126	6,19±0,21	76,83±1,41	395,56±10,50 ¹	238,17±29,52	3,87±0,64	4,38±0,12	12,10±0,89

Сокращения: МК – мочевая кислота, СРБ – С-реактивный белок, ФГ – фибриноген.

¹ Разница с некурящими (1-я группа) статистически значима.

могут вносить ограничения или затруднять сравнение результатов разных исследований: в ЭССЕ курильщиками считались только те респонденты, которые выкуривали хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросившие курить менее года назад. В то же время в других исследованиях к группе курильщиков нередко относили не только регулярно курящих в настоящее время, но и курящих эпизодически или куривших в прошлом (исследования GATS, PRACTE и др.). Мы проанализировали в сравнительном аспекте с некурящими не только группу нынешних курильщиков, но и группу лиц, так называемых бывших курильщиков, то есть куривших ранее, но прекративших это более года назад. В настоящее время имеются доказательства, что не только активное курение, но и курение в прошлом, и пассивное курение ассоциируются с ухудшением состояния функции эндотелия сосудов, некоторых биохимических показателей и механических свойств артерий [7]. В разных вариантах табакокурения ассоциировано с системной ангиопатией, ранним проявлением которой считается соединительнотканый дисметаболизм сосудистой стенки, и таким образом оно вносит вклад в увеличение уровня сердечно-сосудистого риска [6, 7]. Если к группе риска преждевременного повреждения сосудов отнести не только настоящих, но и бывших курильщиков, то доля лиц, находящихся в группе повышенного риска увеличится с 21,87% (отношение шансов на уровне 0,731, 95% доверительный интервал 0,560–0,814) до 45,63% (отношение шансов на уровне 2,191, 95% доверительный интервал 1,999–2,401), однако для того, чтобы сделать окончательные выводы, здесь необходим дополнительный анализ с использованием общероссийских данных.

Важную роль в процессе раннего сосудистого ремоделирования играют метаболические процессы,

так или иначе способствующие возникновению дисбаланса в системе матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в стенках сосудов [5, 6]. Целый ряд метаболических факторов вовлечен в каскад патогенеза нарушения свойств сосудов, начиная от эндотелиальной дисфункции и заканчивая необратимым увеличением жесткости крупных артерий [14]. В нашем исследовании фактор табакокурения достоверно был связан с показателями массы тела и окружности талии в более молодых возрастных подгруппах (до 55 лет), причем как у активных курильщиков ($r=0,48$), так и у куривших ранее ($r=0,44$). Как и в аналогичных работах [3, 15], установлено, что фактор табакокурения в разной степени связан с нарушением липидного обмена, в частности с уровнем триглицеридов у лиц до 45 лет ($r=0,52$) и с уровнем аполипопротеина А вне зависимости от возраста среди курящих и бросивших курить ($r=-0,64$).

Все больше доказательств накапливается в пользу влияния фактора гиперурикемии на увеличение сердечно-сосудистого риска. Бессимптомная гиперурикемия наряду с подагрой считается самостоятельным, клинически значимым фактором риска ССЗ [9, 10]. Среди некурящих жителей Приморского края уровень мочевой кислоты был ниже, чем в группах курящих и бросивших курить вне зависимости от возраста. Кроме того, изменение средних уровней урикемии у некурящих давало планомерное значимое их увеличение с возрастом, тогда как у курильщиков уровень мочевой кислоты с возрастом достоверно не менялся, отражая более высокие показатели по сравнению с некурящими, прежде всего в молодом и среднем возрасте (от 25 до 54 лет). У бывших курильщиков особенности концентрации данного метаболита также характеризовались некоторыми особенностями: в 25–34 года она достоверно превышала таковую у некурящих и была лишь

недостаточно ниже, чем у курильщиков, а в возрасте от 35 до 54 лет не отличалась от показателей активных курильщиков и была достоверно выше, чем у некурящих. Дополнительно обнаружена связь концентрации мочевой кислоты с уровнем артериального давления ($r=0,45$), абдоминальным ожирением ($r=0,53$) и табакокурением ($r=0,71$). Эти данные позволяют рассуждать об особенностях метаболического профиля населения Приморского края и, вероятно, рассматривать гиперурикемию в качестве дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска, связанного со статусом курения.

Вопросы ранней профилактики ССЗ занимают лидирующие позиции в современной превентивной кардиологии, как открывающие реальные перспективы сокращения веса наиболее распространенной причины смертности населения во всем мире. Все больше внимания уделяется методам персонализированного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний с учетом особенностей организма конкретного человека (этническая принадлежность, статус курения, в том числе в прошлом и т. д.) [1, 7, 15]. Известно, что возраст – немодифицируемый фактор риска ССЗ. С возрастом нарушается работа многих органов и систем, в том числе отмечается изменение метаболических процессов (увеличение массы тела, объема талии, повышение уровня глюкозы), а также наблюдается дисбаланс в некоторых показателях липопротеинового спектра, что нашло подтверждение в рамках исследования ЭССЭ-РФ и ряда его региональных сегментов [2, 11, 12]. Курение в свою очередь – один из самых важных модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Длительное табакокурение сопровождается развитием системного соединительнотканного дисметаболизма в различных артериальных бассейнах [7]. Полученные на основании настоящего исследования данные позволяют говорить о том, что помимо прямого токсического воздействия на эндотелиальные клетки артерий, активации симпатической нервной системы, нарушения баланса «металлопротеиназы–ингибиторы» и других эффектов [6, 7, 9, 14], необходимо учитывать возможные механизмы неблагоприятного влияния табакокурения на организм человека через дисметаболические процессы, в частности связанные с липидным обменом и обменом мочевой кислоты.

Заключение

Наиболее рациональным в настоящее время представляется персонализированный, прогностический и предиктивный подход к профилактике преждевременного старения и сердечно-сосудистого риска, основанный на деятельном участии в ней самого пациента. Такой подход требует максимально возможной модификации известных шкал оценки риска развития заболеваний и их исходов в направлении индивидуализации, что нашло отражение в современных исследованиях в России и в мире с формированием соответствующих концепций.

На основании анализа данных регионального сегмента всероссийского исследования ЭССЭ-РФ, распространенность табакокурения в Приморском крае ниже, чем в целом по стране, однако она остается значительной. Целесообразно в будущих исследованиях, программах индивидуальной диагностики и профилактики сердечно-сосудистого риска учитывать не только фактор активного курения, но и статус так называемого бывшего курильщика.

Табакокурение связано с нарушением метаболических процессов, в частности с изменением ряда показателей липидного обмена и уровня мочевой кислоты. При этом особенности продемонстрированы как в группе активных курильщиков, так и у прекративших курение более года назад. С целью индивидуализации подходов к профилактике может иметь значение мониторинг показателей триглицеридов, аполипопротеина А и мочевой кислоты, как у активных, так и у бывших курильщиков, в связи с возможным участием данного фактора в формировании неблагоприятного метаболического фенотипа. Исключительно важной остается потребность в реализации программ первичной профилактики, направленных на пропаганду здорового образа жизни, отказ от курения и других вредных привычек, как на общепопуляционном, так и на индивидуальном уровнях.

Литература / References

1. Андреевская Е.М., Максименко О.К., Полуянова Н.В. [и др.]. Первичная профилактика артериальной гипертензии у женщин на основе персонализированной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2012. № 1. С. 54–59.
Andreyevskaya E.M., Maximenko O.K., Poluyanova N.V. [et al.]. The primary prophylactics of arterial hypertension in women under the personalized control for cardio-vascular complication risks // Kremlin medicine. Clinical Herald. 2012. No. 1. P. 54–59.
2. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А. [и др.]. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЭ-РФ // Профилактическая медицина. 2014. Т. 17, № 5. С. 42–52.
Balanova Yu. A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A. [et al.]. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study // Profilacticheskaya meditsina. 2014. Vol. 17, No. 5. P. 42–52.
3. Богданов Д.Ю., Невзорова В.А., Мокшина М.В., Кулакова Н.В. Состояние сердечно-сосудистого риска в зависимости от статуса курения в популяции жителей Приморского края (по результатам исследования ЭССЭ-РФ) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т.16. № S1. С. 6а.
Bogdanov D.Yu., Nevzorova V.A., Mokshina M.V., Kulakova N.V. The state of cardiovascular risk, depending on the status of smoking in the population of Primorsky Krai (according to the results of the ESSE-RF study) // Cardiovascular therapy and prevention. 2017. Vol. 16, No. S1. P. 6a.
4. Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. [и др.]. Научно-организационный комитет проекта ЭССА-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // Профилактическая медицина. 2013. Т. 16, № 6. С. 25–34.
Boitsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., Shalnova S.A., Konradi A.O. and al. The Scientific and Organizational Committee

- of the ESSA-RF Project. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. // *Profilacticheskaya meditsina*. 2013. Vol. 16, No. 6. P. 25–34.
5. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Богданов Д.Ю. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. Т. 16, № 4. С. 93–99.
Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Bogdanov D.Yu. Evaluation of cardiovascular risk, depending on ethnicity and target organ damage // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017. Vol. 16, No. 4. P. 93–99.
 6. Захарчук Н.В., Невзорова В.А., Черток В.М. [и др.]. Влияние хронического табакокурения на церебральную гемодинамику // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 2. С. 124–129.
Zakharchuk N.V., Nevzorova V.A., Chertok V.M. [et al.]. Effects of chronic tobacco smoking on the cerebral blood flow // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017. Vol. 117, No. 2. P. 124–129.
 7. Захарчук Н.В., Черток В.М., Невзорова В.А. [и др.]. Влияние хронического табакокурения на распределение тахикининовых рецепторов в пияльных артериях крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017. Т. 163, № 3. С. 290–293.
Zakharchuk N.V., Chertok V.M., Nevzorova V.A. [et al.]. Effects of chronic tobacco smoking on the distribution of tachykinin receptors in rat pial arteries // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 163, No. 3. P. 313–316.
 8. Зубаирова Л.Д., Зубаиров Д.М. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Казанский медицинский журнал*. 2006. Т. 87, № 5. С. 369–374.
Zubairova L.D., Zubairov D.M. Smoking as a risk factor for cardiovascular diseases // *Kazan Medical Journal*. 2006. Vol. 87, No. 5. P. 369–374.
 9. Куницкая Н.А., Андрианова М.А., Джалалова И.Л. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания (обзор) // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2012. № 2. С. 33–38.
Kunitskaya N.A., Andrianova M.A., Dzhahalalova I.L. Hyperuricemia and cardiovascular diseases (review) // *Bulletin of St. Petersburg University. Series 11. Medicine*. 2012. No. 2. P. 33–38.
 10. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г., Донской А.С. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый континуум // *Клиническая медицина*. 2013. Т. 91, № 1. С. 11–15.
Larina V.N., Bart B.Ya., Larin V.G., Donskoy A.S. Hyperuricemia and cardiovascular continuum // *Clinical medicine*. 2013. Vol. 91, No. 1. P. 11–15.
 11. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. [и др.]. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Профилактическая медицина*. 2016. Т. 19, № 1. С. 15–23.
Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. [et al.]. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study) // *Profilacticheskaya meditsina*. 2016. T. 19, No. 1. P. 15–23.
 12. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. [и др.]. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13, № 6. С. 4–11.
Muromtseva G.A., Koncevaya A.V., Konstantinov V.V. [et al.]. The prevalence of noninfectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014. Vol. 13, No. 6. P. 4–11.
 13. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // *Профилактическая медицина*. 2013. № 6. С. 25–34.
The Scientific and Organizing Committee of the project of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study // *Profilacticheskaya meditsina*. 2013. No. 6. P. 25–34.
 14. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Голотина О.В., Шекунова О.И. Сердечно-сосудистая дисфункция при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца (функционально-метаболические параллели). Владивосток: Дальнаука, 2015. 160 с.
Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Golotina O.V., Shekunova O.I. Cardiovascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease (functional metabolic parallels). Vladivostok: Dalnauka, 2015. 160 p.
 15. Плехова Н.Г., Невзорова В.А., Родионова Л.В. [и др.]. Возможности индивидуализации оценки атерогенности липопротеинового спектра крови // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 4. С. 98.
Plekhnova N.G., Nevzorova V.A., Rodionova L.V. [et al.]. Possibilities of individualization of the assessment of atherogenicity of the lipoprotein spectrum of the blood // *Modern problems of science and education*. 2016. No. 4. P. 98.

Поступила в редакцию 13.11.2017.

RISK FACTORS' CHARACTERISTICS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE POPULATION OF PRIMORSK REGION RESIDENTS DEPENDING ON THE STATUS OF SMOKING AND AGE (ACCORDING TO THE DATA OF THE EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ESSE-RF)

D.Yu. Bogdanov, E.A. Kondrashova, N.V. Kulakova, N.V. Shestakova, M.V. Mokshina, I.M. Martynenko
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective. To reveal the peculiarities of distribution and potential interrelations of tobacco smoking with other cardiovascular risk's factors in the population of Primorsky Krai in different age groups.

Methods. 2117 people, living in the Primorsky Territory, were examined during a multicentre epidemiological study. All patients completed the questionnaire, conducted an instrumental examination, and venous blood sampling was performed to determine the lipid spectrum and other major biochemical parameters that affect cardiovascular risk.

Results. There was a direct relationship between the weight and circumference of the waist, the level of triglycerides on age and smoking status revealed in the course of the study. The indices of systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, low-density lipoprotein, apolipoprotein B, glucose values were correlated with age and did not depend on smoking status. The indices of apolipoprotein A and uric acid were influenced by the status of smoking and did not depend on age. In other biochemical indicators, the dependence on smoking status and age was not revealed.

Conclusions. Currently being considered personalized prognostic and predictive approach to the prevention of premature aging and cardiovascular risk, based on the active participation of the patient. Tobacco Smoking is associated with impaired metabolic processes, in particular a change in the number of lipid metabolism and uric acid. With the aim of individualization of prevention approaches can have the value of monitoring indicators triglycerides, apolipoproteins, uric acid, in connection with a possible participation of this factor in the formation of adverse metabolic phenotype. Exceptionally important is the need for the implementation of primary prevention programs aimed at promoting a healthy lifestyle, quitting Smoking and other addictions as the general population and individual levels.

Keywords: tobacco smoking, cardiovascular risk, lipid spectrum, laboratory indicators

УДК 616.24-002-06:616.98:578.28HIV

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.51-53

Характеристика контингентов больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории с высокой заболеваемостью туберкулезом

Л.Н. Мотанова¹, М.С. Грабовская², И.В. Фольц³, Ю.М. Скоробач³

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² 1477 Военно-морской клинический госпиталь (690005, г. Владивосток, ул. Ивановская, 4),

³ Приморский краевой противотуберкулезный диспансер (690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, 2)

На основании эпидемиологического мониторинга за 2008–2016 гг. дана характеристика контингентов больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Приморского края. Используются формы федерального статистического наблюдения. Установлен высокий уровень заболеваемости и распространенности ко-инфекции, свидетельствующий о напряженности эпидемической ситуации. Доказанное лидирующее место парентерального пути ВИЧ-инфицирования определяет значительное количество потребителей психоактивных веществ в контингентах больных ко-инфекцией, приводящее к социальной дезадаптации пациентов. Сложившаяся ситуация требует совместных скоординированных усилий фтизиатров, инфекционистов, специалистов СПИД-центра по предупреждению развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ко-инфекция, эпидемиология, Приморский край

Туберкулез (ТБ) и ВИЧ-инфекция относятся к числу социально значимых инфекционных заболеваний, связанных между собой эпидемиологически, патогенетически и клинически. В современной литературе нашли отражение данные об ухудшении эпидемической ситуации по ТБ в мире из-за стремительного нарастания пандемии ВИЧ-инфекции [3, 5, 6]. В то же время отсутствуют исследования по особенностям эпидемиологической характеристики ко-инфекции «ТБ плюс ВИЧ» на территориях с высокой заболеваемостью ТБ. Приморский край занимает лидирующее место в Дальневосточном федеральном округе России по числу случаев ТБ и ВИЧ-инфекции, соответственно – и лидирующее место по их сочетанию [1, 4].

Материал и методы

Проанализированы данные эпидемиологического мониторинга ПКПД с 2008 по 2016 г., который проводился согласно приказу МЗ РФ № 193 от 13.07.1997 г. Используются данные следующих форм федерального статистического наблюдения: форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», учетная форма № 263/у-ТВ: «Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией».

Также анализировались базы данных, сформированные на основе формы № 263/у-ТВ, и программный комплекс, обеспечивающий сбор и обработку данных по вопросам выявления ТБ у ВИЧ-инфицированных.

Изучались заболеваемость и распространенность ТБ, заболеваемость и распространенность ТБ и ВИЧ-инфекции; доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных ТБ, доля ВИЧ-инфицированных

в контингентах больных ТБ, доля больных ВИЧ/ТБ от числа умерших от ТБ и доля больных ВИЧ/ТБ от числа умерших от других причин,

Результаты исследования

Заболеваемость ТБ в Приморском крае с 2008 по 2016 г., т.е. в течение 8 лет, хотя и снижалась, но оставалась достаточно большой, превышая показатели по стране в целом в 2,4 раза (рис. 1). Заболеваемость ко-инфекцией колебалась от 8,1 до 13,8 на 100 тыс. населения и имела тенденцию к незначительному снижению. В 2008 по 2010 г. она постоянно росла, и только в 2011 г. здесь отмечено незначительное снижение показателей, тем не менее превышавших заболеваемость ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в России (рис. 2). Чаще заболевали мужчины, доля которых превосходила долю женщин в 2,1 раза. Возрастной контингент впервые заболевших ко-инфекцией характеризовался преобладанием лиц трудоспособного возраста – 21–50 лет, среди которых пациенты репродуктивного возраста составили 70%. Отмечена прогностически неблагоприятная тенденция выявления случаев ко-инфекции у лиц 18–20 лет.

В структуре заболеваемости ТБ у ВИЧ-инфицированных преобладали инфильтративные формы (47,7%), на втором месте оказался диссеминированный ТБ легких (23,8%), на третьем – очаговая форма заболевания (11,5%). На прочие формы пришлось 11,8% заболеваемости: экссудативный плеврит – 4,7%, фиброзно-кавернозный ТБ – 3,1%, казеозная пневмония – 0,8% и внелегочный ТБ – 3,2%. Следует подчеркнуть, что заболеваемость фиброзно-кавернозным ТБ среди впервые выявленных больных значительно превышала «норматив», что свидетельствовало о неблагоприятной эпидемической ситуации по ко-инфекции в Приморском крае. У каждого третьего пациента (31,4 %) туберкулезный процесс находился в фазе распада. Наименьшая доля деструктивного ТБ при ко-инфекции

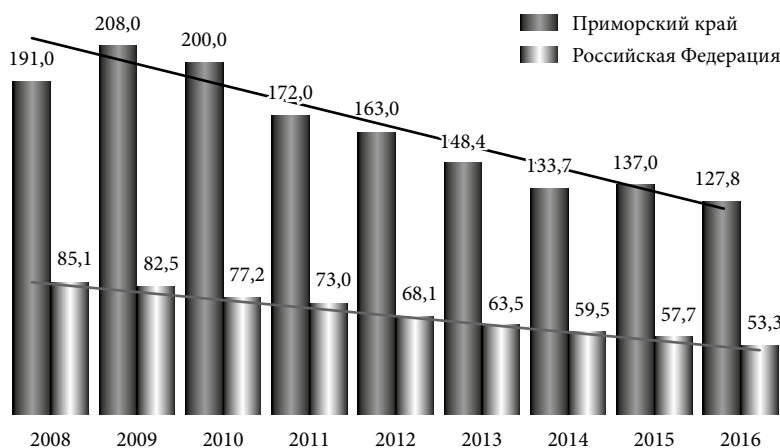


Рис. 1. Заболеваемость ТБ на 100 тыс. населения в 2008–2016 гг.

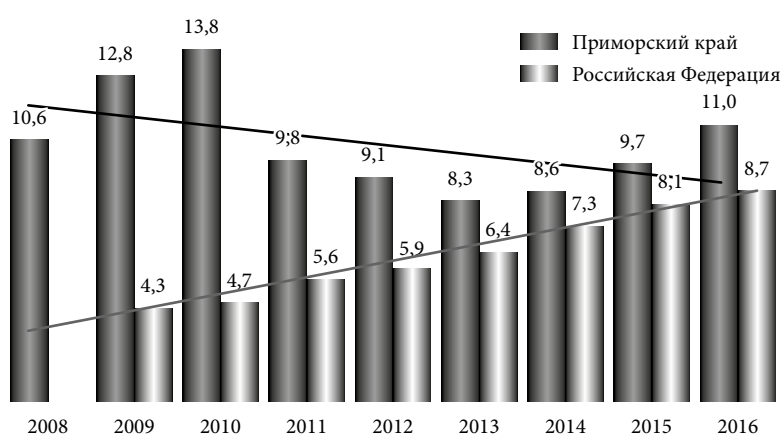


Рис. 2. Заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс. населения в 2008–2016 гг.

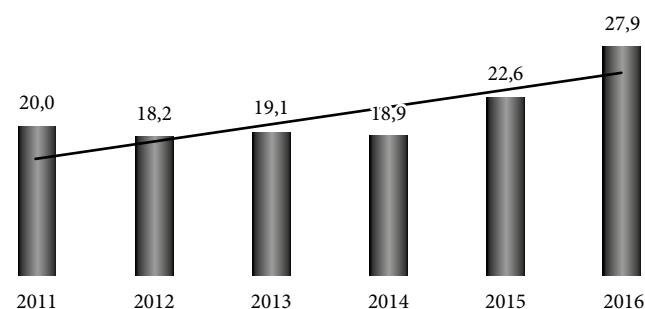


Рис. 3. Распространенность ко-инфекции в Приморском крае на 100 тыс. населения в 2011–2016 гг.

(26,6%) зарегистрирована в 2011 г., наибольшая (38,8%) – в 2008 г. Бактериовыделение в среднем диагностировалось у 60,9% пациентов: наименьшее число бактериовыделителей (53,6%) отмечено в 2010 г., а к 2016 г. этот показатель увеличился в 1,3 раза (67,2%).

Более чем у половины пациентов первично возникла ВИЧ-инфекция, и причиной развития ТБ становился обусловленный ею иммунодефицит. Только в 5,1% случаев ВИЧ-инфекция присоединилась к активному туберкулезному процессу. Довольно часто (36,5% случаев) обе инфекции регистрировались в течение одного года. Чаще ВИЧ-инфицирование происходило парентерально, что определяло значительное количество потребителей психоактивных веществ в контингенте страдавших ко-инфекцией. Вторым по частоте стал половой путь заражения. У каждого

пятого пациента причину заражения ВИЧ-инфекцией установить не удалось. В данной статье анализируется заболеваемость взрослых, однако в Приморском крае отмечены и случаи вертикального заражения, которые определяют неблагоприятный прогноз развития ко-инфекции в регионе. Чаще всего ТБ возникал на 4-й стадии ВИЧ-инфекции, когда продолжается репликация вируса, приводящая к гибели Т-хелперов и развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) заболеваний, инфекционных и/или онкологических.

Среди больных ко-инфекцией преобладали неработающие лица, инвалиды и пенсионеры. Подобная тенденция регистрировалась на протяжении всего анализируемого периода, начиная с 2012 г., когда доля данной социальной группы составила 74,7%, и заканчивая 2016 г., когда этот показатель достиг 88,9%. Доля работающих пациентов была весьма существенной и составила в 2008 г. 17%, увеличившись к 2012 г. до 14,5%. В 2015 г. этот показатель снизился до 6,4%, а в 2016 г. достиг 11,1%. Следует подчеркнуть значительное снижение среди заболевших доли служащих ГУФСИН, которая в 2008 г. составила 10,8%, а к 2015 г. снизилась до 2,8%. В 2016 г. случаев заболевания ко-инфекцией среди служащих ГУФСИН не отмечено.

Распространенность ко-инфекции в крае изучалась с 2011 г., и к 2016 г. она выросла в 1,4 раза (рис. 3). Смертность учитывалась с 2010 г., когда каждый десятый больной с ко-инфекцией умирал от ТБ. К 2016 г. этот показатель уменьшился в 1,5 раза. Доля ко-инфицированных, умиравших от других причин, была выше и, снизившись в 2015 г., в к концу срока наблюдения снова выросла, приблизившись к показателям 2010 г. (рис. 4).

Обсуждение полученных данных

Заболеваемость ТБ в Приморском крае за последние 8 лет имеет тенденцию к снижению, но остается на высоких цифрах, превосходя таковую по России. Аналогичная тенденция прослеживается и в эпидемиологии ко-инфекции. Несмотря на снижение показателей, в 2008–2016 гг. заболеваемость сочетанной инфекцией, как и заболеваемость ТБ в крае превышает данные по стране в целом. Прогностически неблагоприятным можно назвать увеличение распространенности ко-инфекции. Подобная тенденция отмечается и в РФ [2].

Возрастно-половая структура заболеваемости неблагоприятна и характеризуется преобладанием мужчин, лиц трудоспособного и репродуктивного возраста, а также тенденцией к выявлению случаев ко-инфекции у лиц 18–20 лет. В клинической структуре заболеваемости ТБ у ВИЧ-инфицированных чаще отмечены инфильтративная и диссеминированная формы, а также

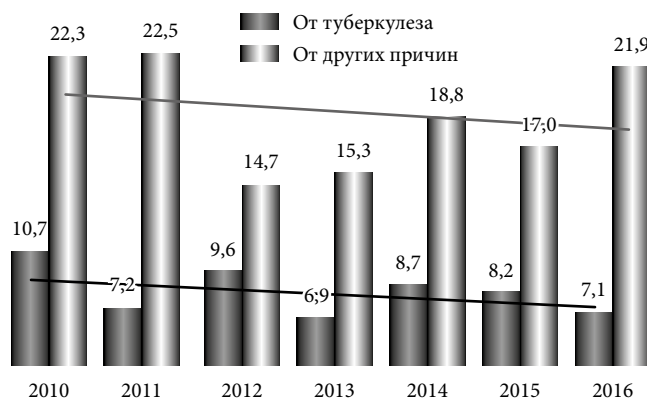


Рис. 4. Доля больных с сочетанием ВИЧ и туберкулеза, умерших в Приморском крае в 2010–2016 гг., %.

значительное число случаев фиброзно-кавернозного ТБ, что свидетельствует о напряженной эпидемической ситуации по ко-инфекции в крае. Данный вывод подтверждается солидной долей процессов с распадом легочной ткани и выделением микобактерий. Доказана, важная роль в развитии ТБ у данного контингента иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Учитывая высокую инфицированность населения Приморья микобактериями туберкулеза, снижение уровня клеточного иммунитета, связанное с развитием ВИЧ-инфекции, приводит к активации латентной эндогенной инфекции и развитию вторичных форм ТБ.

Парентеральный путь ВИЧ-инфицирования определяет большое количество потребителей психоактивных веществ среди больных ко-инфекцией, что приводит к социальной дезадаптации и создает серьезные трудности для длительной терапии заболевания. Неблагоприятный прогноз ко-инфекции в регионе подтверждается выявлением случаев вертикального пути заражения. Доказанное преобладание 4-й стадии ВИЧ-инфекции, на которой, кроме ТБ, возникают и другие вторичные (оппортунистические) заболевания, усугубляет трудности терапии и обуславливает неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья пациентов.

Заключение

В Приморском крае эпидемическая ситуация по ко-инфекции «ВИЧ и ТБ» остается напряженной. Сохраняется высокий уровень заболеваемости, определяются тенденции к преобладанию лиц трудоспособного и репродуктивного возрастов, а также выявлению случаев ко-инфекции у лиц 18–20 лет. Клиническая структура заболеваемости ТБ у ВИЧ-инфицированных характеризуется высокой долей фиброзно-кавернозных поражений, значительной частотой процессов с распадом легочной ткани и выделением микобактерий, что подтверждает справедливость положения о напряженной эпидемической ситуации по этой ко-инфекции в крае. О неблагоприятном прогнозе эпидемической ситуации свидетельствует также увеличение распространенности ко-инфекции в регионе, начиная с 2011 г. Лидирующие позиции парентерального пути ВИЧ-инфицирования определяет большое количество потребителей психоактивных веществ в контингентах больных ко-инфекцией,

приводит к социальной дезадаптации пациентов и затрудняет комплексную терапию заболевания. Сложившаяся ситуация требует совместных скоординированных усилий фтизиатров, инфекционистов и специалистов СПИД-центра по предупреждению развития ТБ у ВИЧ-инфицированных.

Литература / References

1. Мотанова Л.Н., Середя В.Г., Безуглая С.Ю. Эпидемиологические показатели туберкулеза в Приморском крае в 2003–2013 гг. // Туберкулез – глобальная катастрофа человечества: мат. I Международной заочной научно-практ. конф. Ростов-на-Дону, 2014. С. 241–245.
Motanova L.N., Sereda V.G., Bezuglaya S.Yu. Epidemiological indicators of tuberculosis in Primorsky Krai in 2003–2013 gg // Tuberculosis – global catastrophe of humanity: materials of I International Correspondence Scientific-Practical Conference. Rostov-na-Donu, 2014. P. 241–245.
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 3. С. 13–19.
Nechaeva O.B. Tuberculosis epidemic situation among HIV positive people in the Russian Federation // Tuberculosis and Lung Diseases. 2017. Vol. 95, No. 3. P. 13–19.
3. Организация фтизиатрической помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей / Покровский В.В., Фролова О.П., Кравченко А.В. [и др.]. М., 2002. 39 с.
Organizatsiya ftiziatricheskoy pomoshchi bol'nym VICH-infekciy: posobie dlya vrachej / Pokrovskij V.V., Frolova O.P., Kravchenko A.V. [et al.]. Moscow, 2002. 39 p.
4. Сотниченко С. А., Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. Современные аспекты ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом. Владивосток: Дальприбор, 2008. 90 с.
Sotnichenko S. A., Sklyar L.F., Markelova E.V. Sovremennye aspekty VICH-infekcii, associirovannoy s tuberkulezom. Vladivostok: Dalpribor, 2008. 90 p.
5. Aliyu M.H., Salihu H.M. Tuberculosis and HIV coinfection – a symbiotic relationship // European Journal of Medicine. 2004. Vol. 115. P. 685–697.
6. Mazhak K.D., Ivanov G.A. Role of hereditary predisposing factors in development of tuberculosis // Europ. Resp. Journ. 2004. Vol. 24, Suppl. 48. P. 196.

Поступила в редакцию 15.11.2017.

CHARACTERISTICS OF CONTINGENT PATIENTS WITH A COMBINATION OF TUBERCULOSIS AND HIV-INFECTION IN AREAS WITH HIGH INCIDENCE OF TUBERCULOSIS

L.N. Motanova¹, M.S. Grabovskaya², I.V. Folts³, Yu.M. Skorobach³

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² 1477 Naval Clinical Hospital (4 Ivanovskaya St. Vladivostok 690005 Russian Federation), ³ Primorsky Regional Antituberculosis Dispensary (2 Pyatnadsataya St. Vladivostok 690041 Russian Federation)

Objective. Based on epidemiological monitoring for 2008–2016 the characteristics of contingents of patients with a combination of tuberculosis and HIV infection in the territory of Primorsky territory are given.

Methods. The forms of federal statistical survey were used.

Results. A high incidence and prevalence of co-infection has been established, indicating a tense epidemic situation. The proven leading position of the parenteral route of HIV-infection is determined by a significant number of consumers of psychoactive substances in contingent patients with co-infection leading to social misadaptation of patients.

Conclusions. The current situation calls for joint coordinated efforts of phthisiatrists, infectious disease specialists of the AIDS Center to prevent the development of tuberculosis in HIV-infected patients.

Keywords: co-infection, epidemiology, Primorsky territory

УДК 616.132-054:613.84

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.54-59

Анализ механических свойств аорты в зависимости от статуса курения у лиц европейской и корейской этнической принадлежности

Т.А. Бродская, Н.И. Репина, Н.М. Кондрашова, О.П. Моднова, С.В. Юрлова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе и России. Учет этнической принадлежности рассматривается как один из эффективных способов индивидуализации подходов прогнозирования кардиоваскулярного риска. Цель исследования – оценка жесткости сосудов у лиц разной этнической принадлежности в зависимости от факторов риска, в частности табакокурения. Обследовано 145 пациентов в возрасте от 22 до 49 лет, постоянно проживающих на территории Приморского края и Сахалинской области. Всем пациентам выполнена оценка механических свойств аорты методом неинвазивной артериографии. Установлены достоверные этнические различия жесткости аорты у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности, связанные и несвязанные со статусом курения. Наиболее значимыми оказались различия антропометрических показателей и показателей артериальной ригидности. Описаны более выраженные изменения механических свойств аорты в группе курильщиков-славян по сравнению с корейцами. При разработке новых и пересмотре имеющихся шкал прогнозирования индивидуального кардиоваскулярного риска необходимо рекомендовать учет не только отдельных факторов риска, но и индивидуальных особенностей, связанных с этнической принадлежностью пациента.

Ключевые слова: жесткость аорты, скорость распространения пульсовой волны, этнические различия, кардиоваскулярный риск

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе России, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии. Индивидуализация подходов к прогнозированию кардиоваскулярного риска приобретает особую актуальность и новые черты в современной медицине [7]. Существует мнение, что стандартные шкалы здесь не обеспечивают в полной мере персонализированного подхода, поскольку реализация факторов риска очень индивидуальна и зависит от целого ряда обстоятельств, в том числе от генетических особенностей, интенсивности и длительности их воздействия, и др. [3, 4]. Учет этнической принадлежности рассматривается как один из эффективных способов индивидуализации подходов к прогнозированию кардиоваскулярного риска. Получены данные об особенностях развития кардиоваскулярного континуума в зависимости от факторов риска у темнокожих и белых, менее исследованной можно назвать область различий реализации этих факторов между азиатами и европейцами [3, 8, 12, 15]. С учетом богатого национального разнообразия, характерного для России, особое значение приобретают исследования, направленные на изучение подходов к стратификации этого риска в различных популяциях, учитывающих этническую принадлежность.

В качестве наиболее информативных в клинической практике сегодня эксперты рекомендуют использовать интегральные показатели кардиоваскулярного

риска, отражающие реализованное воздействие неблагоприятных факторов на организм в течение жизни, – в частности, кальцификацию коронарных артерий, увеличение жесткости магистральных сосудов, аугментацию центрального аортального давления, изменения лодыжечно-плечевого индекса, утолщение комплекса «интима-медиа» сонных артерий [4]. В отечественных литературных источниках встречаются только отдельные сведения, касающиеся этнических различий ремоделирования сердечно-сосудистой системы [1, 3, 4].

Целью нашего исследования стала оценка жесткости аорты у лиц молодого возраста европейской (славянской) и южно-азиатской (корейской) этнической принадлежности в зависимости от отдельных факторов кардиоваскулярного риска, в частности табакокурения и особенностей питания.

Материал и методы

В исследование включено 145 человек в возрасте от 22 до 49 лет, 76 женщин и 69 мужчин, постоянно проживавших на территории Приморского края и Сахалинской области. Из них 83 человека (1-я группа) было европейской (славянской) и 62 (2-я группа) – южно-азиатской (корейской) этнической принадлежности, мигранты 2–3-го поколений. Группы обследуемых были разделены на подгруппы: А – некурящие и Б – курящие (1А – 45 человек, 1Б – 38 человек, 2А – 31 человек, 2Б – 31 человек). Работа выполнена с использованием данных Дальневосточного регионального сегмента многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2014–2017). В настоящую часть

Репина Нина Ивановна – аспирант Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ; e-mail: doc.ninaivanova@mail.ru

исследования включены пациенты без артериальной гипертензии. Критерии исключения: возраст более 50 лет, артериальная гипертензия, постоянные нарушения сердечного ритма или иные хронические заболевания, а также неспособность понять цели и задачи исследования, отказ от участия. Обязательным условием было информированное согласие пациента. Протокол обследования включал антропометрию (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии), общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.

Всем пациентам выполнена оценка механических свойств (жесткости) аорты методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа TensioClinic TL1 (TensioMed, Венгрия). Осуществлен анализ скорости распространения пульсовой волны в аорте (СПВА), индекса аугментации, величины систолического, диастолического, центрального и пульсового артериального давления. Анализировали форму пульсовой волны, ее амплитуду, время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте. Определяли соотношение систолического и диастолического индексов площади коронарной перфузии (ИПС/ИПД).

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 7.0. Полученные данные приведены в виде средних значений и их стандартных ошибок ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий между группами применяли критерий Стьюдента. Связи между отдельными показателями оценены методом корреляционного анализа. Статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Славяне по росту были достоверно выше лиц корейской этнической принадлежности, как в подгруппах курящих, так и некурящих, при этом курящие славяне оказались достоверно выше некурящих, а среди лиц корейской этнической принадлежности таких различий не наблюдалось. Показатели веса у славян были значимо выше, как в подгруппе курящих, так и некурящих. При этом курящие славяне имели достоверно больший вес, чем некурящие, чего не наблюдалось среди корейцев. В то же время значения индекса массы тела и окружности талии не показали достоверных различий между некурящими представителями славянской и корейской этнической принадлежности, а среди курящих здесь выявлены значимые различия. Также не было достоверных различий по индексу массы тела и окружности талии между курящими и некурящими обеих этнических

групп, определялась только тенденция к их увеличению в подгруппах курящих (табл. 1).

По данным неинвазивной артериографии среднее значение СПВА оказалась достоверно выше у курящих представителей славянского этноса по сравнению с некурящими. Среди корейцев подобной разницы не

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов европейской и южно-азиатской этнической принадлежности

Показатель ¹	Группы и подгруппы			
	1А	1Б	2А	2Б
Возраст, лет	35,8±1,8	35,7±1,6	36,3±2,4	38,2±2,4
Рост, см	169,8±1,7	178,9±2,3 ²	163,2±2,1 ³	170,3±3,1 ³
Вес, кг	71,0±3,6	83,1±3,0 ²	59,6±3,4 ³	65,9±2,6 ³
ИМТ, кг/м ²	24,6±1,1	26,0±0,9	22,4±1,2	22,9±0,9 ³
ОТ, см	81,0±3,6	89,1±2,9	75,3±3,2	79,1±2,5 ³
САД, мм рт. ст.	115,9±2,2	124,4±2,3 ²	119,8±4,0	115,2±3,6 ³
ДАД, мм рт. ст.	73,6±1,7	77,9±1,7	75,6±2,0	69,2±3,0 ³
ПАД, мм рт. ст.	42,3±1,4	46,7±1,5 ²	44,2±2,5	46,0±2,1
ЧСС, уд./мин	72,5±2,6	69,8±2,9	68,8±2,3	69,1±3,1
Стаж курения, лет	–	16,9±2,2	–	16,5±2,4
Сигарет в день	–	5,9±1,7	–	10,4±2,6
ИК, пачка/лет	–	5,0±2,0	–	8,6±2,5

¹ ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИК – индекс курения.

² Разница с подгруппой некурящих статистически значима.

³ Разница с европейцами статистически значима.

Таблица 2

Показатели неинвазивной артериографии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности в зависимости от статуса курения

Показатель ¹	Группы и подгруппы			
	1А	1Б	2А	2Б
СПВА, м/с	7,0±0,2	8,3±0,42	7,0±0,5	7,3±0,4
ИА, %	–44,9±3,1	–49,6±3,9	–23,8±6,2 ³	–27,8±8,5 ³
ИПС, %	44,4±1,8	43,0±1,8	42,6±1,0	45,9±3,2
ИПД, %	55,6±1,8	57,0±1,8	57,4±1,0	54,1±3,2
ИПС/ИПД	0,813±0,059	0,762±0,057	0,746±0,032	0,846±0,166
ИПИ, ед.	389,2±4,0	406,3±13,1	409,0±4,4 ³	410,4±9,1
САД, мм рт. ст.	115,9±2,2	124,4±2,3 ²	119,8±4,0	115,2±3,6 ³
ЦАД, мм рт. ст.	106,0±2,0	114,4±2,3 ²	114,1±4,0	108,1±3,4
АмД, мм рт. ст.	–9,8±0,7	–11,4±0,9	–5,7±1,4 ³	–7,1±2,1
ИС, ед.	91,6±0,6	91,0±0,7	95,6±1,2 ³	94,0±1,7

¹ СПВА – скорость распространения пульсовой волны в аорте, ИА – индекс аугментации, ИПС – индекс (коронарной) перфузии систолический, ИПД – индекс (коронарной) перфузии диастолический, ИПИ – индекс периода изгнания, САД – систолическое артериальное давление, ЦАД – центральное артериальное давление, АмД – амплификационное давление, ИС – индекс соответствия (ЦАД и САД).

² Разница с подгруппой некурящих статистически значима.

³ Разница с европейцами статистически значима.

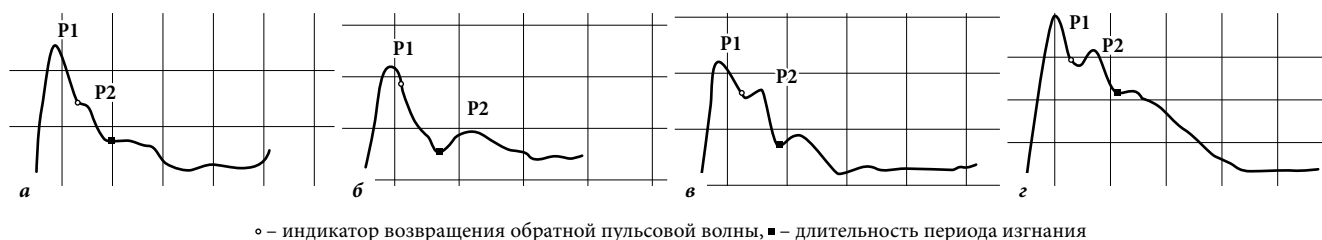


Рис. Типичные формы пульсовой волны в аорте (метод непрямого ангиографии):

а – некурящий славянин, *б* – курящий славянин, *в* – некурящий кореец, *г* – курящий кореец; по оси *X* – время, шаг 200 мс, по оси *Y* – амплитуда пульсовой волны, шаг 40 мм рт. ст. P1 – пик прямой пульсовой волны, P2 – пик обратной пульсовой волны.

наблюдалось. Не было отличий и в средних значениях СПВА среди некурящих представителей обеих этнических групп, а среди курящих эта скорость оказалась больше у славян. В отличие от основного показателя жесткости аорты (СПВА) индекс аугментации был достоверно выше у лиц корейской этнической принадлежности, как курящих, так и некурящих по сравнению со славянами аналогичных подгрупп. Было отмечено также недостоверное снижение индекса аугментации у курящих в обоих этнических группах (табл. 2).

У европейцев аортальная пульсовая волна характеризуется умеренной высотой, пик обратной пульсовой волны находится далеко позади пика прямой волны. У курящих европейцев форма пульсовой волны в проксимальном отделе аорты, как правило, не отличалась от таковой у некурящих того же возраста, в ряде случаев демонстрировался даже больший системный демпфирующий эффект. У лиц корейской этнической принадлежности пик прямой волны выглядел несколько более мягким, плавным, по сравнению с более заостренным пиком прямой волны европейцев. В то же время пик возвратной волны у корейцев был приближен к пику прямой, и соотношение прямой и возвратной волн было более жестким, как у курящих, так и у некурящих (рис.).

При анализе косвенных характеристик условий коронарной перфузии и сократительной способности миокарда выявлены следующие особенности. Оценка отношения ИПС/ИПД не показала достоверных различий среди курящих и некурящих. Однако индекс периода изгнания был достоверно выше у лиц корейской этнической принадлежности среди некурящих, а среди курящих достоверных отличий не отмечено. Этот индекс не демонстрировал достоверных отличий между курящими и некурящими обоих этносов, однако у курящих он оказался больше. Отметим также, что этот показатель у некурящих южно-азиатов был выше аналогичного среди европейцев (табл. 2).

Центральное и периферическое систолическое артериальное давление (САД) оказались выше у некурящих корейцев, чем у некурящих славян, однако среди курящих эти показатели оказались ниже у корейцев, при этом статистически значимое различие зарегистрировано только для периферического САД. Таким образом, с приобретением статуса курения у славян

центральное и систолическое артериальное давление достоверно увеличивалось, а у корейцев колебалось в пределах статистической погрешности. Амплификационное давление, отражающее разницу между центральным и периферическим САД, было выше у корейцев, как курящих, так и некурящих. Индекс соответствия центрального и периферического САД оказался выше у некурящих корейцев, чем у некурящих славян, однако среди курящих обеих этнических групп достоверных отличий по этому индексу от групп без курения не обнаружено (табл. 2).

При оценке корреляций выяснено, что СПВА связана со статусом курения у лиц славянской этнической принадлежности ($r=0,68$), а в корейской популяции анамнез табакокурения коррелировал с отношением индексов коронарной перфузии ($r=0,76$). Индекс аугментации показал сильные корреляционные связи с амплификационным давлением и индексом соответствия артериального давления в обоих этнических группах ($r=0,74$). Индекс периода изгнания, характеризующий условия функционирования миокарда, слабо положительно коррелировал с индексом аугментации ($r=0,26$) и возрастом ($r=0,25$) у лиц славянской этнической принадлежности, а у корейцев таких связей не обнаружено. В корейской популяции индекс периода изгнания положительно коррелировал с ИПС/ИПД ($r=0,64$) и амплификационным давлением ($r=0,48$), и отрицательно – с ростом пациентов ($r=-0,45$). Корреляционных связей между показателями жесткости аорты и индексом массы тела или окружностью талии не выявлено.

Обсуждение полученных данных

Жесткость аорты обладает самостоятельной прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с артериальной гипертензией и без нее, особенно у пациентов молодого и среднего возраста [4]. Известно о тесной связи показателей жесткости аорты с возрастом, СПВА может считаться одним из индикаторов биологического возраста человека, изменения ее в сторону повышения происходят с возрастом и особенно заметны после 60 лет [9]. В связи с этим в нашем исследовании проанализированы данные именно лиц молодого и среднего возраста, без охвата людей 50 лет

и старше, чтобы нивелировать влияния естественного старения. В последние 10–20 лет наблюдается всплеск исследований, связанных с получением данных об этнических особенностях различных суррогатных характеристик кардиоваскулярного риска, описан ряд различий, которые рекомендовано учитывать при его прогнозировании [11]. Кроме того, необходимо помнить, что самым корректным считается сравнение результатов исследований артериальной ригидности, полученных с использованием одинаковых методик или от одного уровня артериальной системы [3, 14]. Учитывая, что в настоящее время идет накопление сведений, это создает объективные трудности при сопоставлении собственных данных с результатами других авторов.

Наиболее изученной остается область сравнения маркеров кардиоваскулярного риска между лицами европеоидной и негроидной рас [3, 8]. В ряде работ, прежде всего в США, показано, что чернокожие имеют более высокий риск развития кардиоваскулярных событий, и принадлежность к черной расе – независимый предиктор более высоких артериальной жесткости и кардиоваскулярного риска [8]. В последние годы обращают на себя внимание работы, направленные на изучение особенностей ремоделирования сосудистой системы в азиатских популяциях [11, 12, 15]. Так, в статьях голландских исследователей у лиц южно-азиатской принадлежности с избыточной массой тела и без нее описана более высокая скорость пульсовой волны в дистальной части аорты по сравнению с европейцами [12, 15]. В одинаковых условиях при снижении веса у таких пациентов СПВА достоверно ослабевала у представителей европейской этнической группы, но не у южно-азиатов [15]. По нашим данным, значения СПВА у корейцев и славян без факторов риска достоверно не различались, но более высокий индекс аугментации регистрировался у корейцев, характеризующихся достоверно более высоким напряжением периферического сосудистого русла и показывая различия между этническими группами. По некоторым данным более низкий рост представителей этой группы может влиять на формирование отраженных волн и способствовать повышению индекса аугментации [9]. В нашем исследовании рост достоверно отличался в этнических группах, и коррелировал с индексом аугментации (славяне – $r = -0,43$, корейцы – $r = -0,25$).

Антропометрические показатели часто демонстрируют наиболее очевидные различия в этнических группах. Как и в ряде других исследований, в нашей работе рост и вес у славян оказался достоверно выше, чем у лиц южно-азиатского происхождения, а индекс массы тела и окружность талии у практически здоровых без факторов риска, напротив, не продемонстрировали достоверных различий. Не обнаружено корреляционных связей индекса массы тела и окружности талии с СПВА, что подчеркивает самостоятельную прогностическую значимость данного показателя

кардиоваскулярного риска. Имеются доказательства того, что у мигрантов, выходцев из Южной Азии, проживающих в странах с высоким уровнем доходов, сердечно-сосудистые заболевания развиваются почти на 5–10 лет раньше и на фоне более низких уровней индекса массы тела и окружности талии, чем у лиц европейского происхождения [13]. Однако обнаружены суррогатные показатели кардиоваскулярного риска, определенные по каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны, достоверно более низкие у лиц корейской этнической принадлежности по сравнению с белыми американцами и американцами японского происхождения ($8,1 \pm 1,3$, $8,6 \pm 2,1$ и $9,0 \pm 2,1$ м/с, соответственно) [11]. При этом в группе корейцев был более высокий процент курильщиков и интенсивности употребления алкоголя по сравнению с другими этносами. Авторами изложена гипотеза, что сохранение эластичности аорты может быть связано с национальными особенностями питания южно-азиатов, постоянным высоким потреблением рыбы и повышенным содержанием в крови омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [11].

Известно негативное влияние на сосудистое русло хронического табакокурения, проявляющееся в частности повышением артериальной жесткости [5, 10]. Его вклад в относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, скорректированный по возрасту, составляет 13,7%, пропуская на первое место только артериальную гипертензию [10]. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы в ответ на табакокурение характеризуется определенными особенностями в зависимости от национальной принадлежности [5, 9], данных о различиях характеристик жесткости артериальной системы между отдельными этническими группами недостаточно. Так, Jang-Yong Kim et al. [9] не обнаружили у корейцев влияния курения на СПВА и индекс аугментации, а также не нашли достоверных отличий между группами курящих и некурящих, но описали тенденцию к увеличению сосудистой жесткости, как и в нашем исследовании. В отличие от представителей корейской национальности, нами отмечена достоверная разница в значениях СПВА между курящими и некурящими славянами без достоверных различий индекса аугментации в обеих этнических группах. В другом российском исследовании СПВА среди европейцев также была значимо выше у курящих по сравнению с некурящими ($11,0 \pm 2,1$ и $7,6 \pm 0,6$ м/с), а индекс аугментации показал тенденцию к увеличению у курящих ($-29,8 \pm 3,8$ и $-35,2 \pm 2,9$) [5].

Использованный нами метод позволяет оценить показатели систолического давления в аорте и проанализировать связанные с ним характеристики гемодинамики и кардиоваскулярного риска. Несмотря на то, что среди курящих САД было достоверно ниже у корейцев, нами выявлены незначительные этнические отличия центрального и периферического

САД среди некурящих. Центральное давление крови в большей степени отражает влияние артериального давления на левый желудочек, сосудистую систему и органы-мишени, чем давление крови в плечевой артерии, и сильно коррелирует с жесткостью крупных артерий [2, 6]. Описанные отличия у лиц корейской этнической принадлежности могут быть связаны с компенсаторной вазодилатацией в ответ на повторяющиеся воздействия обсуждаемого фактора риска и возрастом включенных в исследование. В то же время показатели амплификационного давления и индекс соответствия центрального артериального давления периферическому оказались значимо выше у некурящих корейцев, чем у некурящих славян, что свидетельствует о диспропорции и косвенно подтверждает более высокую жесткость сосудов эластического типа у некурящих корейцев.

Оценка отношения ИПС к ИПД не продемонстрировала достоверных различий, отмечена только тенденция к увеличению его у курящих корейцев по сравнению с некурящими. Данное отношение косвенно характеризует условия коронарной перфузии и его повышение, связанное с увеличением длительности периода изгнания левого желудочка сердца, свидетельствует об ухудшении кровоснабжения миокарда. Индекс периода изгнания, отражающий состояние диастолической функции миокарда, в нашем исследовании был достоверно выше у лиц корейской этнической принадлежности и отрицательно связан у них с ростом ($r = -0,45$), а у славян – с индексом массы тела ($r = 0,24$), что позволяет предполагать связь обсуждаемого параметра с этническими антропометрическими особенностями.

Этническую принадлежность можно назвать одним из самых очевидных и легко определяемых факторов, характеризующих индивида. В процессе формирования индивидуального кардиоваскулярного риска реализуется целый комплекс факторов, связанных с этнической принадлежностью, а именно: генетические предпосылки, неодинаковая распространенность и комбинации факторов риска, разная восприимчивость к их воздействию, влияние отдельных факторов риска, характерных только для данной популяции, иные факторы (в частности, специфика заболеваемости и особенности образа жизни, традиций и быта, питания) [3]. В настоящее время наиболее перспективным признается определение интегральных показателей кардиоваскулярного риска (мы использовали показатели жесткости аорты), которые отражают реализацию отрицательных воздействий на организм в течение жизни и позволяют оценить уровень кардиоваскулярного риска наиболее реально. Сегодня получены доказательства, убеждающие в том, что стандартные шкалы риска, используемые в популяции лиц европейского происхождения, «не работают» в других этнических группах [3, 4]. Самыми серьезными шагами в данном направлении стали

попытки создания шкал, учитывающих в алгоритме фактор этнической принадлежности, как одновременно универсальный и комплексный элемент прогнозирования [3]. Несомненно, особые ситуации представляют собой обстоятельства, когда люди определенной этнической принадлежности вынуждены проживать в условиях, отличных от традиционных. Нами получены доказательства различий отдельных характеристик жесткости аорты у лиц европейской (славянской) и южно-азиатской (корейской) этнической принадлежности, мигрантов 2–3-го поколений, проживающих в Сахалинской области и Приморском крае. Принимая во внимание этническое разнообразие нашей страны, существовавшие ранее и характерные для современного общества миграционные потоки, при определении индивидуального сердечно-сосудистого риска необходимо учитывать этнические особенности стратификации и персонифицированно подходить к программам коррекции.

Заключение

На основе изучения неинвазивных характеристик жесткости аорты у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности молодого и среднего возраста нами установлены достоверные этнические различия, связанные и несвязанные со статусом курения. Наиболее значимы различия антропометрических данных, показателей артериальной ригидности (скорость пульсовой волны в аорте и индекс аугментации), ИПС/ИПД и индекса периода изгнания, амплификационного давления, индекса соответствия центрального артериального давления периферическому. Описаны более выраженные изменения механических свойств аорты в группе курильщиков славянской этнической принадлежности по сравнению с корейцами.

При разработке новых и пересмотре имеющихся шкал и методик прогнозирования индивидуального кардиоваскулярного риска необходимо рекомендовать учет не только отдельных факторов риска, но и индивидуальных особенностей, в том числе связанных с этнической принадлежностью пациента.

Исследования, направленные на изучение этнических особенностей ремоделирования сердечно-сосудистой системы и прогнозирования кардиоваскулярного риска в разных этнических группах, находятся на стадии накопления и систематизации данных (особенно для лиц, проживающих в регионах, отличных от происхождения). Для определения пороговых значений факторов риска и моделирования шкал/систем кардиоваскулярного риска требуются дальнейшие комплексные исследования, которые в ближайшее время будут высокоактуальны.

Литература / References

1. Абрамов Е.А., Невзорова В.А., Репина Н.И. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с гипертонической болезнью разных этнических групп // Системные гипертензии. 2016. Т. 13, № 2. С. 28–32.

- Abramov E.A., Nevzorova V.A., Repina N.I. Features of heart remodeling in different ethnic groups of arterial hypertension patients // *Systemic hypertension*. 2016. Vol. 13, No. 2. P. 28–32.
2. Антропова О.Н., Осипова И.В., Кондаков В.Д. Роль центрального артериального давления в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с предгипертензией // *Атеросклероз*. 2015. Т. 11, № 4. С. 62–68.
Antropova O.N., Osipova I.V., Kondakov V.D. The role of central arterial pressure in cardiovascular remodeling in patients with prehypertension // *Atherosclerosis*. Vol. 11. No. 4. P. 62 – 68.
 3. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Богданов Д.Ю. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней (обзор литературы) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. Т. 16, № 4. С. 93–99.
Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Bogdanov D.Yu. Assessment's issues of cardiovascular risk, depending on ethnicity and defeat of target organs (review of literature) // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017. Vol. 16, No. 4. P. 93–99.
 4. Васюков Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. [и др.]. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016. Т. 15, № 2. С. 4–19.
Vasyukov U.A., Ivanova S.V., Shkolynik E.L. [et al.]. Russian experts coordinated opinion on the arterial stiffness assessment in clinical practice // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016. Vol. 15, No. 2. P. 4–19.
 5. Давидович И.М., Процык О.М., Винокурова И.Г. Влияние курения на показатели цереброваскулярного кровотока и жесткость артерий у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016. № 3. С. 6–10.
Davidovich I.M., Procyk O.M., Vinokurova I.G. Effect of smoking on cerebrovascular blood flow and arteries rigidity in young patients with arterial hypertension // *Far East Medical Journal*. 2016. No. 3. P. 6–10.
 6. Невзорова В.А., Шекунова О.И., Голотина О.В., Бродская Т.А. Состояние систолического и пульсового давления в аорте при сочетанной кардиореспираторной патологии // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009. № 4. С. 54–58.
Nevzorova V.A., Shekunova O.I., Golotina O.V., Brobskaya T.A. Systolic and pulse pressure in aorta in combined cardiorespiratory pathology // *Pacific Medical Journal*. 2009. No. 4. P. 43–47.
 7. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н., Чабан Е.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации // *Оргздрав: новости, мнения, обучение*. 2015. № 2. С. 48–54.
Paltsev M.A., Belushkina N.N., Chaban E.A. 4P-Medicine as a new model of healthcare in the Russian Federation // *Orgzdrav: News, Opinions, Training*. 2015. No. 2. P. 48–54.
 8. Morris A.A., Patel R.S., Binongo J.N.G. [et al.]. Racial differences in arterial stiffness and microcirculatory function between Black and White Americans // *J. Am. Heart Assoc*. 2013. Vol. 2, No. 2. DOI: 10.1161/JAHA.112.002154
 9. Jang-Young Kim, Jeong Bae Park, Dong Soo Kim [et al.]. Gender difference in arterial stiffness in a multicenter cross-sectional study: The Korean Arterial Aging Study (KAAS) // *Pulse*. 2014. Vol. 2, No. 1–4. P. 11–17.
 10. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. [et al.]. Heart disease and stroke statistics – 2016 update a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. e38–e360.
 11. Sekikawa A., Shin C., Masaki K.H. [et al.]. Association of total marine fatty acids, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, with aortic stiffness in Koreans, whites, and Japanese Americans // *Am. J. Hypertens*. 2013. Vol. 26, No. 11. P. 1321–1327.
 12. Snijder M.B., Stronks K., Agyemang C. [et al.]. Ethnic differences in arterial stiffness the Helius study // *Int. J. Cardiol*. 2015. Vol. 191. P. 28–33.
 13. Iliodromiti S., Ghouri N., Celis-Morales C.A. [et al.]. Should physical activity recommendations for south asian adults be ethnicity-specific? Evidence from a cross-sectional study of south asian and white european men and women // *Gill. PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0160024
 14. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. [et al.]. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association // *Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 66, No. 3. P. 698–722.
 15. Van Schinkel L.D., Bakker L.E., Jonker J.T. [et al.]. Cardiovascular flexibility in middle-aged overweight South Asians vs. white Caucasians: response to short-term caloric restriction // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015. Vol. 25, No. 4. P. 403–410.
- Поступила в редакцию 22.11.2017.*
- ANALYSIS OF MECHANICAL PROPERTIES OF AORTA DEPENDING ON SMOKING STATUS IN PERSONS OF EUROPEAN AND KOREAN ETHNICITY**
- T.A. Brodskaya, N.I. Repina, N.M. Kondrashova, O.P. Modnova, S.V. Yurlova
- Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)*
- Objective.** Cardiovascular diseases and mortality from them are the most actual problem of healthcare in most countries in the world including Russia. Accounting of ethnicity is considered as one of the effective ways of approaches personification to predicting cardiovascular risk.
- Methods.** We examined 145 patients aged from 22 to 49 years old, permanently residing in Primorsky Region and Sakhalin Region. All patients underwent an assessment of the mechanical properties of aortic stiffness by noninvasive arteriography. There were analyzed the aortic pulse wave velocity (PWVa), the augmentation index (Alx), the value of systolic, diastolic and central and pulse arterial pressure. There were also analyzed the shape of the pulse waves, were determined the systolic and diastolic coronary perfusion index area ratio (SAI/DAI) and the left ventricular ejection time.
- Results.** Height, weight, body mass index and waist circumference were significantly higher among smokers compared with smokers of Korean ethnicity, but among the non-smoking individuals only height and weight showed significant differences between ethnic groups. The PWVa was significantly higher among smokers of Slavic ethnicity compared to non-smokers, however among smokers and non-smokers persons of Korean ethnicity such differences were not observed. Alx was significantly higher among people of Korean ethnicity, both smokers and non-smokers in comparison with the Slavs in similar subgroups. Correlation links were revealed: PWVa is connected with the status of smoking among people of Slavic ethnicity, but in the Korean population, the history of smoking was correlated with SAI/DAI. Alx showed strong correlation with amplification pressure and compliance index of central and peripheral systolic pressure in both ethnic groups.
- Conclusions.** Currently, there is a period of accumulation of data on the ethnic peculiarities of cardiovascular risk, described a number of differences which are recommended to be considered when predicting risk taking into account ethnicity. We determined reliable ethnic differences in the characteristics of aortic stiffness in persons of European (Slavic) and South Asian (Korean) ethnicity, related and not related to the status of smoking. There were described more definite changes in the aortic mechanical properties in the smokers group of Slavic ethnicity in comparison with the Koreans.
- Keywords:** aortic stiffness, pulse wave velocity, ethnic differences, cardiovascular risk
- Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 54–59.*

УДК 616.71-001.5-007.234-089.819.843-092.9

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.60-65

Состояние костной ткани при экспериментальном остеопорозе с переломом диафиза бедренной кости при использовании различных титановых имплантатов

Ю.В. Майстровская¹, С.В. Гнеденков², Р.Е. Костив¹, Е.А. Коцюрбий¹, Л.Г. Угай¹,
М.А. Погорелый¹, Е.В. Маслянец¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Институт химии ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159)

Изучали влияние гидроксиапатитного покрытия титановых стержней, используемых для остеосинтеза, на морфофункциональное состояние костной ткани у крыс-самцов линии Вистар с переломом диафиза бедренной кости при экспериментальном глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе. Морфометрическими и статистическими методами показано, что биоактивное покрытие имплантатов стимулирует раннюю регенерацию костной ткани и ускоряет заживление переломов при остеопорозе.

Ключевые слова: остеосинтез, кальций-фосфатное покрытие имплантатов, костная мозоль, морфометрия

Распространенность травматизма и спонтанных переломов среди лиц с остеопорозом или остеопенией обуславливает актуальность технологий, направленных на консолидацию костной ткани. Для полноценного заживления костной раны, регенерации окружающих тканей и восстановления функции конечности сегодня применяются имплантаты из титана, характеризующиеся высокой биосовместимостью, биоинертностью и коррозионной стойкостью [7]. Однако их низкие уровни предела текучести, сопротивления усталостному разрушению и износостойкости заставляют искать пути повышения эффективности использования металлоконструкций в травматологии. Перспективным методом улучшения фиксации имплантатов из титана считается активная модификация их поверхности путем нанесения биоактивных покрытий, в том числе из наноструктурного гидроксиапатита [11, 12].

Целью настоящей работы стал анализ эффективности использования титановых имплантатов на основе сплава ВТ-6 с кальций-фосфатным покрытием при переломах на фоне системного остеопороза.

Материал и методы

Исследование выполнено на 27 половозрелых крысах-самцах линии Вистар весом 200–250 г, содержащихся в условиях вивария в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» (№ 1045–73 от 6.04.1973 г.). Все эксперименты выполнены с соблюдением правил бережного обращения с лабораторными животными и проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение 3 к Приказу № 755 от 12.08.1997 г. МЗ СССР). Порядок исследования одобрен независимым междисциплинарным комитетом ТГМУ по этике.

Майстровская Юлия Витальевна – канд. мед. наук, доцент Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ; e-mail: maistr30175@mail.ru

Животные были разделены на пять групп: четыре группы по шесть особей в каждой и пятая группа из трех особей (контрольная). В четырех группах воспроизведена модель остеопороза путем ежедневного внутривенного введения преднизолона в дозе 50 мг/кг под эфирным наркозом в течение 14 дней. В первых трех группах затем смоделирован закрытый перелом диафиза бедренной кости. В двух первых группах фиксация отломков осуществлена методом закрытого интрамедуллярного ретроградного остеосинтеза винтом с рассверливанием костно-мозгового канала (оперативное вмешательство проведено под наркозом – золетил 40 мг/кг массы, внутривенно). Для остеосинтеза в первой группе применены имплантаты, произведенные в стандартных заводских условиях с использованием марки титана ВТ-6 без покрытия, во второй – имплантаты с кальций-фосфатным покрытием, нанесенным методом плазменного электролитического оксидирования, разработанные в Институте химии ДВО РАН. Третья группа животных, которым имплантаты не устанавливались, рассматривалась в качестве группы сравнения.

Крысы, по две особи из 1–3-й групп, выводились из эксперимента (золетил 200 мг) на 14, 30 и 60-е сутки после операции. Гистологические срезы костной ткани в области перелома и поясничных позвонков после декальцинации и парафиновой проводки окрашивались гематоксилином и эозином с последующей морфологической оценкой на уровне световой микроскопии. В соответствии с рекомендациями Американского остеологического общества [10] изучались следующие показатели:

1. Параметры, отражающие количество костной ткани (объемная плотность трабекул) с оценкой минерализованной костной ткани, остеоида и ширины кортикального слоя.
2. Параметр, отражающий микроархитектонику губчатой кости (толщина трабекул).
3. Параметры костеобразования (средняя толщина пластов остеоида и количество остеобластов).

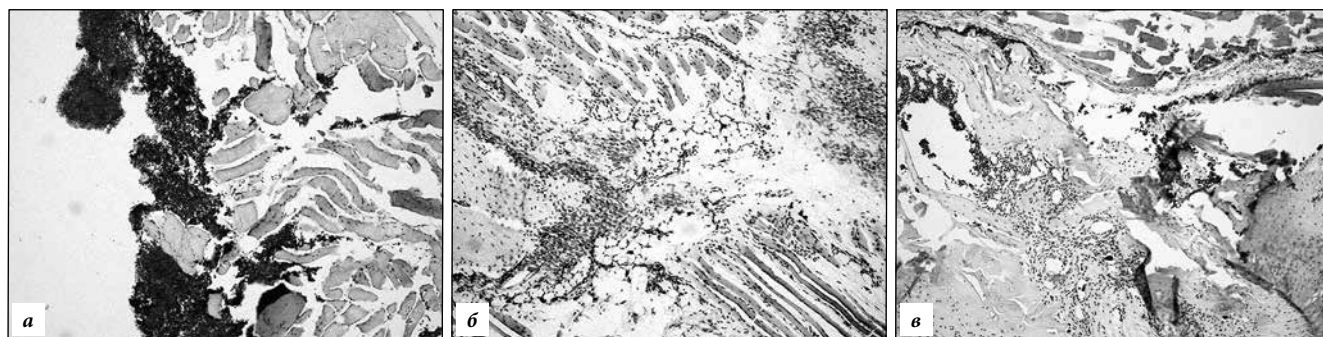


Рис. 1. Область перелома на 14-й день эксперимента:

а – фиброзная ткань со слабо выраженными признаками остеогенеза у крысы 3-й группы, б – скудные отложения остеоида у крысы 1-й группы, в – грубоволокнистая соединительная ткань с признаками минерализации у крысы 2-й группы; окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$.

4. Параметры резорбции (доля эрозированной поверхности и число остеокластов на 1 мм^2 среза кости).

Для морфометрии использовались окулярный микрометр МОВ-1-15 и окулярная квадратно-сетчатая вставка для цитологических исследований с 289 точками [1]. Количественная оценка морфофункциональных показателей костных структур выполнена на обзорных препаратах при постоянном 100-кратном увеличении. Обработка количественных данных проведена с помощью программы Excel с привлечением возможностей программы Statistica 6.0. Рассчитывались средняя арифметическая (М) и ее стандартное отклонение (s). Для анализа различий использован критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,01$.

Результаты исследования

В телах позвонков животных 1–4-й групп зарегистрировано истончение костных балок с уменьшением объемной плотности костной ткани за счет возрастания величины резорбируемой поверхности. Установлено расширение каналов гаверсовой системы с заполнением их фиброретикулярной тканью. В кортикальной части кости обнаружены пустоты вокруг остеоцитов, что расценивалось как периостеоцитарная резорбция (табл. 1). Истончение трабекул и, особенно, нарушение микроархитектоники трабекулярной структуры кости, по мнению ряда авторов, считается основным проявлением остеопороза [13, 14].

На 14-й день в 3-й группе животных на месте повреждения отмечена пролиферация соединительной ткани с единичными сосудами в виде «штрихов». Среди соединительной ткани располагались разрозненные фрагменты костных трабекул с периостеоцитарными пустотами. Местами пространство между трабекулами было заполнено костномозговым содержимым. Остеобласты располагались цепочками вдоль костных балок и сосудов. Костеобразование носило незавершенный характер: преобладал скудный новообразованный остеоид без минерализации (рис. 1, а). В отдаленных от травмы участках кость демонстрировала признаки выраженной структурной перестройки, свидетельствующей о процессах де- и реминерализации.

В 1-й группе животных, где использовался имплантат без покрытия, установлена положительная

динамика остеорегенерации, достигавшаяся благодаря стабильной репозиции отломков. В области репозиции неоангиогенез был выражен слабо – встречались лишь единичные сосуды. Место повреждения заполнялось фиброретикулярной тканью со скудной лимфоидной инфильтрацией. Костные трабекулы располагались разрозненно, с фокусами периостеоцитарных пустот. Пространство между ними заполнялось костномозговым содержимым. Отложения остеоида выглядели скудными, без признаков минерализации (рис. 1, б). В отдаленных от травмы участках обнаруживалась костная ткань с обилием «линий склеивания».

У животных 2-й группы, которым остеосинтез был выполнен с использованием имплантатов с кальций-фосфатным покрытием, на 14-й день эксперимента на месте перелома отмечено формирование грубоволокнистой соединительной ткани. Основная зона неоангиогенеза располагалась вокруг имплантатов. Перициты вновь образованных сосудов имели фокусы дифференцировки в остеобласты с увеличением их количества (рис. 1, в). Подобные изменения вокруг имплантатов расценены как формирование грубоволокнистой (ретикулофиброзной) костной ткани.

На 30-й день эксперимента в группе сравнения зарегистрированы фокусы дифференцировки фиброретикулярной ткани в остеоид с единичными зонами минерализации. Отмечено хрящобразование

Таблица 1

Морфологическая характеристика тел позвонков крыс с экспериментальным остеопорозом

Показатель ¹	Контроль	1–4-я группы ²
CW, мкм	148,5 $\pm$ 1,3	126,2 $\pm$ 1,8
TT, мкм	61,2 $\pm$ 1,5	52,1 $\pm$ 3,9
NOB, на кв. мм	10,1 $\pm$ 2,8	27,1 $\pm$ 5,6
OTh, мкм	4,6 $\pm$ 0,9	9,2 $\pm$ 1,6
ES, %	5,8 $\pm$ 3,2	10,3 $\pm$ 2,6
NOc, на кв. мм	0,6 $\pm$ 1,0	1,3 $\pm$ 3,2
TbV, %	72,3 $\pm$ 2,1	63,5 $\pm$ 2,8

¹ Здесь и в табл. 2: CW (Cortical Width) – ширина кортикального слоя, TT (Trabecular Thickness) – толщина трабекул, NOB (Number of Osteoblasts) – количество остеобластов, OTh (Osteoid Thickness) – толщина пластов остеоида, ES (Eroded Surface) – эрозированная поверхность, NOc (Number of Osteoclasts) – количество остеокластов, TbV (Trabecular bone Volume) – минерализованный объем.

² Разница с контролем по всем показателям статистически значима.

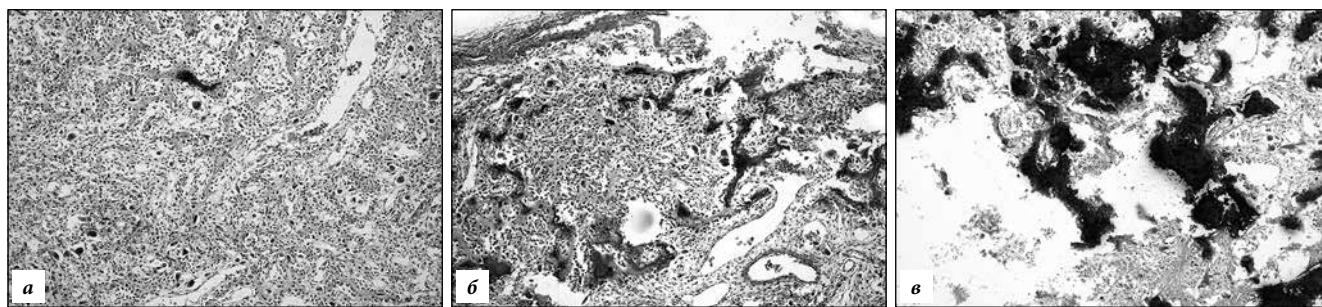


Рис. 2. Область перелома на 30-й день эксперимента:

а – фиброретикулярная ткань с единичными зонами минерализации у крысы 3-й группы, *б* – дифференцировка фиброретикулярной ткани в остеоид у крысы 1-й группы, *в* – губчатая кость с фокусами минерализации у крысы 2-й группы; окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$.

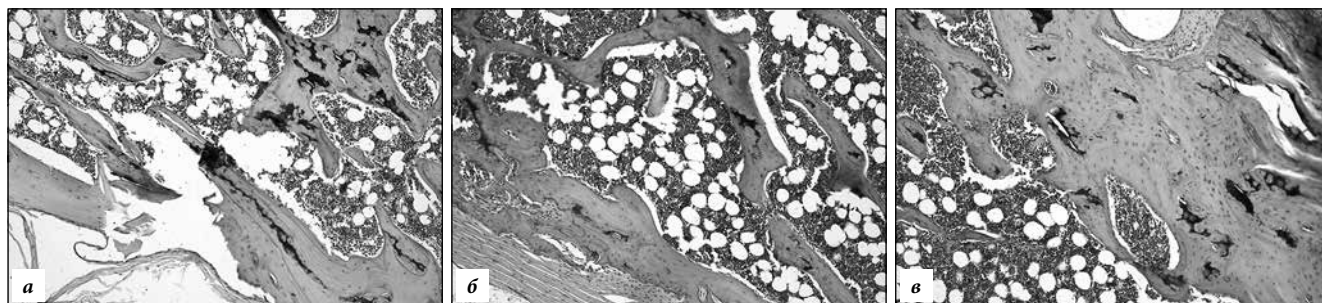


Рис. 3. Область перелома на 60-й день эксперимента

а – губчатая кость с зонами незавершенного остеогенеза у крысы группы сравнения, *б* – губчатая кость со слабовыраженными признаками минерализации у крысы 1-й группы, *в* – компактная пластинчатая кость на месте перелома у крысы 2-й группы; окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$.

с присутствием небольших групп фиброзированных сосудов. Среди «гистиоцитарного муара» появлялись фокусы несовершенного остеогенеза. Остеобласты располагались цепочками вдоль костных балок без увеличения их количества по сравнению с контролем (рис. 2, а). Минерализации остеоида не зарегистрировано. В отдаленных от травмы участках кость имела признаки выраженной структурной перестройки с формированием зон резорбции вдоль периоста.

В костной ткани животных 1-й группы обнаруживались единичные зоны дифференцировки фиброретикулярной ткани в остеоид с микрофокусами минерализации и хрящобразования (рис. 2, б). Неоангиогенез по сравнению с 3-й группой демонстрировал более структурированный характер. Основная масса вновь образованных сосудов располагалась вдоль имплантата. Здесь же отмечено более высокое содержание остеобластов, обеспечивающих синтез неминерализованного костного матрикса. Толщина последнего была ниже, чем в группе сравнения за счет расширенных зон минерализации. Установлено более высокое содержание остеокластов с одновременной высокой объемной плотностью зоны резорбции кости. В отдаленных от травмы участках костная ткань имела признаки активной перестройки с увеличением объема резорбции со стороны периоста, что расценено как компенсаторная реакция, направленная на перераспределение недостающей минеральной части костной ткани.

Использование имплантатов с покрытием сопровождалось значительным увеличением объемной плотности губчатой кости, среди которой регистрировались фокусы минерализации (рис. 2, в). Толщина костных балок здесь была больше, чем в группе сравнения. Доля

остеоида на срезах уменьшалась пропорционально увеличению плотности минерализации. Зафиксировано начало трансформации грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую кость. Плотность лимфоидного инфильтрата снижалась, и он начинал замещаться грануляционной тканью, среди которой располагались комплексы активных остеобластов.

На 60-е сутки эксперимента морфологический рисунок зоны перелома у крыс группы сравнения демонстрировал пеструю картину. Основная масса костной мозоли состояла из фиброретикулярной ткани с очагами несовершенного остеогенеза. Остеоид, расположенный среди волокон соединительной ткани, имел размытые контуры и был окружен группами активных остеобластов. Регистрировались участки, представленные исключительно хрящевой тканью. Фокусы минерализации располагались бессистемно, преимущественно в дистальных отломках кости (рис. 3, а).

Очаг повреждения после установки непокрытого имплантата заполнялся пластинчатой губчатой костью с небольшими фокусами несовершенного остеогенеза (рис. 3, б). Пласты остеоида демонстрировали высокую толщину с низкой степенью минерализации. Количество остеобластов приближалось к таковому в группе сравнения, но было выше, чем в контроле. Бластные клетки в основном повторяли очертания сосудов. Волокна хрящевой ткани в виде непрерывных нитей располагались по линии бывшего перелома. С одновременным уменьшением содержания остеокластов снижалась плотность резорбции кости.

Костная ткань животных 2-й группы на 60-й день эксперимента характеризовалась достаточно упорядоченной картиной. Область дефекта была представлена

Таблица 2

Показатели морфометрии костной ткани крыс с переломом диафиза бедра

Показатель ¹	4-я группа	14 день эксперимента			30-й день эксперимента			60-й день эксперимента		
		3-я группа	2-я группа	1-я группа	3-я группа	2-я группа	1-я группа	3-я группа	2-я группа	1-я группа
CW, мкм	146,2±1,3	126,9±3,5 ²	130,4±2,5 ²	133,5±3,1 ^{2,3}	134,1±2,3 ²	137,1±2,7 ^{2,3}	140,9±3,1 ^{2,3}	136,1±3,7 ²	143,1±1,3	147,4±2,8 ³
TT, мкм	53,3±2,2	42,6±3,2 ²	44,7±2,2 ²	48,6±2,1 ²	47,8±1,1 ²	50,8±1,7	57,6±2,6 ³	49,8±1,1 ²	57,8±1,1	64,6±3,2 ^{2,3}
NOb, на кв. мм	9,1±0,7	14,2±6,7	14,2±9,7	15,6±4,1	4,4±1,4	4,4±2,4	14,6±2,1	3,4±1,4	6,4±1,4	9,6±1,1
OTh, мкм	9,7±1,3	24,0±2,3 ²	24,6±5,3 ²	25,1±1,3 ^{2,3}	14,7±1,7 ²	9,1±2,3	4,0±1,1 ^{2,3}	10,2±1,7	6,7±4,3	1,0±1,2 ^{2,3}
ES, %	4,7±2,1	6,7±3,2	6,5±1,2	6,1±4,2	19,1±4,6	16,1±3,1	6,7±3,2	19,1±4,6	8,1±3,6	6,7±3,2
NOc на кв. мм	1,8±1,3	4,1±1,4	2,9±4,4	3,8±1,2	6,1±1,2	6,7±4,2	2,1±0,2	6,1±1,2	5,3±2,2	2,1±0,2
TbV, %	31,1±5,1	18,8±2,4	24,8±3,2 ²	26,5±2,8 ²	32,5±4,6	34,7±4,6	39,5±2,2 ³	38,7±1,6	40,1±1,3 ²	45,8±2,2 ^{2,3}

¹ См. примечание к табл. 1.² Разница с 4-й группой (остеопороз без перелома) статистически значима.³ Разница с 3-й группой (перелом без остеосинтеза) статистически значима.

пластинчатой костью с системой остеонов и гаверсовых каналов (рис. 3, в). Губчатая кость трансформировалась в компактную, толщина кортикального слоя нарастала. Отмечены единичные остеокласты, формирующие лакуны резорбции в проекции остеогенеза, также в отделах дистальнее перелома.

По данным морфометрии ширина кортикального слоя на 14, 30 и 60-й день в зоне перелома при использовании имплантатов с покрытием гидроксиапатитом достигала максимальных значений по сравнению с показателями 1-й и 3-й групп животных, и на 60-е сутки достоверно не отличалась от таковой у крыс 4-й группы. Данная тенденция сохранялась и в отношении толщины трабекул. Этот показатель у животных с покрытыми гидроксиапатитом имплантатами (2-я группа) по сравнению с 1-й экспериментальной группой свидетельствовал о более ранней и интенсивной регенерации костной ткани. Это доказывало и уменьшение средней толщины пластов остеоида с одновременным увеличением минерализованного объема костной ткани. Так, средняя толщина пластов остеоида достоверно снижалась у животных с применением гидроксиапатитных покрытий к 60-му дню эксперимента по сравнению с 1-й группой, где устанавливались имплантаты без покрытия, и с 3-й группой (без имплантатов). В свою очередь, минерализованный объем костной ткани у животных 2-й группы к 60-му дню был достоверно выше, чем у крыс, которым имплантировались титановые стержни без покрытия (табл. 2).

системного остеопороза находится в зоне активной дискуссии в связи с трудностями хирургического лечения при выраженной остеопении [2, 3]. Известно, что при остеопорозе в силу нарушенной микроархитектоники костной ткани создаются неблагоприятные условия для успешного металлоостеосинтеза вследствие нестабильности имплантатов и высокого риска формирования ложных суставов. Однако, при имплантации металлоконструкций возрастает интенсивность резорбции костной ткани вследствие стрессового ремоделирования как между отломками, так и вокруг компонентов имплантата, что усиливает разрушение прилежащих костных структур и может привести к нестабильности фиксации.

Наше исследование продемонстрировало, что использование имплантатов с гидроксиапатитовым покрытием при остеосинтезе перелома бедренной кости в условиях остеопороза приводит к более ранней регенерации костной ткани. Так, показатели толщины кортикального слоя кости и толщины трабекул оказались достоверно выше у крыс при остеосинтезе покрытыми имплантами. На 14-й день эксперимента у означенной группы животных в зоне перелома появлялась грубоволокнистая соединительная ткань, которая на 30-й день начинала трансформироваться в пластинчатую кость, а на 60-й день происходило полное восстановление костного дефекта. В случае остеосинтеза непокрытым имплантатом к 60-му дню в зоне перелома сохранялись очаги несовершенного остеогенеза и остеоид с низкой степенью минерализации, а у животных, которым имплантат не устанавливался, сохранялась фиброретикулярная ткань. Полученные результаты могут быть объяснены уникальной способностью гидроксиапатита индуцировать остеогенез. Установлено прямое химическое соединение кальций-фосфатного покрытия с окружающей его костью благодаря присутствию свободного кальция и фосфата на поверхности материала и адекватности их взаимодействия с тканевыми компонентами кости [2–5, 12]. Утечка в окружающую ткань ионов и других элементов из кальций-фосфатного покрытия сопровождается интенсивной и быстрой абсорбцией молекул, в результате чего поверхность имплантата интимно соединяется с окружающими тканями.

Обсуждение полученных данных

Использование имплантатов с биоактивными покрытиями признается в качестве перспективного подхода в остеосинтезе. Одним из наиболее изучаемых покрытий считается гидроксиапатит, относящийся к классу биологически активных материалов с высокой биосовместимостью, имеющий сходную с костью кристаллическую структуру, и способный индуцировать прочное закрепление имплантатов [9, 12]. Исследования ряда авторов подтвердили эффективность применения такого покрытия, как в эксперименте, так и в лечебной практике [2, 3, 6, 8, 12]. Однако вопрос использования биоактивных имплантатов при переломах в условиях

V.J. Cuijpers et al. [10] также наблюдали более выраженное увеличение объема костной ткани вокруг имплантата с гидроксиапатитным покрытием при установке в коленный сустав у крыс с экспериментальным остеопорозом на 8-й неделе эксперимента. M. Росса et al. [13] также были получены доказательства более ранней остеоинтеграции титановых имплантатов с кальций-фосфатным покрытием по сравнению с имплантатами без покрытия (на 6-й и 18-й неделях исследования у овец с экспериментальным остеопорозом). Однако в обоих исследованиях использовалась модель создания остеопороза методом овариоэктомии. Выбранная нами глюкокортикоидная модель ассоциируется с более выраженной деструкцией костной ткани в отличие от овариоэктомии, которая, по сути, имитирует естественный процесс старения организма.

Согласно полученным данным, использование гидроксиапатита при остеосинтезе усиливает адгезию и пролиферацию остеобластов, что частично подтверждено и исследованиями других авторов [13, 14]. Положительный эффект воздействия гидроксиапатита после его имплантации в костную полость объясняется, по-видимому, не только osteoconductive свойствами материала, но и его способностью сорбировать на своей поверхности белки, индуцирующие остеогенез [13]. Регенерирующая кость в условиях остеопороза получает дополнительный источник минералов, что способствует улучшению морфологических показателей заживления перелома.

Заключение

Динамика состояния костной ткани при переломах у крыс с моделью остеопороза свидетельствует об ускорении регенерации благодаря применению титановых имплантатов с покрытием гидроксиапатитом. Это позволяет расценивать использование таких устройств как перспективный способ улучшения результатов лечения переломов в условиях системного остеопороза.

Сложно переносить сроки регенерации костной ткани у животных на те же процессы у человека. Тем не менее, согласно нашим данным и данным других авторов, даже при использовании имплантатов с гидроксиапатитным покрытием заживление переломов в условиях остеопороза замедленно, что требует разработки иных, более прицельных методов восстановления костной ткани, возможно, с применением иных материалов, способных ускоренно и сбалансированно влиять на процессы остеогенеза.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 14-33-00009-П) и Правительства РФ (Федерального агентства научных организаций).

Литература / References

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. 240 с.
Avtandilov G. G. Fundamentals of quantitative pathological anatomy. Moscow: Medicine, 2002. 240 p.
2. Гринь А.А., Сергеев К.С., Козлов Л.Б. Использование имплантатов, покрытых гидроксиапатитом, в лечении повреждений

- костей таза // Фундаментальные исследования. 2010. № 10. С. 95–99.
Grin A.A., Sergeev K.S., Kozlov L.B. Use of hydroxyapatite-coated implants in the treatment of pelvic bone injuries // Fundamental Studies. 2010. No. 10. P. 95–99.
3. Загорский В.А. Проблема совместимости имплантатов и костной ткани // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016. № 2. С. 14–19.
Zagorsky V.A. The problem compatibility of implants and bone tissue // Actual problems of the humanities and natural sciences. 2016. No. 2. P. 14–19.
4. Ирьянов Ю.М., Кирьянов Н.А., Попков А.В. Заживление перелома в условиях интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксиапатита // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. № 7–8. С. 16–18.
Iryanov Yu.M., Kiryanov N.A., Popkov A.V. Healing of a fracture under conditions of intramedullary introduction of spokes coated with hydroxyapatite // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014. No. 7–8. P. 16–18.
5. Казанин К.С., Басов А.В., Шпаковский М.С. [и др.]. Сравнительное исследование костного регенерата после остеосинтеза переломов шейки бедренной кости биоинертными и биоактивными имплантатами с кальцийфосфатным покрытием // Травматология и ортопедия России. 2015. № 3. С. 51–60.
Kasanin K.S., Basov A.V., Shpakovsky M.S. [et al.]. Comparative study of bone regenerate after osteosynthesis of femoral neck fractures with bioinert and bioactive implants with calcium phosphate coating (experimental study) // Traumatology and Orthopedics of Russia. 2015. No. 3. P. 51–60.
6. Коротких Н.Г., Бугримов Д.Ю., Ларина О.Е. [и др.]. Применение титановых конструкций с наноструктурным биопокрытием в комплексном лечении переломов нижней челюсти // Российский стоматологический журнал. 2012. № 3. С. 16–18.
Korotkikh N.G., Bugrimov D.Yu., Larina O.E. [et al.]. The use of titanium structures with nanostructured biocoating in the complex treatment of fractures of the mandible // Russian Dental Journal. 2012. No. 3. P. 16–18.
7. Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 10–16.
Kostiv R.E., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu. Trophic factors of bone growth, their morphogenetic characterization and clinical significance // Pacific Medical Journal. 2017. No. 1. P. 10–16.
8. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии // Гений ортопедии. 2014. № 3. С. 94–99.
Popkov A.V. Biocompatible implants in traumatology and orthopedics // Genius of orthopedics. 2014. No. 3. P. 94–99.
9. Риггс Б.Л., Мелтон Дж. III. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. М.: СПб.: Бином 2000. 558 с.
Riggs B.L., Melton J. III. Osteoporosis: etiology, diagnosis, treatment. Moscow; Saint Petersburg: Binom, 2000. 558 p.
10. Cuijpers V.M., Alghamdi H.S., van Dijk N.W. Osteogenesis around CaP-coated titanium implants visualized using 3D histology and micro-computed tomography // Journal of Biomedical Materials Research. 2015. Vol. 103, No. 11. P. 3463–3473.
11. Fini M., Giavaresi G., Torricelli P. Osteoporosis and biomaterial osteointegration // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2014. Vol. 58, No. 9. P. 487–493.
12. Pesce V., Speciale D., Giulio Sammarco Surgical approach to bone healing in osteoporosis // Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2009. Vol. 6, No. 2. P. 131–135.
13. Rocca M., Fini M., Giavaresi G. Osteointegration of hydroxyapatite-coated and uncoated titanium screws in long-term ovariectomized sheep. Cortical bone implants // Biomaterials. 2002. Vol. 23. P. 1017–1023.
14. Shrestga Sh., Joshi S. Current concepts in biomaterial in dental implant // Science Research. 2014. Vol. 2, No. 1. P. 7–12.

Поступила в редакцию 25.10.2017.

THE CONDITION OF BONE TISSUE IN EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS WITH A FRACTURE OF THE FEMUR DIAPHYSIS WITH THE USE OF VARIOUS TITANIUM IMPLANTS

Y.V. Maistrovskaya¹, S.V. Gnedenkov², R.E. Kostiv¹, E.A. Kotsurby¹, L.G. Ugay¹, M.F. Pogorely¹, E.V. Masliantsev¹

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Institute of Chemistry of the FEB RAS (159 100-letiya Vladivostoka Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation)

Objective. The analysis of the effectiveness of titanium implants based on the BT-6 alloy with calcium-phosphate coating at fractures of the femur on the background of systemic osteoporosis in the experiment was carried out.

Methods. The work was performed on 27 rats of Wistar males, in 24 of which, divided into four groups, glucocorticoid-induced osteoporosis was reproduced, followed by modeling of the closed fracture of the diaphyseal part of the femur. In two groups of animals, fixation of fragments was performed by the method of closed intramedullary retrograde osteosynthesis using uncoated titanium implants and coated with hydroxyapatite. Comparison groups were formed by animals, the healing of fractures in which passed without the use of implants, and animals with osteoporosis without fracture. The control group included three healthy animals. On the 14th, 30th and 60th day of the experiment, a histological and morphometric assessment of the bone tissue condition was performed.

Results. The use of implants coated with hydroxyapatite in osteosynthesis in conditions of osteoporosis led to an earlier regeneration of bone tissue. Thus, the thickness of the cortical bone and thickness of trabeculae were significantly higher in rats with osteosynthesis covered with implants. On the 14th day of the experiment, the coarse-fibrous connective tissue appeared in the fracture zone of the designated group of animals, which on the 30th day began to transform into the lamellar bone, and on the 60th day the bone loss was completely restored. If an uncovered implant was placed on the 60th day, foci of imperfect osteogenesis and osteoid with a low degree of mineralization were preserved in the fracture zone, and in animals with which the implant was not installed, the fibreticular tissue was preserved.

Conclusions. The dynamics of the bone tissue condition in fractures in rats with the model of osteoporosis testifies to the acceleration of the regeneration process due to the use of titanium implants coated with hydroxyapatite. So we may regard the use of such devices as a promising way to improve the results of fracture treatment in conditions of systemic osteoporosis.

Keywords: osteosynthesis, calcium-phosphate coating of implants, callus, morphometry

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 60–65.

УДК 616.12-005.4-06:616.71-007.234:616.153.96:575

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.65–68

Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена С-реактивного белка у женщин с ишемической болезнью сердца и постменопаузальным остеопорозом

С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов, А.А. Дутова

Читинская государственная медицинская академия (672090, г. Чита, ул. Горького 39а)

На основе полимеразной цепной реакции изучена частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов С1444Т, С1846Т, С3872Т и А717Г гена С-реактивного белка (СРБ) у 205 женщин русской национальности 60–76 лет, 162 из которых страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. 76 – в сочетании с остеопорозом. При ИБС выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов для полиморфизмов СРБ С3872Т и С1444Т по сравнению со здоровыми лицами. При этом среди здоровых чаще обнаруживается аллель Т и гомозиготный генотип ТТ полиморфного участка С3872Т. У пациенток с ИБС аллель Т и генотип ТТ полиморфизма С1444Т встречались чаще и были ассоциированы с увеличением риска ИБС в 1,5 раза. Не найдено взаимосвязи между наличием остеопороза и полиморфизмами СРБ. Установлено, что полиморфизм С1444Т ассоциирован с переломами лучевой кости, при носительстве генотипа СС их риск повышался в 1,5 раза. Полиморфизм С1846Т был связан с опасностью позвоночных переломов: у носителей генотипа СТ риск переломов этой локализации повышался в 4,5 раза.

Ключевые слова: С1444Т, С1846Т, С3872Т, А717Г

Постменопаузальный остеопороз – многофакторное заболевание, обусловленное процессами старения организма и генетической предрасположенностью [11]. Наиболее полно изучено влияние генетических факторов на формирование пика костной массы. В исследованиях близнецов показано, что монозиготные сибсы имеют меньше различий в пиковой костной массе, чем дизиготные [1]. Генетическая составляющая остеопороза формируется за счет взаимодействия многих генов. В качестве кандидатов здесь выступают гены гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1, гены их рецепторов, гены

рецепторов витамина D, эстрогенов, коллагена I типа и аполипопротеина E [12].

В последние годы получены данные, свидетельствующие, что остеопороз, кальцификация аорты и клапанов сердца, а также атеросклеротическое поражение сосудов – взаимосвязанные патологические процессы [3, 6]. Установлено, что у пациентов со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) чаще наблюдается увеличение уровня липидов, развивается более тяжелый коронарный атеросклероз, повышен риск инсульта и инфаркта [4]. По данным P. Van der Recke et al. [15], остеопоротические переломы позвоночника оказались независимым фактором риска летальности в связи с заболеваниями

сердечно-сосудистой системы. Полученные данные позволяют предположить, что нарастание частоты остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, вероятно, они имеют общую патогенетическую основу.

В настоящее время воспаление рассматривается как важное звено в инициации, прогрессировании и исходах атеросклероза. В проспективных исследованиях определена взаимосвязь между уровнями С-реактивного белка (СРБ) и риском кардиоваскулярных событий [13]. Предполагают, что базовые уровни СРБ зависят от полиморфизма гена, кодирующего данный белок. Так, было установлено, что аллель гена СРБ +1444С>Т связана с изменением базовой концентрации белка в плазме крови [14]. Кроме того, установлена связь между некоторыми полиморфизмами этого гена и развитием кардиоваскулярных заболеваний [5].

В последнее время внимание исследователей привлекает влияние иммунного воспаления на состояние МПКТ. Классической моделью такого взаимодействия является деструкция околосуставной кости у пациентов с ревматоидным артритом [7]. При других воспалительных ревматических заболеваниях также наблюдается остеопороз, который, по всей видимости, связан с иммунным воспалением. Одним из маркеров иммунного воспаления служит СРБ, базовые уровни которого в существенной степени зависят от индивидуальных генетических особенностей [10]. Кроме того, установлено, что воспалительные ревматические заболевания – фактор риска развития атеросклероза и остеопороза у молодых лиц. Предполагается, что причиной этих осложнений выступает системное воспаление. СРБ – основной протеин острой фазы воспаления, который, регулируя функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз и модулирует высвобождение молекул адгезии. В доступной литературе мы не нашли сведений о полиморфизме гена СРБ при остеопорозе.

Учитывая взаимосвязь остеопороза и атеросклероза, а также влияния иммунного воспаления на состояние минеральной плотности костной ткани и атерогенеза, нами определена цель исследования – изучить полиморфизмы гена СРБ (С1444Т, С1846Т; С3872Т; А717Г) у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) и остеопорозом.

Материал и методы

Обследовано 205 женщин постменопаузального периода в возрасте от 60 до 76 лет, проживавших на территории Забайкальского края, русской национальности. У 162 женщин верифицирован диагноз ИБС, из них у 76 выявлен постменопаузальный остеопороз – 1-я (клиническая) группа. Диагноз остеопороза выставлялся на основании рентгеновской остеоденситометрии, при значениях Т-критерия –2,5 SD и ниже и наличии низкоэнергетических переломов типичной локализации

в анамнезе, случившихся в возрасте старше 50 лет. 86 женщин с ИБС без остеопороза сформировали 2-ю (клиническую) группу. 43 женщины контрольной группы не имели риска сердечно-сосудистых заболеваний, факторов риска остеопороза, при рентгеновской остеоденситометрии у них определена нормальная МПКТ. Исследование проведено согласно принципам надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации ВОЗ.

Всем испытуемым с помощью полимеразной цепной реакции проводили молекулярно-генетическое исследование с определением полиморфизма гена СРБ (С1444Т, С1846Т, С3872Т, А717Г). Выполнено попарное сравнение клинических групп с контролем и межгрупповое сравнение с целью исключения ассоциации исследуемых полиморфизмов с наличием ИБС и установления возможной связи с наличием остеопороза. Использовали реактивы ООО «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена проводили в термцикле (модель «Бис»-М111). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Статистическая обработка данных проводилась посредством on-line калькулятора (http://gen-exp.ru.calculator_org.php). Для сравнения частот распределения аллелей и генотипов в группах использовали критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Методом оценки шансов с 95%-ным доверительным интервалом рассчитана степень риска развития события.

Результаты исследования

При сравнении 1-й группы с контролем можно заключить, что статистически значимое различие распределения аллелей и генотипов выявлено только для двух полиморфизмов гена СРБ: С3872Т и С1444Т. По полиморфизму С3872Т в 1-й группе чаще встречались аллель С и реже аллель Т, а в группе здоровых лиц чаще выявлялся гомозиготный генотип ТТ. Наличие генотипа ТТ ассоциировано со снижением риска заболевания. Относительно полиморфизма С1444Т получены следующие результаты: в 1-й группе аллель Т выявлялась чаще, ее наличие ассоциировалось с увеличением риска заболевания в 1,5 раза. В этой же группе частота обнаружения гомозиготного генотипа ТТ была выше и ассоциировалась с 1,5-кратным увеличением риска заболевания (табл. 1).

Во 2-й группе получены аналогичные результаты: статистически значимое различие с контролем в распределении аллелей и генотипов между группами выявлено для двух полиморфизмов – С3872Т и С1444Т. Чаще встречалась аллель С полиморфизма С3872Т и реже – аллель Т. Гомозиготный генотип ТТ в контроле преобладал и был ассоциирован со снижением риска заболевания. Относительно полиморфизма СРБ С1444Т установлено, что аллель

Т чаще обнаруживалась у женщин с ИБС, а аллель С – у здоровых (контроль). Гомозиготный генотип данного полиморфизма относительно чаще выявлялся у представителей 2-й группы, однако различия с контролем здесь не достигли уровня статистической значимости. Гомозиготный генотип СС значимо чаще регистрировался у здоровых лиц (табл. 2).

Для определения ассоциации полиморфизмов с развитием остеопороза сравнивали между собой клинические группы, но статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов здесь обнаружено не было. Однако при анализе распределения аллелей и генотипов в зависимости от локализации остеопоротических переломов была выявлена ассоциация между полиморфизмом С1444Т и переломами дистальных отделов лучевой кости: для пациенток с генотипом СС риск таких переломов был выше в 1,5 раза (отношение шансов – 1,49, 95% доверительный интервал – 1,2–1,85). По полиморфизму С1846Т установлена связь с переломами позвонков: у женщин с наличием генотипа СТ их риск увеличивался в 4,5 раза (отношение шансов – 4,45, 95% доверительный интервал – 1,05–18,73).

Обсуждения полученных данных

Согласно результатам проведенных ранее исследований, была определена ассоциация между некоторыми мутациями в гене С-реактивного белка и предрасположенностью к коронарным заболеваниям. При исследовании представителей этнической популяции Хань в Китае сделан вывод, что аллель –717А гена СРБ вызывает у них предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям. Однако связи с уровнем СРБ в плазме крови здесь найдено не было [5]. В нашем исследовании подобная взаимосвязь также не обнаружена, что отчасти можно объяснить этнически одинаковым составом клинических групп. Относительно полиморфизма С1444Т выяснено, что повышенный уровень СРБ регистрировался для аллеля Т. Кроме того, выявлена позитивная связь между носительством генотипа ТТ и развитием инфаркта миокарда [2]. В нашем исследовании показано, что у женщин с ИБС в сочетании с остеопорозом аллель Т и гомозиготный генотип ТТ встречались достоверно чаще, наличие этого генотипа было ассоциировано с 1,5-кратным повышением риска развития заболевания. При сравнении группы женщин с изолированной ИБС и контроля обнаружена сходная тенденция, однако статистической достоверности данные отличия не достигали.

В 2003–2004 гг. при исследовании AIRGENE на европейской популяции, включавшей 1003 человека, было раскрыто, что минорный аллель 3872Т полиморфизма С3872Т ассоциирован со снижением уровня СРБ и уменьшением риска смертельного исхода при сердечно-сосудистых заболеваниях [8]. Нами установлено, что аллель Т и гомозиготный генотип в 1-й и 2-й группах встречались достоверно реже, чем

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов полиморфизма генов СРБ у женщин с ИБС и постменопаузальным остеопорозом

Полиморфизм гена СРБ			Частота, %		OR ²	95% CI ³
			1-я группа	Контроль		
С3872Т	аллель	С	0,59 ¹	0,44	1,24	1,02–1,52
		Т	0,41 ¹	0,56	0,84	0,65–0,92
	генотип	СС	31,6	20,9	1,20	0,92–1,57
		ТТ	13,2 ¹	32,6	0,59	0,36–0,98
		СТ	55,2	46,5	1,13	0,86–1,49
С1846Т	аллель	С	0,59 ¹	0,74	0,81	0,67–0,97
		Т	0,41 ¹	0,26	0,81	0,67–0,97
	генотип	СС	31,6	16,3	1,34	1,01–1,69
		ТТ	13,2	25,6	0,70	0,44–1,13
		СТ	55,2	58,1	0,95	0,73–1,25
С1444Т	аллель	С	0,58 ¹	0,84	0,67	0,56–0,80
		Т	0,42 ¹	0,16	1,48	1,24–1,76
	генотип	СС	32,9 ¹	69,8	0,57	0,41–0,78
		ТТ	15,8 ¹	2,30	1,52	1,22–1,90
		СТ	51,3 ¹	27,9	1,40	1,07–1,80
А717G	аллель	А	0,76	0,84	0,85	0,69–1,05
		G	0,24	0,16	0,90	0,74–1,08
	генотип	AA	60,5	69,8	0,86	0,66–1,13
		GG	7,9	2,3	1,37	0,98–1,91
		AG	31,6	27,9	1,06	0,80–1,41

Здесь и в табл. 2:

¹ Разница с контролем статистически значима.

² Odds Ratio – соотношение шансов.

³ Confidence Interval – доверительный интервал.

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфизма генов СРБ у женщин с ИБС

Полиморфизм гена СРБ			Частота, %		OR ²	95% CI ³
			2-я группа	Контроль		
С3872Т	аллель	С	0,62 ¹	0,44	1,22	1,06–1,54
		Т	0,38 ¹	0,56	0,78	0,64–0,93
	генотип	СС	31,6	20,9	1,25	0,99–1,58
		ТТ	11,6 ¹	32,6	0,57	0,35–0,93
		СТ	52,3	46,5	1,08	0,84–1,38
С1846Т	аллель	С	0,56 ¹	0,74	0,77	0,65–0,91
		Т	0,44 ¹	0,26	0,79	0,66–0,96
	генотип	СС	30,2	16,3	1,26	0,99–1,59
		ТТ	6,97 ¹	25,6	0,49	0,25–0,95
		СТ	62,83	58,1	1,06	0,82–1,38
С1444Т	аллель	С	0,65 ¹	0,84	0,75	0,63–0,88
		Т	0,35 ¹	0,16	1,33	1,13–1,56
	генотип	СС	43,0 ¹	69,8	0,69	0,54–0,89
		ТТ	12,8	2,3	1,43	1,14–1,77
		СТ	44,2	27,9	1,25	0,98–1,58
А717G	аллель	А	0,71 ¹	0,84	0,80	0,67–0,95
		G	0,29 ¹	0,16	1,40	1,09–1,80
	генотип	AA	52,3	69,8	0,79	0,62–1,00
		GG	10,5	2,3	1,39	1,08–1,77
		AG	37,2	27,9	1,14	0,89–1,45

в контроле. Наличие гомозиготного генотипа ассоциировалось с уменьшением риска развития заболевания. Наконец, на базе исследования Cardiovascular Health Study получены результаты, свидетельствующие о связи 1846С/Т с содержанием СРБ и, как следствие, со смертностью от сердечно-сосудистых

заболеваний [9]. Мы же не увидели значимой разницы по частоте гетерозиготного генотипа, вероятно, он ассоциирован именно с исходами сердечно-сосудистых заболеваний, а не с риском их развития. Хотелось бы отметить, что гомозиготный генотип ТТ данного полиморфизма чаще регистрировался в группе здоровых лиц.

Не было установлено различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизмов между группами женщин с сочетанной патологией и изолированной ИБС. Но при анализе распределения аллелей и генотипов в зависимости от локализации остеопоротических переломов была выявлена ассоциация по полиморфизму С1444Т с переломами дистальных отделов лучевой кости, а по полиморфизму С1846Т – с переломами позвонков.

Заключение

Полиморфизмы С3872Т и С1444Т гена СРБ ассоциированы с ИБС. У носителей аллели Т и генотипа ТТ полиморфизма С1444Т в 1,5 раза увеличен риск ИБС. Нет различий в распределении аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов при сравнении женщин, имеющих сочетание ИБС и остеопороза, со страдавшими только ИБС. Риск развития переломов лучевой кости ассоциирован с полиморфизмом С1444Т, для женщин с генотипом СС он выше в 1,5 раза. Риск переломов позвонков ассоциирован с полиморфизмом С1846Т, причем у носителей генотипа СТ – в 4,5 раза.

Литература / References

1. Короткова Т.А. Влияние генетических и внешнесредовых факторов на формирование пиковой костной массы у подростков // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 3. С. 34–37.
Korotkova T.A. Influence of genetic and external factors on the formation of peak bone mass in adolescents // Osteoporosis and osteopathy. 2004. No. 3. P. 34–37.
2. Шахнович Р.М., Сулинина Т.С., Барсова Р.М. Полиморфизм С1444Т гена СРБ и концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови при инфаркте миокарда // Кардиология. 2010. № 8. С. 4–12.
Shakhnovich R.M., Sulina T.S., Barsova R.M. Polymorphism of C1444T gene of CRP and concentration of C-reactive protein in blood serum with myocardial infarction // Cardiology. 2010. No. 8. P. 4–12.
3. Barendse E.I., Berman M., Kukreja S.C. [et al.]. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women // Calcif. Tissue Int. 1998. Vol. 62, No. 3. P. 209–213.
4. Browner W.S., Sooley D.G., Vogt T.M. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density // Lancet. 1991. Vol. 338. P. 335–338.
5. Chen J., Zhao J., Huang J. [et al.]. -717A>G polymorphism of human C-reactive protein gene associated with coronary heart disease in ethnic Han Chinese: the Beijing atherosclerosis study // J. Mol. Med. 2005. Vol. 83, No. 1. P. 72–78.
6. Hak A.E., Pols H.A.P., Van Hemert A.M. [et al.]. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause. A population-based longitudinal study // Arterioscler. Throm. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20. P. 1926–1931.
7. Karouzakis E., Neidhart M., Gay R.E. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint distraction // Immunol. Lett. 2006. Vol. 106, No. 1. P. 8–137.
8. Kolz M., Koenig W., Müller M. [et al.]. DNA variants, plasma levels and variability of C-reactive protein in myocardial infarction survivors: results from the AIRGENE study // European Heart Journal. 2007. Vol. 29. P. 1250–1258.
9. Lange L.A., Carlson C.S., Hindorf L.A. [et al.]. Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events // JAMA. 2006. Vol. 296. P. 2703–2711.
10. Pankow J.S., Folsom A.R., Cushman M. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study // Atherosclerosis. 2001. Vol. 154. P. 681–689.
11. Pocock N.A., Eisman J.A., Hopper J.L. [et al.]. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study // J. Clin. Invest. 1987. Vol. 80. P. 706–710.
12. Ratson S.H. The genetic of osteoporosis // Bone. 1999. Vol. 25, No. 1. P. 85–86.
13. Ridker P.M., Bassuk S.S., Toth P.P. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: evidence and clinical application // Curr. Atherosclerosis. 2003. Vol. 5. P. 341–349.
14. Szalai A.J., Wu J., Lange E.M. [et al.]. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein gene promoter that affect transcription factor binding, after transcriptional activity, and association with differences in baseline serum CRP level // J. Mol. Med. 2005. Vol. 83, No. 6. P. 440–447.
15. Van der Reecke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality // Am. J. Med. 1999. Vol. 106. P. 273–278.

Поступила в редакцию 25.10.2017.

THE FREQUENCY OF ALLELES AND GENOTYPES OF POLYMORPHISM OF C-REACTIVE PROTEIN GENE IN WOMEN WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

S.Yu. Tsarenok, V.V. Gorbunov, A.A. Dutova
Chita State Medical Academy (39a Gorkogo St. Chita 672090
Russian Federation)

Objective. Aim: to study the frequency of alleles and genotypes of polymorphisms of the C-reactive protein (CRP) gene (C1444T, C1846T; C3872T; A717G) in women with ischemic heart disease (IHD) and osteoporosis.

Methods. 205 postmenopausal women aged from 60 to 76 years, living in the Trans-Baikal Territory, Russian nationality were examined. In 162 women, the diagnosis of IHD was verified, among them 76 postmenopausal osteoporosis (the first clinical group) was detected. 86 women with IHD (without osteoporosis) made up the second clinical group. 43 women of the control group did not have a risk of cardiovascular diseases and osteoporosis. Molecular genetic investigation was performed by polymerase chain reaction.

Results. A statistically significant difference in the distribution of alleles and genotypes for CRP polymorphisms: C3872T and C1444T was found in women with IHD comparison with healthy individuals. The T allele and the homozygous TT genotype of the polymorphic region C3872T were more often detected among healthy individuals. For polymorphism C1444T it was established that in patients with IHD allele T and genotype TT were more frequent and associated with an increase in the risk of IHD by 1.5 times. We have not identified the relationship between the presence of osteoporosis and the studied polymorphisms of CRP. We studied the distribution of alleles and genotypes depending on the localization of fractures. It was established that C1444T polymorphism is associated with fractures of the radial bone, polymorphism C1846T is associated with an increased risk of vertebral fractures.

Conclusions. C3872T and C1444T polymorphisms of the CRP gene are associated with IHD. In carriers of T allele and CT genotype of C1444T polymorphism, the risk of IHD increased 1.5 times. We did not find any differences in the distribution of alleles and genotypes of the studied polymorphisms when comparing women who have a combination of IHD and osteoporosis with women with IHD. The risk of development of fractures of the radial bone is associated with polymorphism C1444T. For women with CC genotype, the risk is increased by 1.5 times. The risk of vertebral fractures is associated with polymorphism C1846T. The carriers of CT genotype risk increased by 4.5 times.

Keywords: C1444T, C1846T, C3872T, A717G

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 65–68.

УДК 616.831-005.1-06:616.12-008.331.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.69-73

Субклинические характеристики предикторов мозгового инсульта

А.Ю. Лазуткина¹, В.В. Горбунов²¹ Региональная дирекция медицинского обеспечения на Забайкальской железной дороге (672000, г. Чита, ул. Чкалова, 117),² Читинская государственная медицинская академия (672090, г. Чита, ул. Горького 39а)

Представлен результат наблюдения в 2008–2013 гг. за 7959 мужчинами – работниками локомотивных бригад Забайкальской железной дороги в возрасте от 18 до 66 лет, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний за исключением гипертонической болезни 1-й степени I и II стадий. Всем респондентам ежегодно осуществлялся поиск факторов риска и поражений органов-мишеней сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования у наблюдаемых развилось 19 мозговых инсультов, для которых многофакторным регрессионным анализом были определены предикторы: возраст, артериальная гипертензия, курение, скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте более 12 м/с, гипергликемия.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, поражение органов-мишеней, мозговой инсульт

Доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности в Российской Федерации составляет 57%. Около 40% людей в нашей стране умирает в трудоспособном возрасте (25–64 года) [4]. В основе сердечно-сосудистой патологии лежит эндотелиальная дисфункция (ЭД). В настоящее время признана мультифакторная этиология сердечно-сосудистых заболеваний, способность одного фактора риска усиливать другой и повышать вероятность ЭД в зависимости от общего числа факторов риска и их комбинации. И поскольку отмечена связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ЭД с мозговым инсультом (МИ) [1, 15], мы решили проследить вероятность и время его развития под воздействием предикторов этого заболевания с целью профилактики и улучшения прогнозирования данной патологии.

Материал и методы

В исследовании 2008–2013 гг. приняли участие 7959 мужчин – работников локомотивных бригад ЗабЖД в возрасте 18–66 лет ($38,6 \pm 10,3$ года), с уровнем здоровья выше популяционного, не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, за исключением гипертонической болезни 1-й степени I и II стадий. Всем респондентам, согласно рекомендациям РМОАГ (2008) и ВНОК (2011), осуществлялся поиск основных и дополнительных (психосоциальный стресс и чрезмерное потребление алкоголя) фактов риска и поражений органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях. За время исследования у наблюдаемых произошли 19 МИ, которые в выборке за 2011 г. оценили множественным регрессионным анализом. Определили предикторы МИ и их относительный риск в KRelRisk 1.1 (табл. 1) [5]. Для оценки вероятности и времени развития МИ при воздействии установленных предикторов выполнили анализ выживаемости. Согласно требованиям этого анализа сформировали выборку, включавшую всех респондентов от начала наблюдения и до конечного

исхода (продолжение работы, увольнение, профнепригодность, смерть), по датам их наступления. При удовлетворительном согласии данных с распределением семейства Вейбулла на выборке построили таблицу кумулятивной вероятности выживания. Время развития МИ под воздействием всех установленных предикторов определили при графической оценке кривой Каплана–Майера. Далее в регрессионной модели Кокса провели сравнение времени жизни лиц, не имевших и имевших МИ, с включением в нее предикторов данного заболевания. Это позволило выделить факторы, оказывающие при МИ наиболее значимое влияние на функцию выживания (ФВ) – вероятность избежать исхода (инсульта). При графической оценке влияния каждого предиктора на ФВ определили критические временные интервалы возникновения данного исхода от их воздействия и объяснили этот патологический процесс стадиями прогрессирования ЭД. Учитывали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Вероятность выживания при МИ в первый год наблюдения равнялась 100%, к концу наблюдения – 99,67% (табл. 2). Таким образом, за 6 лет мозговая катастрофа произошла у 0,33% респондентов. ФВ плавно снижалась со 100 до 99,7% с 300-го до 1720-го дня наблюдения и критически падала на 3,1% (с 99,7 до 96,6%) на 1720-й день наблюдения (рис. 1).

Таблица 1

Предикторы МИ

Предиктор ^а	Мозговой инсульт (19 случаев)		
	β	ОР ^б	95% ДИ ^б ОР
Возраст 25–60 лет	0,03	2,3	0,3–17,4
Курение	0,03	3,2	0,9–11,0
АГ	0,04	6,9	2,6–18,1
СРПВ > 12 м/с	0,05	24,7	3,5–172,6
Гипергликемия	0,04	8,4	2,0–35,9

^а АГ – артериальная гипертензия, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны (на каротидно-феморальном отрезке).

^б ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Лазуткина Анна Юрьевна – старший инспектор-врач РДМО на Забайкальской железной дороге; e-mail: lazutkina_au59@mail.ru

Таблица 2
Кумулятивная вероятность выживания при МИ

Интервал ^a	Число наблюдений				Групповая вы- живаемость, %	SE ^b
	всего, абс.	выбыв- ших, абс.	в т.ч. с МИ			
			абс.	%		
1	7959	822	2	0,03	100,00	0,000000
2	7137	341	7	0,10	99,97	0,000187
3	6796	633	4	0,06	99,87	0,000423
4	6163	351	4	0,06	99,81	0,000523
5	5812	5811	2	0,03	99,74	0,000620
6	1	1	0	0	99,67	0,000787

^a Каждый интервал – 404,2 дня.

^b Standard Error – стандартная ошибка (выживаемости).

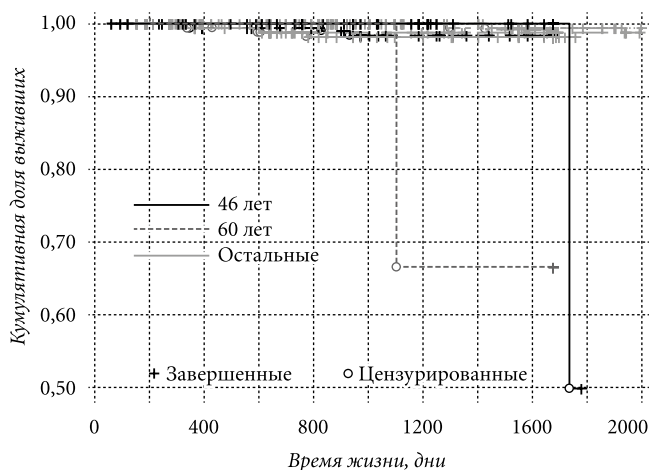


Рис. 2. Функция выживания при МИ в зависимости от предиктора «возраст» в диапазоне 46–60 лет.

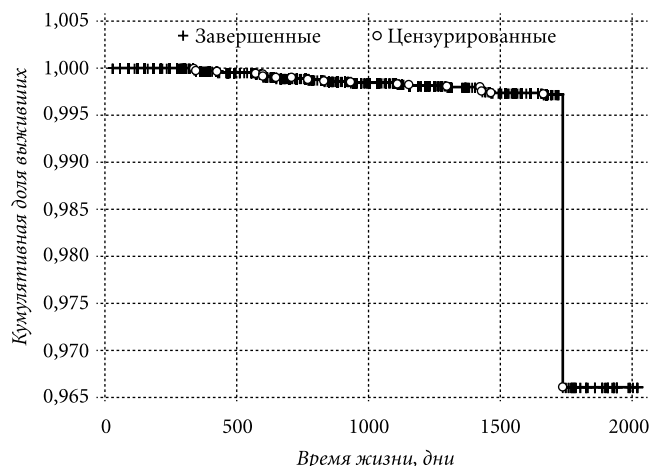


Рис. 1. Функция выживания при воздействии всех предикторов (см. табл. 1) при развитии МИ.

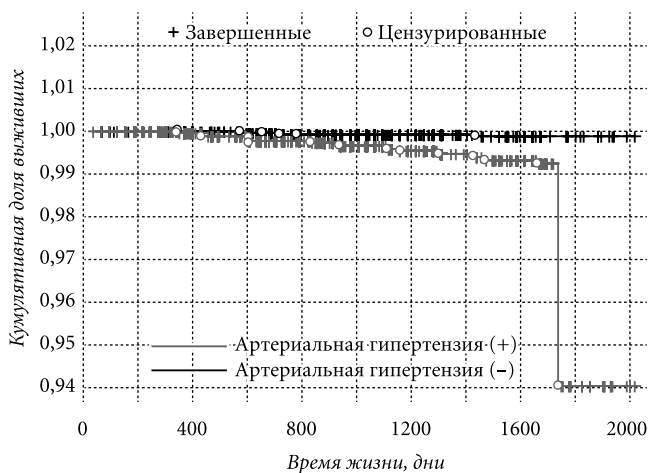


Рис. 3. Функция выживания при МИ в зависимости от предиктора «артериальная гипертензия».

Таблица 3

Сравнительный анализ выживаемости при воздействии предикторов мозгового инсульта у лиц, имевших и не имевших этот исход (модель Кокса)

Предиктор МИ ^a	t	p
Возраст	2,43	0,01
Курение	2,26	0,02
АГ	2,10	0,04
Гипергликемия	0,21	0,83
СРПВ > 12 м/с	2,01	0,04

^a АГ – артериальная гипертензия, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны (на каротидно-феморальном отрезке).

Сравнение времени жизни лиц, не имевших и имевших МИ, проводили в регрессионной модели Кокса с включением в нее предикторов этого исхода. Установленные значения $\chi^2 = 29,67$ и $p < 0,00002$ подтвердили статистическую значимость этой модели. При оценке по критериям t и p получили статистически достоверный результат для предикторов «возраст», «курение», «артериальная гипертензия», «скорость распространения пульсовой волны» (СРПВ) на каротидно-феморальном отрезке более 12 м/с. Для предиктора

«гипергликемия» статистически значимый результат получен не был (табл. 3).

При оценке по методу Каплана–Майера двух групп (с предиктором и без него) для каждого предиктора как отдельного эффекта, способного оказать влияние на ФВ, получили статистически значимые результаты (при $Z = 16,15$) для предиктора «возраст» в диапазоне 45–60 лет (рис. 2). Для полного возрастного диапазона установленных исходов МИ (25–60 лет) статистически значимый результат получен не был. Статистически значимый результат также установлен для предикторов «артериальная гипертензия» ($Z = 3,92$, рис. 3), «курение» (при $Z = 1,99$, рис. 4), и «СРПВ > 12 м/с» (при $Z = 4,15$, рис. 5). Для предиктора «гипергликемия» статистически значимый результат получен не был.

По кривым Каплана–Майера названных предикторов определили их отличия и оценили динамику во времени наблюдения значений ФВ у двух групп лиц, имевших и не имевших исследуемые предикторы. Зная, что ЭД вовлечена в патогенез и клиническое течение всех известных сердечно-сосудистых заболеваний и связана с риском неблагоприятных исходов [15], под методами оценки выживаемости понимают изучение закономерности появления ожидаемого события во

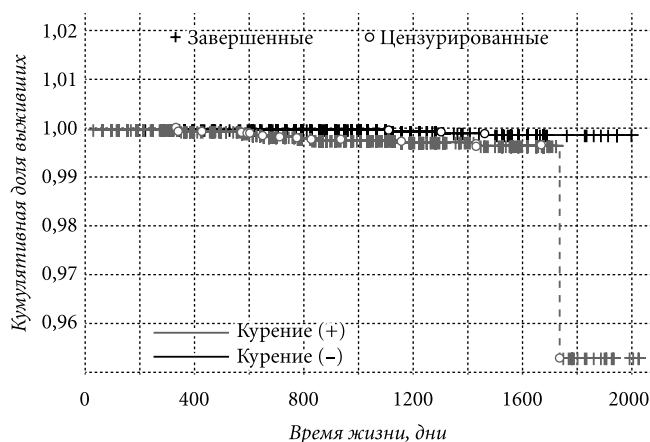


Рис. 4. Функция выживания при МИ в зависимости от предиктора «курение».

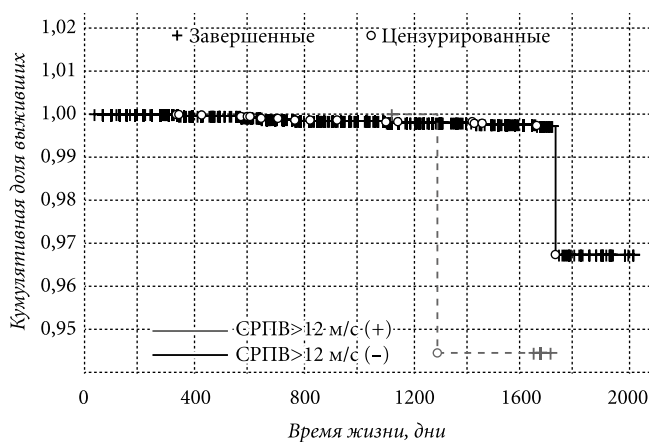


Рис. 5. Функция выживания при МИ в зависимости от предиктора «СРПВ > 12 м/с».

времени [8]. Кривая Каплана–Майера, будучи ступенчатой функцией, показывает оценки, выраженные в процентах числа пациентов, «оставшихся в живых» на различных временных этапах от начала исследования [6]. Вместе с тем, переменная отклика в анализе выживаемости – это время до наступления события, и связанные с ним факторы, которые могут приблизить или отдалить анализируемый исход [6]. Была сформулирована гипотеза, что доклиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний под воздействием факторов риска обусловлено стадийностью ЭД [12] с реализацией в конечный сердечно-сосудистый исход, а кривые выживаемости Каплана–Майера отражают прогрессирующее течение ЭД и особенности клинического течения и прогноза исхода [7]. В начале наблюдения кривая Каплана–Майера не отклоняется от базовой линии (все пациенты «живы»), конструктивные и деструктивные процессы в эндотелии уравновешены – сосудистых исходов нет. Со временем деструктивные процессы в эндотелии начинают преобладать. Возникают первые клинические проявления («отказы»), и кривая Каплана–Майера начинает отклоняться от базовой линии. Далее деструктивные процессы в эндотелии начинают превалировать над конструктивными, происходит срыв компенсации и развитие сердечно-сосудистого события, проявляющееся критическим падением ФВ и массовыми «отказами».

Установили, что для МИ ФВ при воздействии предиктора «артериальная гипертензия» имеет три периода, (рис. 3, табл. 4):

1. Время отсутствия влияния предиктора (стадия компенсации ЭД) – первые 340 дней наблюдения.
2. Время минимального влияния предиктора (стадия субкомпенсации ЭД) – с 340-го до 1740-го дня наблюдения (1400 дней).
3. Время срыва компенсации (стадия декомпенсации ЭД и развитие МИ) – 1740-й день.

Для МИ ФВ при воздействии предиктора «возраст» имеет три периода (рис. 2, табл. 4):

1. Время отсутствия влияния предиктора в диапазоне возраста 45–60 лет (стадия компенсации ЭД) – первые 310 дней наблюдения.

2. Время минимального влияния предиктора в диапазоне возраста 45–60 лет (стадия субкомпенсации ЭД) – с 310 до 1720 дня наблюдения (1410 дней).

3. Время срыва компенсации (стадия декомпенсации ЭД и развития МИ). Для возраста в диапазоне 45–60 лет период не определен; для возраста 46 лет – 1720-й день; для возраста 60 лет – 1100-й день.

Вместе с тем, оценили относительный риск для критических возрастов. Для 46 лет он равнялся 2,24 (95% доверительный интервал – 0,30–16,66), для возраста 60 лет – 40,14 (95% доверительный интервал 5,86–275,12).

Для МИ ФВ при воздействии предиктора «курение» имеет три периода (рис. 4, табл. 4):

1. Время отсутствия влияния предиктора (стадия компенсации ЭД) – первые 340 дней наблюдения.
2. Время минимального влияния предиктора (стадия субкомпенсации ЭД) – с 340-го до 1720-го дня наблюдения (1380 дней).
3. Время срыва компенсации (стадия декомпенсации ЭД и развития МИ) – 1720-й день.

Таблица 4

Субклинические предикторы МИ

Предиктор ^а	Влияние ^б	t ¹	t ²	t ³
Возраст 45–60 лет	t, дни	310	1410	∞
	ФВ, %	100	98,5	98,5
Возраст 46 лет	t, дни	1720	–	1
	ФВ, %	100	–	50,0
Возраст 60 лет	t, дни	1100	–	1
	ФВ, %	100	–	66,0
АГ	t, дни	340	1400	1
	ФВ, %	100	99,4	94,0
Курение	t, дни	340	1380	1
	ФВ, %	100	99,7	95,4
СРПВ > 12 м/с	t, дни	1300	–	1
	ФВ, %	100	–	94,5

^а АГ – артериальная гипертензия, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны (на каротидно-фemorальном отрезке).

^б t – время влияния предиктора на ФВ: t¹ – до влияния на ФВ (стадия компенсации ЭД), t² – время минимального влияния на ФВ (стадия субкомпенсации ЭД), t³ – время максимального влияния на ФВ (стадия декомпенсации ЭД и развития МИ).

Для МИ ФВ при воздействии предиктора «СРПВ более 12 м/с» имеет два периода (рис. 5, табл. 4):

1. Время действия предиктора до его влияния на ФВ (стадия компенсации ЭД) – первые 1300 дней наблюдения.
2. Время срыва компенсации (стадия декомпенсации ЭД и развития МИ) – 1300-й день.

Обсуждение полученных данных

В исследовании S. Laurent et al. [14] показано, что у больных с артериальной гипертензией и повышенной жесткостью артерий по критерию СРПВ значительно чаще развивается МИ, это подтверждается результатом настоящего исследования в части признания СРПВ > 12 м/с как самостоятельного предиктора МИ. Полученные результаты в отношении предикторов «артериальная гипертензия» и «возраст» подкрепляются данными J.G. Evans, G. Rose [13] о том, что существует прямая тесная связь между уровнем систолического и диастолического артериального давления и риском смерти от МИ. Если, по данным этих авторов, при систолическом артериальном давлении 120 мм рт. ст. риск смерти от МИ не превышает 1%, то при его повышении до 180 мм рт. ст. у лиц в возрасте 50–59 лет он увеличивается в 15 раз.

Важнейшей особенностью адренергических сплетений симпатического отдела вегетативной нервной системы считается их адаптационно-трофическое воздействие на ткани внутренних органов. С течением времени в центральной и периферической нервной системе происходят возрастные изменения соотношений активности их симпатического и парасимпатического отделов. Первый претерпевает инволюцию раньше. Причины и механизмы возрастной гибели нервных клеток неизвестны [10]. Начиная с 30–35-летнего возраста плотность адренергических нервных сплетений у здоровых людей начинает снижаться. Изменения адренергических терминалей, осуществляющих адаптационно-трофическую функцию, нарушения нервной регуляции оболочек сосудов обнаруживаются в зонах, предрасположенных к атеросклерозу, и предшествуют этому процессу [9]. Как в норме, так при артериальной гипертензии состояние адренергических нервных сплетений в возрастном аспекте в различных органах нарушается неравномерно и носит нелинейный характер [10, 11], что совпадает с данными исследования нелинейно протекающих процессов в сосудах мозга при возрастном атеросклеротическом поражении. Одним из основных механизмов такой инактивации может служить перекисное окисление липидов регуляторных нейронов, которое может обрываться как самопроизвольно, так и с помощью эндогенных и экзогенных антиоксидантов (в частности, пероксидного радикала), блокирующих активные формы кислорода. Так, снижение с возрастом уровня эндогенных антиоксидантов интенсифицирует разрушение нейронных клеточных мембран рефлекторной дуги двухнейронного кардиоваскулярного рефлекса (обеспечивающего перебор

крови через систему микроциркуляции), следствием чего становится рост артериального давления и, фактически – запуск процесса старения [2]. Вместе с тем в исследовании И.А. Гребенкиной и др. [3] установлены прогрессирующие изменения про- и антиоксидантного баланса у пожилых пациентов с артериальной гипертензией, связанные с увеличением концентрации продуктов перекисного окисления липидов и их конечных метаболитов, а также истощение антиоксидантной системы, сопровождающееся прогрессирующей ЭД и дисбалансом системы «прооксиданты – антиоксиданты» в сторону первых.

Таким образом, МИ развивался у работников локомотивных бригад ЗабЖД под воздействием комбинации предикторов: возраст, курение, артериальная гипертензия, гипергликемия, СРПВ > 12 м/с (табл. 1), которые определили 6-летнюю выживаемость при МИ в группе из 7959 человек в 99,67% (табл. 2). В отсутствие предикторов «курение» и «артериальная гипертензия» инсульт не развивается, так как кривые Каплана–Майера (рис. 2, 4) не отклоняются от 100% результата ФВ или имеют незначительный тренд.

Предикторы «возраст в диапазоне 45–60 лет», «курение», «артериальная гипертензия», «СРПВ > 12 м/с» оказались значимо связаны с исходом МИ (рис. 2–5, табл. 3) и оказывали на ФВ самостоятельное влияние. Эти предикторы воздействовали с различной силой, которую можно оценить по ФВ (табл. 4).

Сильным разрушающим эффектом обладал предиктор «возраст 46 и 60 лет» (ФВ – 50 и 66%, соответственно). Для всего возрастного диапазона (45–60 лет) при относительном риске 7,8 (доверительный интервал – 2,6–23,6), за исключением критических возрастов (46 и 60 лет) ФВ определена в 98,5%. Более слабым разрушающим эффектом обладали предикторы «курение», «СРПВ > 12 м/с», «артериальная гипертензия: ФВ определена для них в 95,4, 94,5 и 94%, соответственно (табл. 4).

Время действия предикторов включает три периода ЭД: компенсации, субкомпенсации и декомпенсации [12], имевших разную продолжительность. Период субкомпенсации ЭД может отсутствовать, как установлено для возраста 46 и 60 лет и СРПВ > 12 м/с (рис. 2, 5, табл. 4). Знание времени периодов воздействия предикторов на эндотелий сосудов открывает новые возможности более точного прогнозирования МИ, разработки профилактических программ, новых методов лечения субклинического атеросклеротического процесса.

Предиктор «гипергликемия» с относительным риском 8,4 (табл. 1) не оказывает самостоятельного влияния на ФВ. Возможно, этот предиктор реализует свой негативный эффект посредством взаимодействия с предикторами, оказывающими самостоятельное влияние на ФВ при МИ и/или предикторами более низкого уровня [5].

Выводы

Мозговые инсульты развились у работников локомотивных бригад ЗабЖД под воздействием комбинации

предикторов: возраст, артериальная гипертензия, курение, СРПВ > 12 м/с, гипергликемия.

ФВ, как единица измерения силы воздействия предиктора, определяет вероятность наступления события во времени жизни рассматриваемого объекта и дает оценку влияния предикторов на риск подобного исхода.

Предикторы мозгового инсульта неоднородны по величине поражающего эффекта, реализации прогрессирующего течения ЭД в сосудистый исход через самостоятельное воздействие или в комбинации с другими предикторами. Вместе с тем, графическое изображение течения ЭД изученных предикторов МИ может стать предметом прицельных научных исследований морфологических и биохимических превращений, сопровождающих этот процесс. Так как любая гипотеза, основанная на логике фактов и достоверном предположении об устойчивой качественной зависимости, требует своего завершающего этапа – практической проверки (опровержения или неопровержения).

Старение сосудов головного мозга протекает нелинейно, неравномерно и имеет свои критические возрастные периоды.

Благодарность: компании MEDESK за оцифровку и формализацию массива исследовательского материала и тем самым представленную возможность провести его программную статистическую обработку.

Литература / References

1. Болезни сердца и сосудов / под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1480 с. Diseases of heart and vessels / A.J. Kamm, T.F. Luscher, P.W. Seruys (eds.). Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 1480 p.
2. Волобуев А.Н., Петров Е.С. Возрастное развитие синдрома SAD и первичная артериальная гипертензия // Здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т. 15, № 1–4. С. 360–361. Volobuev A.N., Petrov E.S. Age development of syndrome SAD and primary arterial hypertension // Health and education millennium. 2013. Vol. 15, No. 1–4. P. 360–361.
3. Гребенкина И.А., Попова А.А., Яковлева И.В. [и др.]. Критерий прогрессирующей дисфункции эндотелия сосудов у пациентов с артериальной гипертензией // Сибирское медицинское обозрение. 2011. Т. 71, № 5. С. 13–17. Grebenkina I.A., Popova A.A., Yakovleva I.V. [et al.]. Criteria of endothelial dysfunction progression in patients with hypertension // Siberian Medical Review. 2011. Vol. 71, No. 5. P. 13–17.
4. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 6. Прил. 2. С. 1–64. Cardiovascular prevention. Recommendations of RSSC // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011. Vol. 10, No. 6. Suppl. 2. P. 1–64.
5. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Прогностическая значимость факторов сердечно-сосудистого риска, поражений органов мишеней для возникновения мозгового инсульта у работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге // Сибирский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 93–95. Lazutkina A.Y., Gorbunov V.V. The prognostic significance of cardiovascular risk factors and end-organs damages to cause a cerebral stroke among workers of locomotive crews on Transbaikal railway // Siberian Medical Journal. 2014. No. 4. P. 93–95.
6. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: аннотированное руководство для редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с. Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated guide for editors and reviewers / V.P. Leonov (ed.). M: Practical Medicine, 2011. 480 p.
7. Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 234 с. Orlova N.V. Inflammation and risk factors of cardiovascular disease: Thesis MD. Moscow, 2008. 234 p.
8. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В. [и др.]. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 6. С. 48–56. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part II. Survival analysis and multivariate statistics // Problems of endocrinology. 2009. Vol. 55, No. 6. P. 48–56.
9. Швалев В.Н., Гуски Г., Сосунов А.А., Тарский Н.А. Преобразования симпатико-адреналовой системы в пожилом и старческом возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Казанский мед. журнал. 2003. Т. 84, № 6. С. 401–408. Shvalev V.N., Guski G., Sosunov A.A., Tarsky N.A. Transformations of sympathoadrenal system in elderly and senile age as risk factors of cardiovascular diseases // Kazan Medical Journal. 2003. Vol. 84, No. 6. P. 401–408.
10. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М: Наука. 1992. 365 с. Shvalev V.N., Sosunov A.A., Guski G. Morphological basis of cardiac innervation. M: Nauka, 1992. 365 p.
11. Швалев В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы // Кардиология. 2001. № 2. С. 10–14. Shvalev V.N., Tarskiy N.A. The phenomenon of early age-related involution of the sympathetic division of the autonomic nervous system // Cardiology. 2001. No. 2. P. 10–14.
12. Aird W.C. Endothelium as an organ system // Crit. Care Med. 2004. Vol. 32 (Suppl. 5). P. 271–279.
13. Evans J.G., Rose G. Hypertension // Br. Med. Bull. 1971. Vol. 27. P. 37–42.
14. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness and stroke in hypertension: therapeutic implications for stroke prevention // CNS Drugs. 2005. Vol. 19, No. 1. P. 1–11.
15. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 1899–1906.

Поступила в редакцию 22.12.2015.

SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF PREDICTORS OF CEREBRAL STROKE

A.Yu. Lazutkina¹, V.V. Gorbunov²

¹ Regional management office of medical supply on Trans-Baikal

Railway (117 Chkalova St. Chita 672000 Russian Federation),

² Chita State Medical Academy (39a Gorkogo St. Chita 672090

Russian Federation)

Objective. The aim of this work was to determine the probability and development time of cerebral stroke from the effects of disease predictors.

Methods. The study is based on data, taken between 2008–2013 which involves 7959 workers of engine-crew brigades (Transbaikal railway, Russia) who were inspected for risk factors, lesions of end-organs cardiovascular diseases by determining the number of predictors of cerebral stroke.

Results. Probability and development time of cerebral stroke was determined by analyzing both: overall effects of all predictors of this disease and effects of each predictor separately.

Conclusions. The obtained knowledge has practical value for prediction, prevention and treatment of cerebral stroke.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, defeat of end-organs, cerebral stroke

УДК 616-002.5-036.22(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.74-76

Оценка ситуации по туберкулезу в Приморском крае за последние 14 лет (2003–2016)

В.В. Лавренюк, Л.Н. Мотанова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

На основании данных мониторинга Приморского краевого противотуберкулезного диспансера проведена оценка эпидемической ситуации по туберкулезу, в том числе и с множественной лекарственной устойчивостью в Приморском крае за 2003–2016 гг. Было отмечено снижение заболеваемости этой инфекцией, которая тем не менее превышала общероссийскую в 2–2,5 раза. Заболеваемость детей, напротив, увеличилась, что отчасти можно связать с внедрением в практику новых технологий, способствующих выявлению малых форм заболевания. При снижении распространенности инфекции отмечена тенденция к увеличению доли форм с множественной лекарственной устойчивостью. Напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Приморье, по мнению авторов, обусловлена социальными и экономическими факторами, а также значительными миграционными потоками.

Ключевые слова: заболеваемость туберкулезом, распространенность туберкулеза, смертность от туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость

Туберкулез остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, представляющих научный и практический интерес. В последние годы в России отмечается снижение заболеваемости туберкулезом. Данная тенденция характерна и для Дальневосточного федерального округа [3]. Но несмотря на некоторые позитивные изменения в Дальневосточный федеральный округ наряду с Сибирским федеральным округом остается самым неблагоприятным по туберкулезу в Российской Федерации [1, 4]. Серьезную проблему представляет постоянно нарастающее бремя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В Приморском крае и в благополучные 60-е годы прошлого столетия заболеваемость этой инфекцией превышала средний показатель по стране, а в период ухудшения эпидемической ситуации данная тенденция стала особенно выраженной и привела к превышению эпидемиологических показателей туберкулеза в 2–2,5 раза по сравнению со средними данными по России [5]. Высокие заболеваемость и распространенность туберкулеза в регионе определяют значительные контингенты больных с МЛУ, что связано также с территориальной близостью к Китаю, где распространен Пекинский штамм микобактерии, характеризующийся такой устойчивостью.

Цель исследования: оценить эпидемическую ситуацию по туберкулезу, в том числе и с МЛУ, в Приморском крае за 2003–2016 гг.

Материалы и методы

Анализировались данные эпидемиологического мониторинга Приморского краевого противотуберкулезного диспансера. Изучались основные эпидемиологические показатели – заболеваемость туберкулезом (в т.ч.

с МЛУ), распространенность этого заболевания (в т.ч. с МЛУ), доля случаев с МЛУ среди бактериовыделителей, смертность от туберкулеза.

Результаты исследования

Территориальный показатель заболеваемости туберкулезом в Приморском крае с 2003 г. постоянно рос, достигнув максимума в 2009 г. В данный период был также отмечен всплеск заболеваемости среди детей, которая с 2005 г. начала увеличиваться и достигла максимума в 2009 г. Аналогичную динамику демонстрировала и заболеваемость туберкулезом подростков. С 2010 г. территориальный показатель заболеваемости туберкулезом начал снижаться, оставаясь тем не менее на высоких цифрах: заболеваемость детей до 2010 г. увеличивалась, а с 2011 г. снижалась, находясь, впрочем, на высоком уровне (рис. 1).

Распространенность туберкулеза в Приморском крае продемонстрировала волнообразную динамику: с 2004 до 2007 г. она снижалась, с 2008 г. увеличивалась, а затем – к 2014 г. – опять снижалась, но в 2015–2016 гг. снова стала повышаться. Распространенность туберкулеза среди детей до 2007 г. уменьшилась, а с 2008 г. стала увеличиваться. Распространенность туберкулеза среди подростков в крае с 2003 до 2009 г. снижалась, а затем начала возрастать. В целом в 2013–2014 гг. распространенность туберкулеза в Приморском крае понижалась, хотя этот показатель значительно превышал средний по стране (рис. 2). Снижение распространенности туберкулеза было обусловлено улучшением эффективности терапии, что способствовало ослаблению опасности экзогенной суперинфекции, и объясняется уменьшением заболеваемости туберкулезом, которое произошло в последние годы.

Наблюдение за заболеваемостью туберкулезом с МЛУ в Приморском крае осуществляется с 2007 г., когда доля такой устойчивости среди вновь выявленных

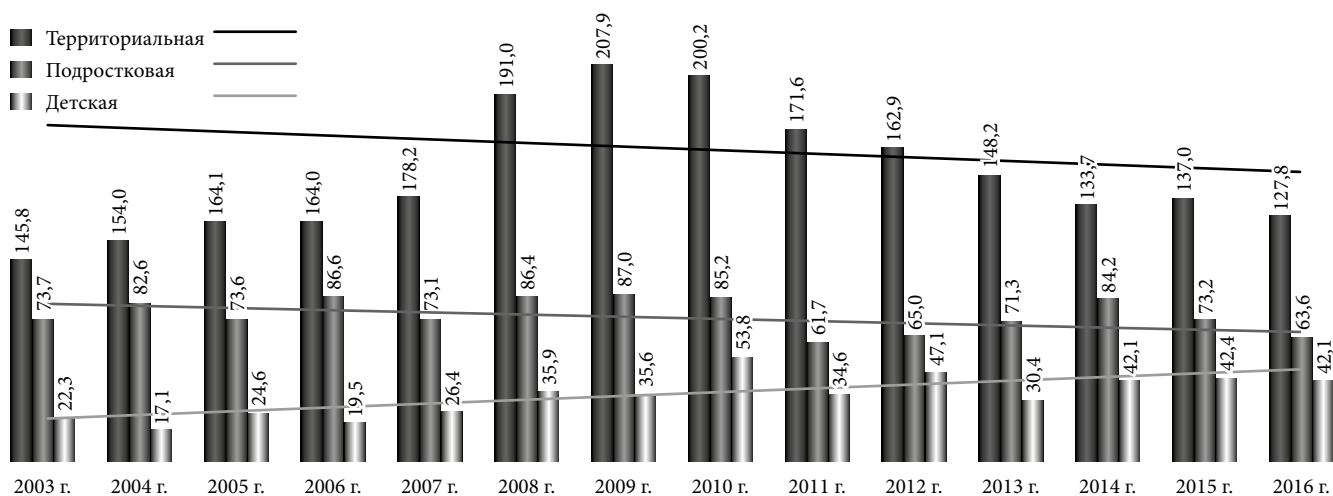


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом в Приморском крае в 2003–2016 гг. (на 100 тыс. населения).

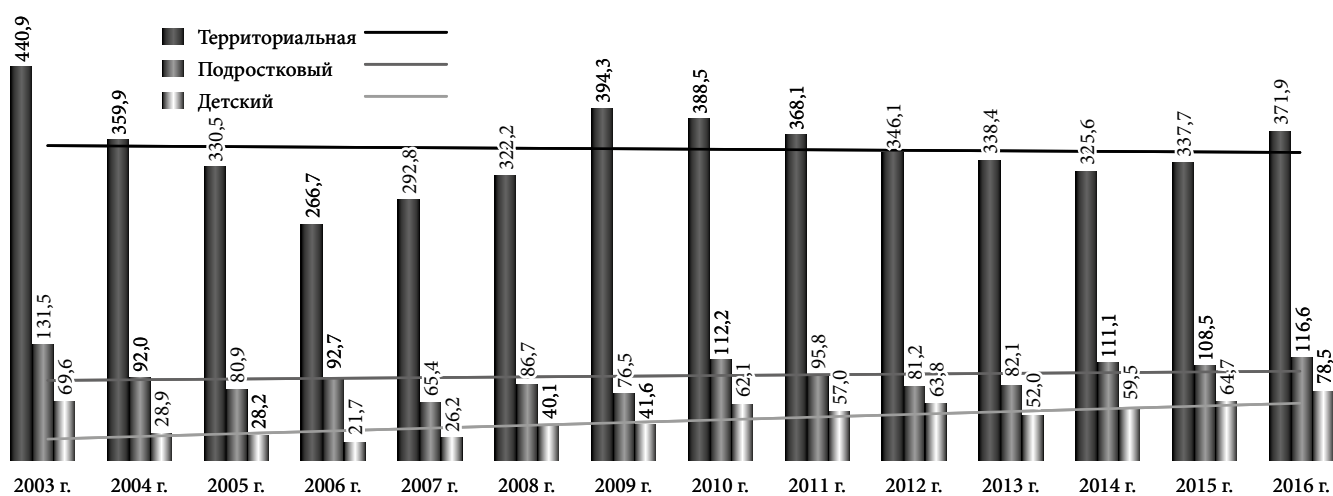


Рис. 2. Распространенность туберкулеза в Приморском крае в 2003–2016 гг. (на 100 тыс. населения).

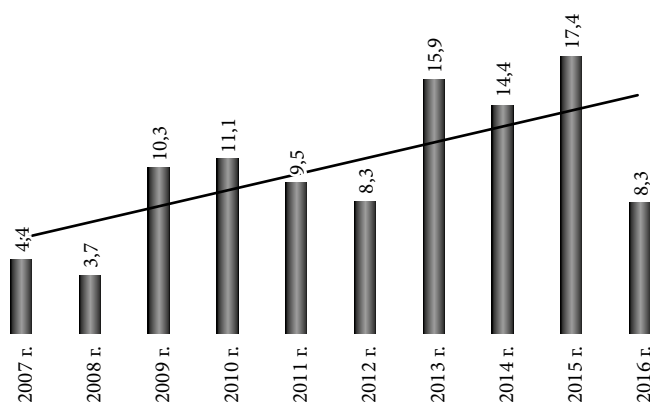


Рис. 3. Заболеваемость туберкулезом с МЛУ в Приморском крае в 2007–2016 гг. (на 100 тыс. населения)

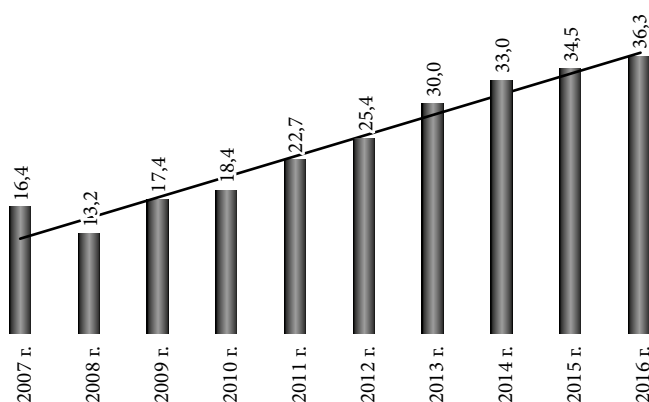


Рис. 4. Доля туберкулеза органов дыхания с МЛУ среди заболевших с МБТ (+) в Приморском крае в 2007–2016 гг. (%)

бактериовыделителей с поражением органов дыхания составила 13,7%. С 2009 г. этот показатель начал возрастать и достиг максимума в 2015 г., продемонстрировав некоторое снижение в 2016 г. (рис. 3). Доля МЛУ в контингентах пациентов-бактериовыделителей с туберкулезом органов с 2007 по 2016 г. увеличилась в 2,2 раза (рис. 4).

С 2003 по 2006 г. в Приморском крае умирало от туберкулеза по одному ребенку в год; в 2007 и 2015 г.

умерли по двое детей, в 2009 г. – один ребенок. В 2004, 2008 г. и с 2010 по 2014 гг. и в 2016 г. смертности детей от туберкулеза не отмечалось. Также за весь период наблюдения не регистрировалась смертность от туберкулеза среди подростков. Таким образом, территориальный показатель смертности населения от туберкулеза с 2003 по 2005 г. увеличивался, в 2006 и 2007 гг. упал, в 2008 г. снова увеличился, а с 2009 г. начал прогрессивно снижаться (рис. 5).

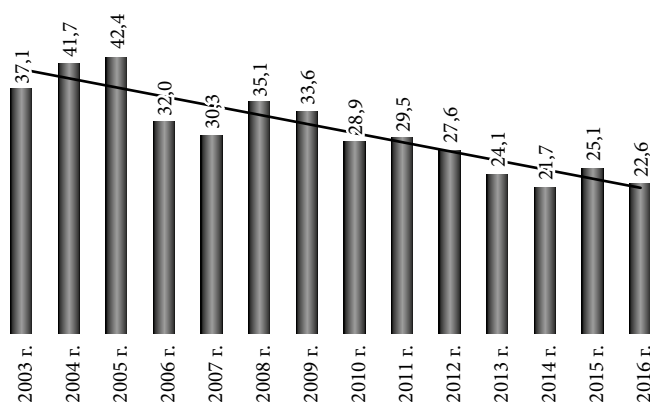


Рис. 5. Смертность от туберкулеза в Приморском крае в 2013–2016 гг. (на 100 тыс. населения)

Обсуждение полученных данных

За 2003–2016 гг. отмечено значительное понижение показателя заболеваемости туберкулезом населения Приморского края. При этом заболеваемость превышала данные по России в 2–2,5 раза. Причинами напряженности эпидемиологической ситуации здесь можно назвать социально-экономические и климатические условия, а также огромные миграционные потоки. На показатель заболеваемости детей в этот период большое влияние оказало внедрение в практику фтизиопедиатрии нового препарата – рекомбинантного туберкулезного аллергена «Дискинтест», с последующей компьютерной томографией при обнаружении высокого риска туберкулезной инфекции. Внедрение новых технологий привело к выявлению малых форм первичного туберкулеза у детей, которые ранее не диагностировались [2]. Одновременно, перед фтизиопедиатрами встала проблема оценки активности подобных форм заболевания. Снижение показателя распространенности туберкулеза, обусловленное повышением эффективности терапии, способствовало уменьшению опасности экзогенной суперинфекции и спаду заболеваемости. В тоже время отмечается тревожная тенденция к нарастанию туберкулеза с МЛУ

Заключение

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Приморье в 2003–2016 гг. оставалась напряженной и была одной из самых неблагоприятных в России. Основные эпидемиологические показатели, несмотря на некоторое снижение, превышали средние по стране, возрастали показатели заболеваемости туберкулезом с МЛУ. Очевидно, что для эффективной борьбы с этой инфекцией нужны комплексные научно обоснованные меры по активизации выявления заболевших, повышению качества бактериологической диагностики, совершенствованию лечения и диспансерного наблюдения. В сложившихся условиях только дальнейшая интеграция и преемственность в работе фтизиатрической службы и общей лечебной сети могут способствовать улучшению территориальных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Приморском крае.

Литература / References

1. Краснов В.А., Чернышев В.М., Стрельченко О.В. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского федерального округа // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 8. С. 8–14.
Krasnov V.A., Chernyshev V.M., Strel'chenko O.V. Factors hampering the improvement of the tuberculosis situation in the subjects of the Siberian Federal District // Tuberculosis and Lung Diseases. 2012. No. 8. P. 8–14.
2. Мотанова Л.Н., Зубова Е.Д. Значение массовой туберкулинодиагностики в выявлении туберкулеза органов дыхания у детей различных возрастных групп // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 4, С. 54–56.
Motanova L.N., Zubova E.D. The role of total tuberculin diagnostics in detecting respiratory tuberculosis in children of different age groups // Pacific Medical Journal. 2012. No. 4. P. 54–56.
3. Мурашкина Г.С., Алексеева Т.В., Новикова Н.М. [и др.]. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном Федеральном округе в 2003–2008 гг. // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 1. С. 10–16.
Murashkina G.S., Alekseeva T.V., Novikova N.M. [et al.]. The epidemic situation of tuberculosis in the Far Eastern Federal District in 2003–2008 // Tuberculosis and Lung Diseases. 2011. No. 1. P. 10–16.
4. Мязишева Т.В., Гуденков М.А. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Смоленской области за 12 лет (1999–2010) // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 11. С. 17–24.
Myakisheva T.V., Gudenkov M.A. Characteristics of epidemiological indicators for tuberculosis in the Smolensk region for 12 years (1999–2010) // Tuberculosis and Lung Diseases. 2013. No. 11. P. 17–24.
5. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. М.: Триада, 2011. 280 с.
Tuberculosis in the Russian Federation, 2010: analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation. Moscow: Triada, 2011. 280 p.

Поступила в редакцию 15.11.2017.

ASSESSMENT OF THE SITUATION FOR TUBERCULOSIS IN PRIMORYE OVER THE LAST 14 YEARS (2003–2016)

V.V. Lavrenyuk, L.N. Motanova

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective. The study objective is to assess the tuberculosis epidemiological situation including that of multiple drug resistance in Primorsky territory.

Methods. The data of epidemiological monitoring of Primorsky Regional Tuberculosis Dispensary were analyzed. The main epidemiological indicators - morbidity, prevalence and mortality from tuberculosis from 2003 to 2016 were studied.

Results. A significant decrease in the indicator of the total incidence of tuberculosis among the population of Primorsky territory was noted. At the same time, the incidence here exceeded the average for Russia by 2–2.5 times. At the same time, there is an alarming trend towards an increase in the share of multidrug-resistant tuberculosis. The reason for the tension of the situation are social and economic, climatic conditions, significant migration flows.

Conclusion. Reduction of the prevalence of tuberculosis, due to the increased effectiveness of therapy, contributed to reducing the risk of exogenous super-infection and reducing morbidity. To effectively combat tuberculosis, comprehensive evidence-based measures, further integration and continuity in the work of the TB services and the general medical network are needed.

Keywords: tuberculosis incidence, tuberculosis prevalence, tuberculosis mortality, multiple drug resistance

УДК 616.12-008.331.1-074/-076: 612.018.26

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.77-82

Содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц различного сердечно-сосудистого риска

Л.В. Родионова, Н.Г. Плехова, Д.Ю. Богданов, Н.В. Захарчук

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

С целью оценки показателей адипокинов сыворотки крови во взаимосвязи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний обследованы 395 человек, из них 215 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). При комбинации таких факторов риска, как избыточный вес, курение, дислипидемии у пациентов с АГ отмечалось значительное изменение адипокинового профиля: повышение уровня резистина и снижение уровня адипонектина. Обнаружены взаимосвязи между интенсивностью курения и концентрацией резистина и адипонектина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лептин, резистин, адипонектин

Сердечно-сосудистые заболевания относятся к ведущим причинам смертности населения большинства стран, включая Российскую Федерацию. Несмотря на четко определившуюся тенденцию снижения числа сердечно-сосудистых катастроф в структуре смертности населения России от 927,4 в 2003 г. до 635,3 на 100000 населения в 2015 г., показатели смертности в нашей стране остаются значительно выше, чем в большинстве стран Европы, США и ряде стран Азии. Так, в 2015 г. их доля среди причин смерти в Российской Федерации составила 48,7%, что было выше, чем в Великобритании (29%), Франции (22%) и Германии (35%). Следует признать, что успехи в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и сопряженное с этим увеличение ожидаемой продолжительности жизни, прежде всего зависят от эффективности борьбы с факторами риска [11].

Наиболее значимыми по распространенности модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска признаны артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и курение. Согласно результатам многоцентрового эпидемиологического исследования распространенности сердечно-сосудистых заболеваний ЭССЕ-РФ с участием 15571 пациента из 12 субъектов федерации заболеваемость АГ в популяции возросла с 39,7 до 43,4% [2]. АГ в нашей стране отмечается у 45,4% мужчин и 41,6% женщин в возрасте 25–64 лет. Более чем у одной трети лиц, включенных в исследование ЭССЕ-РФ, АГ сочеталась с абдоминальным ожирением, особенно среди женщин, где это сочетание зарегистрировано почти у каждой второй обследованной в возрасте до 50 лет и у большинства – в возрасте 55–64 года.

Неблагоприятный фенотип АГ в сочетании с факторами метаболического риска в виде абдоминального ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе способствует развитию сахарного диабета (СД), ускорению поражения органов-мишеней и воз-

никновению сердечно-сосудистых индексных событий. Особое место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний при наличии устойчивой комбинации факторов риска, по соглашению названной метаболическим синдромом, занимают гормоны висцеральной жировой ткани или адипокины. К настоящему времени наиболее изученным гормоном, вырабатываемым висцеральными адипоцитами, называют лептин, избыточный синтез которого при метаболическом синдроме связывают с симпатической гиперактивацией, синтезом провоспалительных цитокинов и развитием инсулинорезистентности [3]. Менее изучены среди адипокинов, но вызывающие живой интерес в области патогенеза риска развития сердечно-сосудистых катастроф при АГ, адипонектин и резистин. Внимание исследователей к адипокинам вызвано в том числе их возможным участием в прогрессировании поражения органов-мишеней при курении. Установлено, что у курящих лиц с АГ достоверно чаще, чем у некурящих, встречаются компоненты метаболического синдрома [12].

К настоящему времени в литературе недостаточно представлена информация, касающаяся содержания адипокинов у лиц с АГ и курением. Изучение их содержания при различной комбинации факторов риска поможет оценить вклад гормонов жировой ткани в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, подойти к персонифицированной оценке риска их возникновения и формированию методов оптимальной профилактики.

Цель исследования: оценить содержание адипокинов (лептина, адипонектина и резистина) в сыворотке крови у пациентов с АГ при наличии и отсутствии курения табака.

Материал и методы

Обследованы 395 человек в возрасте 25–60 лет, принимавших участие в исследовании ЭССЕ-РФ, из них 215 пациентов с АГ – 110 мужчин и 105 женщин, из

которых курили 62 и 45, соответственно. Группу контроля составили 180 практически здоровых добровольцев (90 мужчин и 90 женщин) аналогичного возраста, из них 48 курящих мужчин и 36 курящих женщин, обследованных и прошедших анкетирование в рамках ЭССЕ-РФ.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 25 и более 60 лет, сопутствующие заболевания внутренних органов, ВИЧ-инфекция, беременность, психические заболевания, онкологические заболевания, отказ от участия. Также не включались в исследование военнослужащие срочной службы, лица, находившиеся в местах лишения свободы, и пациенты, неспособные понять цели и задачи исследования.

Во всех случаях определяли показатели липидного спектра, включая содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Уровни адипонектина, лептина и резистина в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем BioVender R&D Products (Czech Republic) и планшетного фотометра Multiskan FC Thermo Scientific на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ТГМУ.

Статистическая обработка материалов проведена с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010). Статистически значимое различие в независимых группах между количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для установления связи между отдельными показателями применяли метод линейного корреляционного анализа. Проведен расчет средних значений и их стандартных ошибок ($M \pm s$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исследуемые группы достоверно не различались по полу и возрасту (табл. 1). У 157 из 215 пациентов с АГ (73%) выявлен семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний.

Как и ожидалось, в группе лиц с АГ были выше значения систолического и диастолического артериального давления, которые соответствовали уровню гипертензии 1-й степени. У лиц с АГ установлены статистически значимо более высокие показатели индекса массы тела и объема талии. В этой же группе отмечены более высокие значения общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов по сравнению

с контролем. Однако показатели липидного спектра находились в рамках рекомендованных значений, превысив референсный интервал только у мужчин с АГ по уровню триглицеридов. Мужчины, как и ожидалось, были выше женщин и имели более высокие значения массы тела. Прочие показатели у мужчин и женщин достоверно не различались (табл. 1).

У лиц, страдавших АГ, содержание лептина оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе, составив, соответственно, $3,6 \pm 0,5$ и $1,3 \pm 0,2$ мкг/мл. Одновременно с увеличением содержания лептина в сыворотке крови у них отмечена большая, чем в контроле, концентрация резистина – $10,8 \pm 0,2$ против

Таблица 1

Характеристики групп обследованных

Показатель ¹	Контроль (n=180)		Пациенты с АГ (n=215)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
<i>Клиническая характеристика</i>				
Возраст, лет	37,8 $\pm$ 5,1	38,1 $\pm$ 6,2	42,1 $\pm$ 9,1	39,9 $\pm$ 4,1
Рост, см	177,0 $\pm$ 6,4	166,4 $\pm$ 8,2 ³	176 $\pm$ 6,7 ³	165,2 $\pm$ 7,5 ³
Вес, кг	84,5 $\pm$ 3,0	74,8 $\pm$ 3,4 ³	89,8 $\pm$ 4,3 ³	79,4 $\pm$ 2,1 ³
ИМТ, кг/м ²	26,7 $\pm$ 3,2	26,8 $\pm$ 3,2	28,7 $\pm$ 3,4 ²	29,0 $\pm$ 3,5 ²
ОТ, см	79,1 $\pm$ 4,8	71,0 $\pm$ 5,6	99,0 $\pm$ 4,1 ²	86,4 $\pm$ 5,2 ²
ИКЧ, пачка/лет	4,5 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,2	7,3 $\pm$ 0,2 ²	4,6 $\pm$ 0,2
САД, мм рт.ст.	125,0 $\pm$ 9,2	120,0 $\pm$ 8,3	147,5 $\pm$ 8,1 ²	145,0 $\pm$ 5,5 ²
ДАД, мм рт.ст.	72,0 $\pm$ 8,0	68,0 $\pm$ 7,0	90,0 $\pm$ 5,0 ²	87,0 $\pm$ 6,0 ²
ЧСС, уд./мин	71,0 $\pm$ 5,0	69,0 $\pm$ 6,0	73,0 $\pm$ 7,0	70,0 $\pm$ 7,0
<i>Показатели липидного профиля</i>				
ОХ, ммоль/л	3,5 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 1,0 ²	5,5 $\pm$ 1,0 ²
ЛПНП, ммоль/л	2,5 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 1,0 ²	3,6 $\pm$ 1,0 ²
ЛПВП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3
ТГ, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,4	2,2 $\pm$ 0,5 ²	1,4 $\pm$ 0,5 ²
Глюкоза, ммоль/л	4,8 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,8	5,3 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 0,6
Лептин, мкг/мл	1,3 $\pm$ 1,0	1,2 $\pm$ 1,1	2,6 $\pm$ 0,7	4,7 $\pm$ 0,5 ^{2, 3}
Адипонектин, мкг/мл	9,2 $\pm$ 1,5	12,2 $\pm$ 1,4 ³	7,2 $\pm$ 1,5 ²	7,2 $\pm$ 1,0 ²
Резистин, нг/мл	5,5 $\pm$ 1,1	5,8 $\pm$ 1,2	10,4 $\pm$ 1,3 ²	11,2 $\pm$ 1,2 ²

¹ ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИКЧ – индекс курящего человека, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды.

² Разница с соответствующим контролем статистически значима.

³ Разница с мужчинами статистически значима.

Таблица 2

Содержание адипокинов в сыворотке крови в зависимости от статуса курения

Содержание адипокинов	Контроль (n=180)		Пациенты с АГ (n=215)	
	курящие	некурящие	курящие	некурящие
Лептин, мкг/мл	1,9 $\pm$ 1,5	2,6 $\pm$ 1,7	3,4 $\pm$ 1,5	3,2 $\pm$ 1,7
Адипонектин, мкг/мл	12,9 $\pm$ 1,5	11,7 $\pm$ 1,5	6,1 $\pm$ 1,4 ¹	8,7 $\pm$ 1,0
Резистин, нг/мл	8,5 $\pm$ 0,51	5,0 $\pm$ 0,5	12,8 $\pm$ 1,2 ¹	8,9 $\pm$ 1,2

¹ Различия с некурящими статистически значимы.

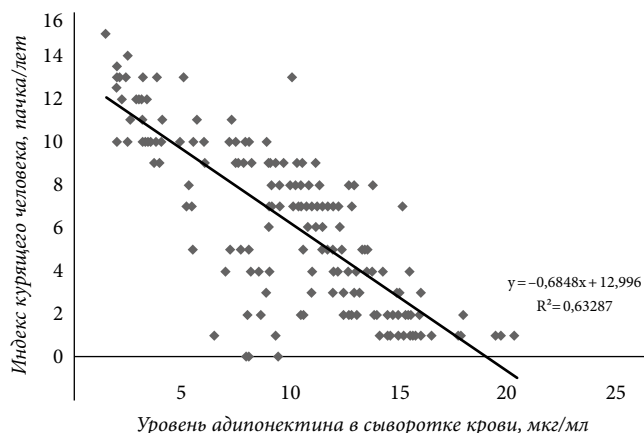


Рис. 1. Корреляционные связи между интенсивностью курения и уровнем адипонектина в сыворотке крови.

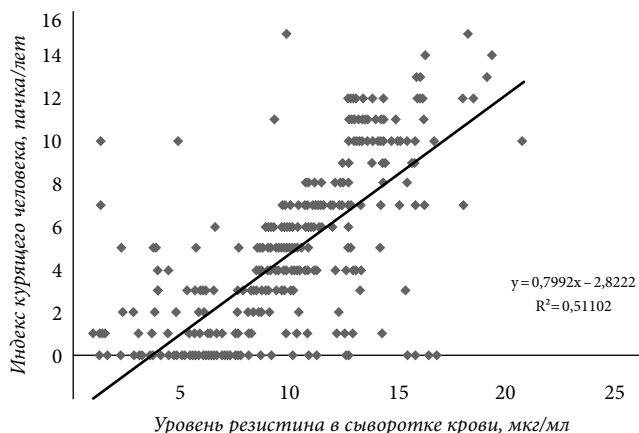


Рис. 2. Корреляционные связи между интенсивностью курения и уровнем резистина в сыворотке крови.

$6,8 \pm 0,2$ нг/мл. Концентрация же адипонектина была достоверно ниже – $7,2 \pm 1,5$ мкг/мл (против $10,7 \pm 1,2$ мкг/мл в контроле). Возможно, это связано с утратой при АГ ангиопротективной способности адипонектина. В ряде исследований определено его участие в ингибировании экспрессии молекул адгезии с последующим предотвращением присоединения моноцитов к клеткам эндотелия и снижении активности воспаления, стимулируемого фактором некроза опухоли- α [8]. При попытке поиска различий в содержании адипокинов по половому признаку обнаружено достоверное повышение уровня лептина в сыворотке крови у женщин с АГ. Концентрации резистина и адипонектина здесь достоверно не различались (табл. 1).

В соответствии с целью исследования контрольная группа и пациенты с АГ были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия курения. Согласно проведенному анкетированию индекс курящика составил, соответственно, в группе контроля и у лиц с АГ $4,6 \pm 0,2$ и $5,9 \pm 0,2$ пачка/лет, при этом у мужчин с АГ данный показатель был значимо выше (табл. 1). Из 191 курящего 32 обследуемых указали на высокую степень никотиновой зависимости, о чем свидетельствовал индекс курящика выше 10, в среднем составивший здесь $13,5 \pm 0,5$ пачка/лет.

В группе контроля не установлена разница в содержании лептина и адипонектина в сыворотке крови курящих и некурящих. В то же время содержание резистина у курящих оказалось достоверно выше, чем у некурящих лиц контрольной группы. У курящих пациентов с АГ (то есть при увеличении степени сердечно-сосудистого риска) содержание лептина в сыворотке крови достоверно не отличалось от такового у некурящих, а резистина оказалось достоверно выше. При комбинации АГ и курения концентрация адипонектина была достоверно ниже, чем при отсутствии курения (табл. 2).

При сравнении содержания адипокинов у курящих без АГ (контроль) и курящих с АГ выяснено, что при комбинации факторов сердечно-сосудистого риска концентрация адипонектина была достоверно ниже,

а резистина – выше. Концентрации же лептина в сыворотке крови указанных подгрупп обследованных не различались (табл. 2). Была выявлена отрицательная линейная корреляция между уровнем адипонектина в сыворотке крови пациентов с АГ и индексом курящего человека ($r = -0,68$) и положительная линейная корреляционная взаимосвязь между резистином и индексом курящего человека ($r = 0,79$), что отображено на рис. 1 и 2.

Обсуждение полученных данных

Наиболее значимыми мероприятиями по снижению сердечно-сосудистых индексных событий являются оценка сердечно-сосудистого риска и разработка персонализированного подхода к организации мер профилактики. Для изучения сердечно-сосудистого риска в популяции большинством исследователей рекомендуется шкала SCORE, учитывающая возраст, пол, уровень артериального давления, статус курения и содержание общего холестерина. Следует признать, что большая доля сердечно-сосудистых катастроф в популяции приходится на лиц с низким и средним сердечно-сосудистым риском, часто имеющих единственный традиционный фактор риска. На сегодняшний день актуальной задачей построения прогноза служит поиск предикторов фатальных событий у лиц низкого и промежуточного риска, относящихся к трудоспособному возрасту. В рекомендациях VI пересмотра по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике, созданных при участии 10 европейских сообществ, предусматриваются возможности реклассификации сердечно-сосудистого риска с учетом иных факторов, непредусмотренных SCORE. Одним из таких значимых факторов признаны ожирение и абдоминальное ожирение, оцениваемые с помощью индекса массы тела и окружности талии. Наличие факторов метаболического неблагополучия у лиц, еще не имеющих клинически оформленных заболеваний, тесно связано с риском развития СД и угрозой сердечно-сосудистых событий. Особое

место в развитии и прогрессировании метаболических нарушений принадлежит гормонам висцеральной жировой ткани, или адипокинам. При метаболически неблагоприятном варианте ожирения наблюдается гипертрофия адипоцитов висцеральной жировой ткани и ее инфильтрация макрофагами и лимфоцитами с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, ряда вазоконстрикторных и прокоагуляционных соединений, вносящих вклад в формирование дисфункции эндотелия и последующее ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

Роль адипокинов, синтезируемых жировой тканью, в прогрессировании поражения сердечно-сосудистой системы неоднозначна. Существуют доказательства связи синтеза ряда адипокинов с АГ при ожирении. Признается как наличие в целом адипокинового дисбаланса с поддержанием оксидативного стресса и провоспалительного потенциала плазмы крови, так и «вклад» отдельных адипокинов.

Наиболее изученным адипокином при АГ и ожирении считается лептин. Существует взаимосвязь между избыточным синтезом лептина и инсулина с последующей активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, увеличением реабсорбции воды и натрия в почках и повышением артериального давления. Активация симпатoadреналовой системы способствует развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, которая в свою очередь становится стимулом избыточной симпатической стимуляции, принимая участие в патогенезе метаболического синдрома. Лептин вызывает гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, стимулирует синтез профибротических цитокинов и усиливает проатерогенный потенциал плазмы крови. Кроме того, лептин может увеличивать избыточную жесткость сосудов, внося вклад в патогенез АГ и поражение органов-мишеней [12].

Согласно исследованию L. Huo et al. [6], включившему 160 человек, существует взаимосвязь между повышением содержания лептина и увеличением систолического, диастолического, среднего и пульсового давления. В нашем исследовании установлены достоверно более высокие концентрации лептина в сыворотке крови у пациентов с АГ по сравнению с группой контроля. Также при анализе содержания лептина у женщин и мужчин с АГ получены более высокие значения концентрации лептина именно у женщин. Это может быть связано с особенностями композитной структуры тела женщин (более высокая прослойка жировой ткани) [1], а также может быть объяснено ингибирующим действием андрогенов на синтез лептина у мужчин. При анализе содержания лептина у курящих и некурящих лиц основной и контрольной групп мы не получили ожидаемой достоверной разницы в показателях при комбинации факторов риска.

Менее изученным при АГ адипокином можно назвать адипонектин. По данным одних исследований,

его содержание при АГ снижено и имеет обратную корреляционную зависимость с показателями артериального давления [7]. Другие авторы не находили взаимосвязи между показателями артериального давления и содержанием адипонектина, прослеживая такую связь только в случае избыточной массы тела [3].

Ангиопротективные свойства адипонектина соотносят с возможностью торможения воспалительных процессов в сосудистой стенке за счет способности связываться в зоне воспаления с клетками, подвергшимися апоптозу. Есть доказательства его способности тормозить процессы атеросклероза. При гиперхолестеринемии и гипергликемии увеличивается активность эндотелиальной синтазы оксида азота с последующим избыточным синтезом NO и накоплением в крови мощного окислителя пероксинитрита. Адипонектин обладает способностью влиять на процессы гиперактивации этой синтазы и вторично уменьшать возможность дестабилизации атеросклеротических бляшек [15]. Согласно полученным нами результатам при наличии у пациентов АГ концентрация адипонектина достоверно ниже, чем у пациентов без АГ.

В настоящее время появляются публикации, доказывающие необходимость индивидуализированной оценки содержания адипонектина в случае сердечно-сосудистого риска. Ген адипонектина расположен на участке хромосомы 3q27. Данный локус связан с повышенным риском ожирения и неблагоприятным метаболическим фенотипом [8]. Некоторые исследования показали связь мутаций гена адипонектина и появлением его полиморфных вариантов не только с множественными метаболическими нарушениями, но и с непосредственным риском сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятным прогнозом. В работе N. Mtiraoui et al. [10] выявлена значимая ассоциация с развитием СД 2-го типа в популяции арабов Туниса для 6 из 13 изучаемых полиморфизмов гена ADIPOQ.

Помимо полиморфных вариантов гена адипонектина привлекает внимание его высокомолекулярный подтип. В популяционных исследованиях была отмечена ассоциация между содержанием высокомолекулярного адипонектина и типичным атерогенным профилем плазмы крови у мужчин Японии. Установлена обратная корреляция между показателями высокочувствительного С-реактивного белка и адипонектина помимо таких показателей, как курение, уровень холестерина ЛПНП, а также С-реактивного белка и адипонектина по отдельности с толщиной комплекса интима/медиа каротидной артерии и более высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий [6].

Установлено, что содержание адипонектина, так же как и лептина, различается у мужчин и женщин [1]. В нашем исследовании оказалось, что содержание адипонектина у женщин было выше, чем у мужчин. Возможно, данные различия связаны с большим

вкладом жировой ткани в структуру тела у женщин и протективными свойствами эстрогенов. Снижение уровня адипонектина в сочетании с абдоминальным ожирением, как и генетически обусловленная гипoadипонектинемия связаны с проявлениями метаболического синдрома. На собственном материале у пациентов с АГ установлена отрицательная корреляционная связь между содержанием адипонектина и показателями массы тела ($r=-0,67$), окружности талии ($r=-0,42$) и уровнем триглицеридов ($r=-0,45$). Наиболее низкие значения содержания адипонектина получены при комбинации факторов риска – при АГ и курении.

Согласно Европейским кардиологическим рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 г., курение является общепризнанной причиной развития заболеваний и 50% смертей курящих, которых можно было бы избежать, в половине из них – по причине сердечно-сосудистых заболеваний [5].

S. Efsthathiou et al. [4] провели исследование с участием 106 практически здоровых лиц, которые курили на момент включения в исследование, но не имели других дополнительных факторов риска. У лиц, отказавшихся от курения, наблюдалось достоверное повышение уровня адипонектина (на 1,9 мг/мл) по сравнению с исходным уровнем. У исследуемых, не отказавшихся от курения, уровень адипонектина не изменился. В нашей работе установлена тесная обратная корреляционная зависимость между содержанием адипонектина и интенсивностью курения ($r=-0,68$). Иными словами, у курящих прослежена связь между интенсивностью курения и утратой способности жировой ткани к синтезу адипокина, обладающего кардиопротекторными свойствами.

Наименее изученным и одновременно привлекающим внимание исследователей среди гормонов жировой ткани является резистин, который секретируется пре- и адипоцитами. Резистину отводят достаточно весомую роль в формировании метаболических и сосудистых нарушений в организме человека [13]. Существуют предположения о возможности избыточного уровня резистина выступать в качестве пускового фактора возникновения у мышей метаболических нарушений, связанных с развитием СД и ожирения. Участие резистина в стимуляции воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов дает возможность рассматривать его в качестве маркера или, одновременно, этиологического фактора сосудистых заболеваний [14]. Относительно недавно была определена роль резистина в повышении уровня холестерина ЛПНП [9].

В нашем исследовании уровень резистина был выше у пациентов с АГ, что согласуется с данными других авторов [9, 14]. Достоверных гендерных различий в концентрации резистина обнаружено не было. Согласно полученным результатам, у курильщиков контрольной группы и у лиц с АГ уровень резистина

был выше относительно некурящих пациентов обеих групп обследованных.

Установлено, что содержание лептина и резистина возрастает одновременно у лиц с избыточной массой тела и при ожирении, а количество их рецепторов повышено в зоне абдоминальных жировых отложений. В работе Y. Takata et al. [13] выявлена положительная корреляция между уровнем резистина и артериальным давлением у больных СД 2-го типа. При множественном регрессионном анализе было установлено, что повышенный уровень резистина служит независимым фактором риска артериальной гипертензии у больных СД 2-го типа.

В нашем исследовании обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием резистина в сыворотке крови и уровнем холестерина ЛПВП ($r=-0,54$). Возможно, избыточный синтез резистина вносит вклад в специфический тип дислипидемии при метаболическом синдроме в виде более низкого содержания холестерина ЛПВП.

На наш взгляд, наиболее интересные данные касаются содержания резистина у курящих, как в контроле, так и при АГ. Установлена прямая связь между увеличением содержания резистина в сыворотке крови у курящих и интенсивностью курения ($r=0,79$). То есть при курении и особенно при комбинации факторов риска (АГ и курение) усиливается способность жировой ткани к синтезу резистина, что может вносить вклад в развитие метаболического неблагополучия, формирование процессов инсулинорезистентности и возникновение СД.

Таким образом, согласно проведенным исследованиям установлено, что у лиц низкого и промежуточного сердечно-сосудистого риска, относящихся к возрастной категории до 60 лет, существует дисбаланс в содержании адипокинов в сыворотке крови. Повышение концентрации лептина подтверждено только у женщин с АГ, и количество этого гормона не зависело от статуса курения. Содержание адипонектина имело противоположную характеристику. При АГ оно снижалось, особенно заметно у женщин и при комбинации факторов риска (АГ и курение). Концентрация же резистина повышалась при АГ, у курящих пациентов контрольной группы и особенно при комбинации факторов риска.

Несмотря на принятую, валидизированную и доступную врачам различных специальностей шкалу SCORE, оценка сердечно-сосудистого риска требует дифференцированного подхода с возможной последующей реклассификацией в зависимости от комбинации традиционных и вновь разрабатываемых маркеров. В настоящем исследовании, помимо традиционных, входящих в шкалу SCORE, факторов риска были учтены показатели липидного спектра и избыточная масса тела и/или ожирение, оцененные по индексу массы тела и окружности талии. Установлено, что у лиц с АГ, не превышающей уровень 1-й степени,

в комбинации с избыточной массой тела и дислипидемией наблюдались изменения в содержании гормонов жировой ткани в сыворотке крови. Установлено повышение содержания лептина, преимущественно у женщин, снижение уровня адипонектина и увеличение концентрации резистина. При комбинации факторов риска (АГ и курение) регистрировалось более низкое содержание адипонектина, которое имеет обратную корреляционную зависимость с интенсивностью курения. Наиболее значимо на присутствие такого фактора риска как курение реагировал резистин, концентрация которого в сыворотке крови увеличивалась не только при комбинации факторов риска, но и у курящих контрольной группы, и имела прямую корреляционную зависимость с интенсивностью потребления табака. Признавая вклад гормонов жировой ткани в развитие метаболического неблагополучия, формирование особого типа дислипидемий, возникновение инсулинорезистентности и СД, следует отметить, что у лиц низкого и промежуточного риска недостаточно пользоваться только традиционной шкалой оценки сердечно-сосудистого риска. С целью более четкого определения вероятности сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с комбинацией традиционных факторов риска (АГ и курение) с признаваемыми для возможной рекласификации показателями (избыточная масса тела и/или ожирение и дислипидемия) можно рассмотреть возможность определения адипокинов в сыворотке крови, в частности адипонектина и резистина.

Литература / References

1. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенеза метаболических нарушений у женщин // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21, № 4. С. 356–370.
2. Ковалева Ю.В. Adipose tissue hormones and their role in shaping the hormonal status and the pathogenesis of metabolic disorders in women // Arterial hypertension. 2015. Vol. 21, No. 4. P. 356–370.
3. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и дислипидемия: основные направления стратегии лечения больных высокого сердечно-сосудистого риска // Эффективная фармакотерапия: кардиология и ангиология. 2015. № 3. С. 42–49.
4. Chazova I.E. Hypertension and dyslipidemia: the basic treatment strategy of patients at high cardiovascular risk // Effective pharmacotherapy. Cardiology and angiology. 2015. No. 3. P. 42–49.
5. Allison M.A., Ix J.H., Morgan C. [et al.]. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // J. Hum. Hypertens. 2013. Vol. 27, No. 10. P. 617–622.
6. Efsthathiou S.P., Pefanis A.V., Mountokalakis Th.D. [et al.]. Plasma Adiponectin levels and five-year survival after first-ever Ischemic // Stroke. 2005. Vol. 36. P. 1915–1919.
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2016 // European Heart Journal. 2016. Vol. 37. P. 2315–2381.
8. Huo Cheng L., Li Z., Zheng D. [et al.]. Increased Hs-CRP/adiponectin ratio is associated with increase carotid intima-media thickness // Lipids Health Dis. 2014. Vol. 13. P. 120–125.
9. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K. [et al.]. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure // Diabetes Care. 2002. Vol. 25, No. 6. P. 971–976.
10. Kubota N., Yano W., Kubota T. [et al.]. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake // Cell Metab. 2007. Vol. 6, No. 1. P. 55–68.
11. Melone M., Wilsie L., Palyha O. [et al.]. Discovery of a new role of human resistin hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 59, No. 19. P. 1697–1705.
12. Mtraoui N., Ezzidi I., Turki A. [et al.]. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes in the adiponectin gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in Tunisian Arabs // Diabetes Res. Clin. Pract. 2012. Vol. 97, No. 2. P. 290–297.
13. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A. [et al.]. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1995 to 2015 // JACC. 2017. Vol. 70, No. 1. P. 1–25.
14. Sakovskaia A., Nevzorova V., Brodskaya T., Chkalovec I. Condition aortic stiffness and content of adipokines in the serum of patients with essential hypertension in young and middle-aged // Journal of Hypertension. 2015. Vol. 33, e-Suppl. 1. P. 182.
15. Takata Y., Osawa H., Kurata M. [et al.]. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes // J. Hypertens. 2008. Vol. 51, No. 2. P. 534–539.
16. Takeishi Y., Niizeki T., Arimoto T. [et al.]. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure: a novel link between metabolic signals and heart failure // Circ. J. 2007. Vol. 71. P. 460–464.
17. Yoon J.-H., Kim S.-K., Choi H.-J. [et al.]. Adiponectin provides additional information to conventional cardiovascular risk factors for assessing the risk of atherosclerosis in both genders // PLoS One. 2013. Vol. 8, No. 10. P. e75535.

Поступила в редакцию 30.10.2017

THE SERUM LEVELS OF ADIPOKINES IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT CARDIOVASCULAR RISK

L.V. Rodionova, N.G. Plechova, D.Y. Bogdanov, N.V. Zaharchuk

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective. Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases in the world and the most significant morbidity and mortality cause in working age individuals. According to the results of a multicenter epidemiological study ESSE-RF with the participation 15571 patients from ten country regions, in recent years the prevalence of hypertension in the population increased from 39.7 to 43.4%.

Methods. The research included 395 individuals aged 25 to 60 years, of whom 215 patients with hypertension. All participants measured the height, weight, waist circumference, body mass index, counting the index of the smoker, determined the lipid profile and adipokine levels in serum by enzyme immunoassay.

Results. In patients with hypertension compared with the control group showed a significant decrease in serum adiponectin, the content of resistin had opposite results. The lowest adiponectin concentration obtained in combinations of risk factors hypertension and smoking. Relationship between the smoking intensity and resistin concentration and adiponectin had been identified.

Conclusions. The data indicated a higher factors combination contribution in the development of metabolic problems, diabetes and coronary heart disease. It is revealed that for the better definition the risk of cardiovascular accidents in individuals with traditional risk factors combination (hypertension and smoking) should to consider the adipokines definition in the serum, in particular adiponectin and resistin.

Keywords: arterial hypertension, leptin, resistin, adiponectin

УДК 616.24-007.271-036.12-06:616.124.2:616-002

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.83-87

Повреждения миокарда левого желудочка у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких как проявления системного воспаления

М.Ф. Киняйкин

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),
Приморская краевая клиническая больница №1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57)

Обследовано 145 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 85 из которых также страдали ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения), в возрасте от 42 до 75 лет. Оценивались функция внешнего дыхания, уровень гипоксемии и концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, выполнялась компьютерная электрокардиотопография. Выявлена значительная распространенность поражений миокарда не только правого, но и левого желудочка у пациентов с ХОБЛ, в том числе при сочетании ее с ишемической болезнью сердца. При наличии гипоксемии признаки системного воспаления были выражены сильнее.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, компьютерная электрокардиотопография, провоспалительные цитокины.

Прогноз жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во многом определяется состоянием сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистая патология занимает второе место (27%) в структуре смертности больных ХОБЛ после легочных причин (35%) [5, 6, 10]. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых событий при ХОБЛ повышен в 2–3 раза. Поэтому оценка состояния миокарда у таких пациентов имеет большое значение. Ранее патологию миокарда у больных ХОБЛ в основном связывали с повреждением (гипертрофией и дилатацией) правых отделов сердца и определяли термином «хроническое легочное сердце». В настоящее время под этим термином подразумевают легочную гипертензию, приводящую к гипертрофии и дилатации правого желудочка с развитием хронической сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения [2, 9]. В последние годы появились работы, указывающие на поражение при ХОБЛ миокарда не только правого, но и левого желудочка [3, 4], где его связывают с гипоксемией, метаболическими и дистрофическими повреждениями сердечной мышцы.

Большое значение в патогенезе ХОБЛ отводится системному воспалению. Это подтверждается повышением уровня провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 6, 8 и др.) при этом заболевании [1, 5, 6, 11]. Хроническое системное воспаление при ХОБЛ играет важную роль и в формировании сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Здесь отмечено увеличение риска ее развития, коррелирующее с повышением уровней С-реактивного белка, фибриногена и интерлейкина-6, которые считаются мощными независимыми предикторами сердечно-сосудистой патологии и летальности пациентов с ХОБЛ [5, 6, 9, 10, 11].

Цель настоящего исследования – анализ распространенности повреждений миокарда левого

желудочка у больных ХОБЛ и определение роли системного воспаления в их генезе.

Материал и методы

Обследовано 145 больных ХОБЛ в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст – 60,3 года). Все больные курили. Индекс курящего человека в среднем равнялся 301,3, количество пачко-лет – 41,3. ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD, 2006 г.) диагностирована у 12, тяжелой – у 89, крайне тяжелой – у 44 пациентов. По классификации GOLD (2011) 73 случая относились к группе D, 48 – к группе C и 24 – к группе B. Объем форсированного выдоха за 1 секунду в среднем составил 33,5% от должного, пиковая скорость выдоха – 235,6 л/мин., насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом – 93,6%, парциальное напряжение кислорода – 75,5 мм рт. ст. 63 пациента страдали только ХОБЛ, 82 – ХОБЛ с сопутствующими ишемической болезнью сердца (51 человек) и ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью I–II ст. (31 человек). ИБС проявлялась в виде стенокардии напряжения II–III функционального класса по Канадской классификации.

Всем больным, помимо общеклинического обследования выполнялись электрокардиография, исследование функции внешнего дыхания (аппарат Spirosift 5000, Япония), определение парциального напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови с помощью аппарата Blood Easy Gas (США), насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом – с помощью пульсоксиметра Nonin Опух (США). Критерием гипоксемии считалось снижение парциального напряжения кислорода ниже 80 мм рт. ст. и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом – ниже 95%.

О распространенности повреждений миокарда судили по данным компьютерной электрокардиотопографии (КЭКТОГ), которая проводилась при помощи автоматизированной системы электрокардиографической диагностики «Ритм-М» с использованием

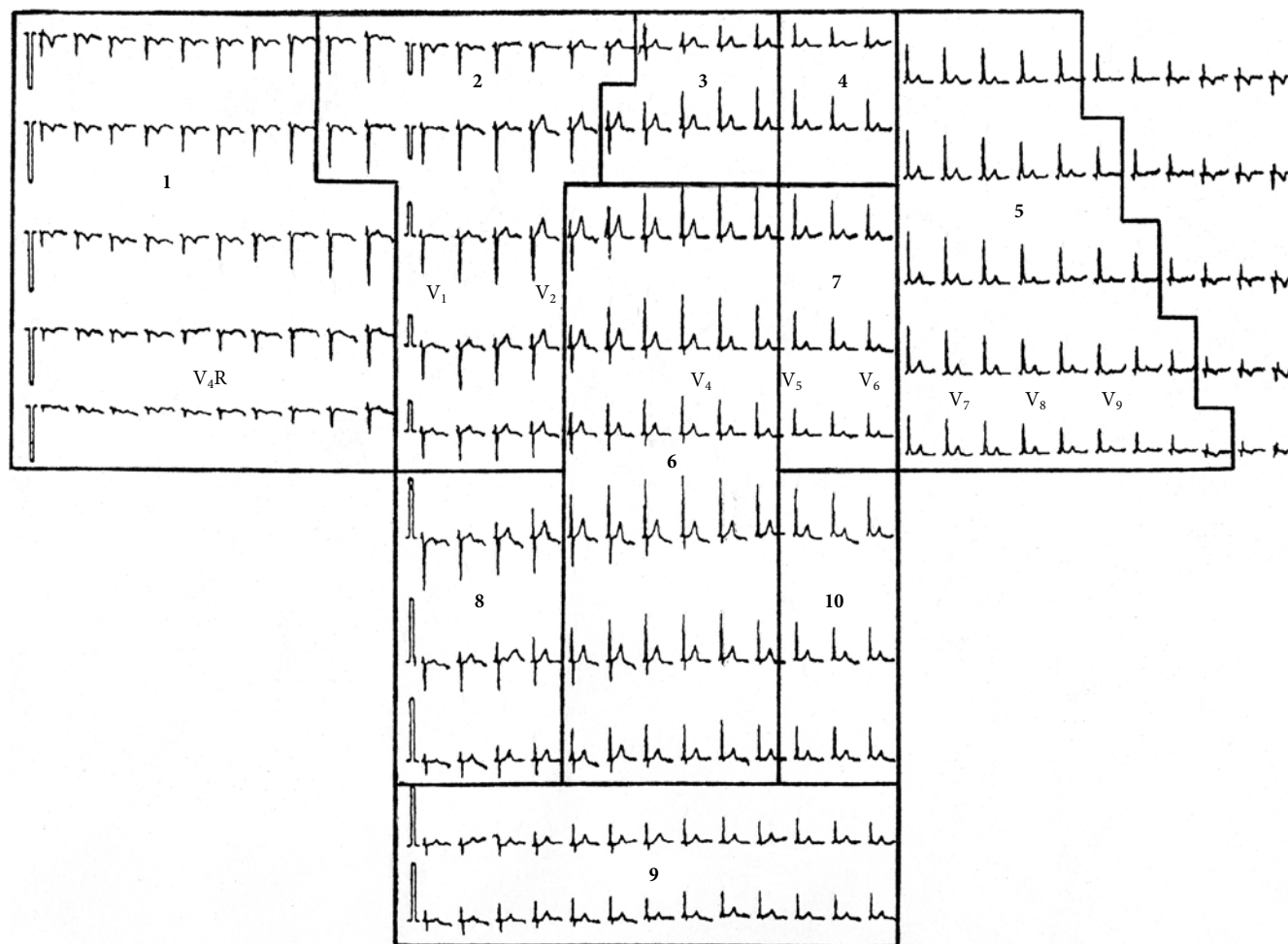


Рис. 1. Нормальная КЭКГ.

Области: 1 – правожелудочковая, 2 – переднеперегородочная, 3 – переднебазальная, 4 – высокая боковая, 5 – заднебазальная, 6 – верхушечная, 7 – боковая, 8 – заднеперегородочная, 9 – заднедиафрагмальная, 10 – нижнебоковая.

многоэлектродного пояса, состоящего из 65 униполярных отведений, путем последовательного наложения его на грудную клетку спереди (передняя картограмма), справа (правая картограмма), на живот (абдоминальная картограмма) и на грудную клетку сзади (заднебазальная картограмма) [7, 8]. Таким образом, количество униполярных отведений увеличивалось до 260, что позволяло проследить электрический потенциал сердца во всех его областях и значительно повысить диагностические возможности метода (рис. 1).

Диагностическими критериями повреждения миокарда над левыми областями сердца считались изменения зубца Т в виде снижения его до изоэлектричного или слабоотрицательного на стандартной электрокардиограмме. О дистрофии миокарда правого желудочка судили по появлению положительного зубца Т в отведении aVR (после исключения инфаркта миокарда) [11]. По КЭКГ над правыми областями сердца (правая картограмма) нормальным считается отрицательный зубец Т, амплитуда которого не превышает 3 мм во всех пяти горизонтальных рядах правой картограммы. О повреждении в правых отделах сердца можно говорить при появлении нарушений процессов реполяризации не менее чем в двух горизонтальных рядах правой картограммы. Характерны два типа изменений:

а) изменение зубца Т в этой области от отрицательного до изоэлектричного или положительного, б) углубление отрицательного зубца Т более 3 мм с депрессией (при выраженных изменениях) или без депрессии сегмента S–Т.

Маркеры системного воспаления оценены у 41 больного ХОБЛ в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст – 62,4 года). Все больные курили, количество пачко-лет в среднем составило 46,34. Согласно критериям GOLD (2006) среди этих пациентов ХОБЛ средней степени тяжести определялась в 10, тяжелой – в 17 и крайне тяжелой – в 14 случаях. По критериям GOLD (2011) 19 больных относились к группе D, 12 – к группе C, 10 – к группе B. Концентрацию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1а и 6 и фактора некроза опухоли- α) в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с применением коммерческих тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург), уровень фибриногена – по З.С. Баркагану и А.П. Момот (2001) с использованием наборов реактивов фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул) [3].

Контрольную группу составили 26 доноров соответствующего возраста.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ Excel

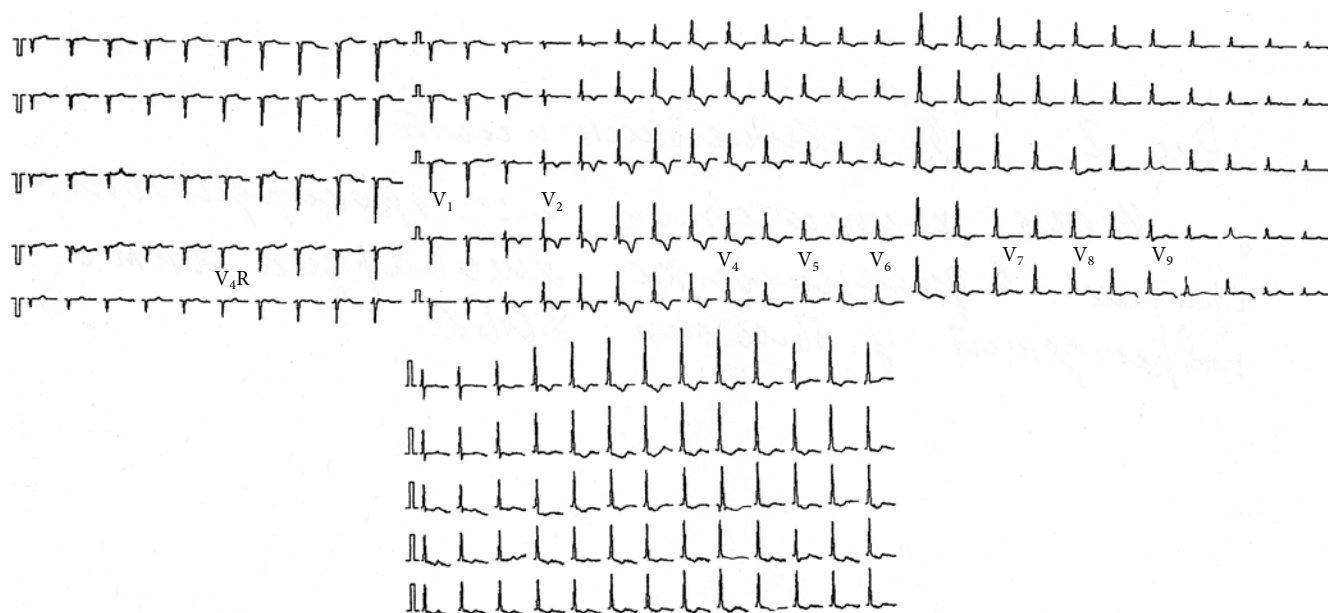


Рис. 2. Обзорная картограмма пациента С.:

диффузные дистрофические изменения в правожелудочковой, переднеперегородочной, переднебазальной, верхушечной, заднедиафрагмальной, заднебазальной областях сердца.

7.0 и Statistica 6.0. с использованием непараметрических и параметрических критериев. Подсчитывались средние величины и стандартные отклонения ($M \pm s$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

КЭКГ по чувствительности существенно превосходила стандартную электрокардиографию (ЭКГ) и выявляла значительную распространенность поражений миокарда не только в правом, но и в левом желудочке у пациентов с ХОБЛ, в том числе при сочетании ее с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, с преобладанием изменений в правом желудочке и заднедиафрагмальной и заднебазальной областях левого желудочка (табл. 1, 2). Это свидетельствовало о том, что повреждения миокарда связаны не только с перегрузкой правых отделов сердца, но, по-видимому, и с другими механизмами, такими как системное воспаление, гипоксемия, метаболические нарушения и др. (рис. 2).

У пациентов с ХОБЛ на момент поступления выявлено достоверное увеличение уровней фибриногена и провоспалительных цитокинов, что соответствовало более выраженным изменениям миокарда (при подсчете количества зон поражений на одного человека) по сравнению со здоровыми и указывало на определенную роль системного воспаления в формировании дистрофических изменений миокарда (табл. 3).

Для выяснения взаимосвязи между степенью системного воспаления, повреждением миокарда и гипоксемией пациенты с ХОБЛ были разделены на две группы: с гипоксемией (17 человек) и без нее (24 человека). Оказалось, что при гипоксемии изменения маркеров воспаления были более интенсивными, это свидетельствовало о более выраженном системном

Таблица 1

Локализация изменений миокарда у пациентов с ХОБЛ

Область миокарда	КЭКГ		ЭКГ	
	Кол-во больных		Кол-во больных	
	абс.	%	абс.	%
Переднеперегородочная	21	33,3	15	23,8
Верхушечная	17	27,0	12	19,0
Боковая	32	50,8	30	47,6
Заднедиафрагмальная	42	66,7	36	57,1
Переднебазальная	16	25,4	–	–
Заднебазальная	32	50,8	–	–
Правожелудочковая	44	69,8	–	–
Отсутствие поражений	5	7,9	27	42,9
Всего:	63	100,0	63	100,0

Таблица 2

Локализация изменений миокарда у пациентов с ХОБЛ и ишемической болезнью сердца

Область миокарда	КЭКГ		ЭКГ	
	Кол-во больных		Кол-во больных	
	абс.	%	абс.	%
Переднеперегородочная	30	36,6	26	31,7
Верхушечная	31	37,8	27	32,9
Боковая	40	48,8	36	44,0
Заднедиафрагмальная	71	86,6	56	68,3
Переднебазальная	17	20,7	–	–
Заднебазальная	66	80,5	–	–
Правожелудочковая	68	82,9	–	–
Отсутствие поражений	7	8,5	19	23,2
Всего:	82	100,0	82	100,0

воспалении: статистически достоверные различия отмечены для фибриногена и интерлейкина-6. Количество зон повреждений миокарда так же как и уровень

Таблица 3

Изменение уровней маркеров воспаления у 41 пациента с ХОБЛ

Группа	Уровень маркеров воспаления ¹				Кол-во зон поражения ²
	ФГ, г/л	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-1α, пг/мл	
ХОБЛ, всего	4,2±0,2 ³	102,4±10,4	102,2±10,2 ³	2,0±0,3 ³	3,3±0,2 ³
В т.ч. без гипоксемии	3,5±0,2 ³	58,3±10,8 ³	59,1±11,4 ³	2,2±0,3 ³	2,4±0,4 ³
В т.ч. с гипоксемией	4,9±0,6 ^{3, 4}	75,3±17,4 ³	145,0±20,8 ^{3, 4}	1,7±0,4 ³	4,2±0,5 ^{3, 4}
Контроль	3,0±0,1	7,8±1,9	10,4±2,1	0,6±0,1	0,3±0,1

¹ ФГ – фибриноген, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ИЛ – интерлейкин.² На одного пациента, по данным КЭКТГ.³ Различия с контролем статистически значимо.⁴ Различия с подгруппой «с гипоксемией» статистически значимо.

показателей системного воспаления был выше у лиц с гипоксемией. Причем данные изменения оказались достоверными как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой без гипоксемии (табл. 3).

Обсуждение полученных данных

У пациентов с ХОБЛ методом КЭКТГ выявлено существенное нарушение реполяризации конечного сегмента комплекса QRS в миокарде не только правого, но и левого желудочка. Повреждения по типу дистрофических изменений широко встречались во всех зонах миокарда левого желудочка. По-видимому, столь широкое распространение повреждений обоих желудочков обусловлено едиными механизмами и это, вероятно, гипоксемия и системное воспаление. Действительно отмечена определенная взаимосвязь между распространенностью повреждений сердца и степенью увеличения концентрации маркеров воспаления, а также выраженностью гипоксемии. У больных ХОБЛ с более высоким уровнем маркеров системного воспаления обнаружено большее количество зон повреждения миокарда и более выраженная степень гипоксемии. Для подтверждения выявленной взаимосвязи между уровнем маркеров воспаления и количеством зон повреждений миокарда обоих желудочков был проведен корреляционный анализ. Получена умеренная прямая достоверная связь между уровнем фактора некроза опухоли-α и количеством зон повреждений миокарда (коэффициент корреляции – 0,36). С такими маркерами воспаления как интерлейкины 1α и 6 аналогичной достоверной связи не выявлено.

Выводы

1. У больных ХОБЛ повреждения миокарда по типу дистрофических изменений широко встречаются не только в правом, но и во всех зонах левого желудочка.
2. Выявлена взаимосвязь между уровнем маркеров воспаления и выраженностью миокардиальных повреждений у больных ХОБЛ.
3. В развитии повреждений миокарда у больных ХОБЛ, помимо гипоксемии, определенную патогенетическую роль играет системное воспаление.

Литература / References

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ как системное воспаление // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. С. 131–149.

Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic inflammation // Chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Chuchalin [ed.]. М.: Atmosphere, 2008. P. 131–149.

2. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. С. 303–321.

Avdeev S.N. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Chuchalin [ed.]. М.: Atmosphere, 2008. P. 303–321.

3. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А., Кондрашова Е.А. Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2008. № 5. С. 71–74.

Kinyaikin M.F., Sukhanova G.I., Udovichenko I.A., Kondrashova E.A. Myocardial injuries in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Pulmonology. 2008. No. 5. P. 71–74.

4. Ландышева И.В., Григоренко А.А., Ландышев С.Ю., Дубяга Е.В. Клинико-функциональные, метаболические и морфологические особенности формирования хронического легочного сердца при хроническом обструктивном бронхите. Благовещенск: Зей, 2008. 176 с.

Landyshova I.V., Grigorenko A.A., Landyshev S.Yu., Dubyaga E.V. Clinico-functional, metabolic and morphological features of the pulmonary heart formation in chronic obstructive bronchitis. Blagoveshchensk: Zeya, 2008. 176 p.

5. Лещенко И.В., Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких // Респираторная медицина: руководство в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2017. Т. 1. С. 507–543.

Leschenko I.V., Ovcharenko S.I. Chronic obstructive pulmonary disease // Respiratory medicine: a guide / A.G. Chuchalin [ed.]. Moscow: Litterra, 2017. T. 1. P. 507–543.

6. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 192 с.

Ovcharenko S.I., Leschenko I.V. Chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Chuchalin [ed.]. М.: GEOTAR-Media, 2016. 192 p.

7. Полянская В.Е. Метод компьютерной электрокардиографии в диагностике инфаркта миокарда, скрытой коронарной недостаточности и прогнозировании эффективности лечения нитратами: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1997. 236 с.

Polyanskaya V.E. The method of computer electrocardiography in the diagnosis of myocardial infarction, latent coronary insufficiency and predicting the effectiveness of treatment with nitrates: Thesis PhD. Vladivostok, 1997. 236 p.

8. Удовиченко И.А. Метод компьютерной электрокардиографии в диагностике инфарктов миокарда и блокад сердца: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2004. 223 с.

Udovichenko I.A. Method of computer electrocardiography in the diagnosis of myocardial infarction and heart block: Thesis PhD. Vladivostok, 2004. 223 p.

9. Шуматов В.Б., Невзорова В.А. Клиническая патофизиология системных проявлений хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Медицина ДВ, 2012. 232 с.

- Shumatov V.B., Nevzorova V.A. Clinical pathophysiology of systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. Vladivostok: Meditsina DV, 2012. 232 p.
10. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax*. 2004. Vol. 59. P. 574–580.
11. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension // *Chest*. 2006. Vol. 130. P. 326–333.

Поступила в редакцию 15.11.2017.

MYOCARDIAL INJURIES OF LEFT VENTRICLE IN COPD PATIENTS AS A RESULT OF SYSTEM INFLAMMATION

M.F. Kinyaikin

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), Primorye Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

Objective. The study objective is to analyze the prevalence of left ventricular myocardial damage in patients with chronic obstructive

pulmonary disease (COPD) and the role of systemic inflammation in their genesis.

Methods. 145 COPD patients were examined, 85 of them also suffered from coronary heart disease (angina pectoris), aged 42 to 75 years. The function of external respiration, the level of hypoxemia and the concentration of proinflammatory cytokines in the blood serum were evaluated, and computer electrocardiotopography was performed.

Results. A significant prevalence of myocardial lesions is found not only in the right but also in the left ventricle in patients with COPD, including when it is combined with coronary heart disease. In the presence of hypoxemia, signs of systemic inflammation were more pronounced.

Conclusions. In the development of myocardial damage in patients with COPD, in addition to hypoxemia, a particular role is played by systemic inflammation.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, computer electrocardiotopography, proinflammatory cytokines

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 83–87.

УДК 616.24-002-073.27

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.87–89

Значение акустических методов в диагностике пневмонического очага

Ю.В. Кулаков¹, В.И. Коренбаум²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН (690041, г. Владивосток, ул. Балтийская, 43)

Рассмотрен опыт применения четырех объективных акустических методов для диагностики очага пневмонии у детей школьного возраста и взрослых. Сделано заключение о том, что все использованные акустические методы эффективны и безопасны для выявления патологического очага при внебольничной бактериальной пневмонии. Между собой рассмотренные акустические методы по диагностической чувствительности и специфичности практически не различаются. При сопоставлении с субъективным методом выявления очага пневмонии объективные акустические методы имеют очевидное преимущество.

Ключевые слова: акустический очаг пневмонии, взрослые, дети, диагностика

Пневмония – одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания в XXI веке [11]. Физикальные методы исследования в течение вот уже более 200 лет служат основой его верификации у постели больного, однако они носят субъективный характер [6, 13]. Внедрение в клиническую практику компьютерных технологий в значительной степени способствовало объективизации диагностики пневмонии [3, 4, 12, 14]. Здесь среди неинвазивных методов можно выделить три основных схемы – эхолокационную, трансмиссионную и эмиссионную [5]. К эхолокационным методам относится ультразвуковое исследование плевры и легочной ткани, к трансмиссионным – рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография и бронхофонография. К этой категории примыкают субъективная оценка голосового дрожания и бронхофонии, а также сравнительная перкуссия легких. К эмиссионным методам исследования относятся магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография. К этой же категории можно причислить сравнительную аускультацию

легких. Особенностью же низкочастотных акустических методов исследования звукового диапазона (20–2000 Гц) является возможность сочетания всех перечисленных схем [5].

Разработка различных объективных акустических методов достаточно активно ведется в мире в последнее десятилетие [4, 5]. Однако общепринятого метода акустической диагностики патологического очага в легких нет. Рекомендации международной ассоциации по акустике (ILSA) в отношении оценки диагностических возможностей акустических методов постоянно ориентируют на прогресс в данной области.

Проанализированы результаты исследований по диагностике акустического очага пневмонии (АОП), выполненные с 1996 по 2016 гг. по собственным методикам: у взрослых – трансмиссионная комбинированная бронхофонография [8], билатеральная бронхофонография [9], эмиссионная потокостандартизованная фонопневмография спокойного дыхания [7], у детей и подростков – трансмиссионная трансторакальная спектрально-амплитудная бронхофонография [1]. Проводилась оценка эффективности выявления АОП четырьмя объективными акустическими методами,

Кулаков Юрий Вячеславович – д-р мед. наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ; e-mail: ykul@mail.ru

и сформулированы наборы параметров для описания очага уплотнения легочной ткани.

У взрослых учтено 258 пневмоний, все они были внебольничные, бактериальные и очаговые. Обследованы 187 мужчин и 71 женщина в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст – 50,7 года). Рентгенологически очаги были описаны как инфильтрация легочной ткани или неомогенное затемнение. Распространенность воспалительного процесса в легких была в пределах одного сегмента у 56, двух сегментов – у 100 и в пределах трех и более сегментов – у 102 пациентов. Чаще встречались процессы, при которых очаги сливались между собой, образуя фокусы размером до 3–4 см. Тени корней были расширены, структура их однородная. Анализируя рентгенограммы, можно дополнить их характеристику уменьшением воздушности легочной ткани в участках поражения, изменением бронхо-сосудистого рисунка (расширение сосудов и поперечника бронхов). Для оценки нормативных акустических параметров использованы контрольные группы, в которые вошли 148 практически здоровых лиц (83 мужчины и 65 женщин) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст 29,3 года).

Также обследовано 196 детей в возрасте 8–17 лет с диагнозом «острая внебольничная пневмония». Во всех случаях диагноз подтверждали рентгенологически – рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки. Распространенность воспалительного процесса в легких была в пределах одного сегмента (сегментарная) – у 32, двух сегментов (очаговая) – у 137 и в пределах трех и более сегментов (очаго-сливная) – у 27 детей. Для оценки нормативных акустических параметров в контрольной группе обследовано 183 здоровых ребенка школьного возраста от 8 до 17 лет. При оценке физического статуса они имели среднее (63,9%) и гармоничное (82,5%) развитие.

Разработанные акустические методы применялись при обследовании пациентов при поступлении и в динамике [1, 7–9]. Запись осуществлялась в положении сидя. Исследование выполнялось во всех классических точках аускультации легких на поверхности грудной клетки обследуемого с помощью измерительного тракта, включающего акустический датчик и портативный компьютер. Сигналы обрабатывали с помощью универсальных и специализированных программных средств. В зависимости от метода вычислялись определенные спектрально-амплитудные параметры регистрируемых звуков.

Характеристика акустических сигналов у здоровых

Выявлены два направления интерпретации акустических сигналов на поверхности грудной клетки у здоровых детей школьного возраста [1] и взрослых [7, 9]. Проводилась оценка индивидуальных среднестатистических параметров (по частоте, амплитуде и соотношениям спектральных максимумов, разности величин над симметричными точками справа и слева) и спектральных параметров по объединенным поясам [1, 8], так как имелись спектрально-топографические

особенности звукопроведения в верхних, средних и нижних отделах (поясах) легких. Отклонения чаще определялись в верхних отделах, а также вблизи крупных бронхов и на уровне 6-го грудного позвонка в межлопаточной области [7, 9]. Кроме того, над средней долей спереди структурный механизм звукопроведения преобладал над воздушным. Данные топографические характеристики акустических сигналов могли в отдельных случаях маскировать АОП.

Характеристика АОП

При пневмонии у детей школьного возраста и у взрослых акустические параметры трансмиссионной бронхофонографии и пневмофонографии коррелировали с клиническими и рентгенологическими показателями [2, 7–9]. Установлено, что в соответствии с представлениями о патоморфологии воспалительного процесса в легких (синдром уплотнения легочной ткани), выявленные физикально и подтвержденные рентгенологически топографические признаки согласуются с результатами акустических методов определения локализации патологического очага, т.е. АОП. При этом модель АОП у детей школьного возраста и взрослых включала до трех компактно расположенных точек аускультации с патологическим снижением пневматизации, лежавших, как правило, в зоне проекции одного легочного сегмента на поверхность грудной клетки [1, 7–9].

По данным И.Ю. Малышенко [8], в эпицентре АОП определялось аномальное усиление структурного проведения (воздушная составляющая полностью замещалась на структурную). В прилежащих к здоровым зонам легких АОП характеризовались сочетанием патологии: усиление структурного проведения, затемнение структурного проведения и/или акустическая норма.

Трансмиссионными методами для АОП выделены две зоны. Эпицентр очага характеризовало аномальное усиление структурного проведения (воздушная составляющая замещалась на структурную). Прилежащая к АОП зона характеризовалась меньшей степенью замещения воздушной составляющей на структурную, вплоть до нормальных акустических характеристик легочной ткани.

Эмиссионный метод анализа шумов потокостандартизованного спокойного вдоха позволил выделить локальную зону расширения полосы частот шумов в высокочастотной области, соответствующую проекции АОП. Этот акустический эффект может соответствовать наличию аускультативно выявляемых сухих хрипов.

Заключение

Анализ собственных данных позволяет заключить, что акустические методы исследования помогают выявлять патологический очаг в легких у всех категорий пациентов в возрасте от 8 до 76 лет. При сравнении акустических параметров «истинного» и «ложного» АОП (у здоровых лиц) достоверность различий составила менее 0,001 [8].

Существуют определенные особенности рассмотренных трансмиссионных и эмиссионных акустических методов. Вероятно, они будут выявлять разные участки или фазы пневмонии, потому что трансмиссионные методы ориентированы на уплотнение, а эмиссионные – либо на немую зону, либо на окрестности очага, где имеются локальные обструктивные явления. Эти особенности акустических методов диагностики требуют дальнейшего изучения.

Все рассмотренные акустические методы безвредны, просты и доступны. Средняя продолжительность исследования составляет от 15 до 30 минут [1, 8, 9].

Безусловно, применение акустических методов дает возможность объективизировать процедуру регистрации дыхательных и проведенных звуков и методику сравнения в динамике аускультативных данных, как по частоте, так и по амплитуде сигналов. По нашим данным, чувствительность объективных акустических методов составляет от 75 до 93%, а специфичность – от 83 до 94%. Субъективный же метод традиционной аускультации имеет чувствительность от 47 до 69%, а специфичность – от 58 до 75% [10, 15].

Таким образом, применение объективных акустических методов исследования в пульмонологической клинике позволит уменьшить количество рентгеновских исследований и определить конкретные сроки их проведения. Учитывая высокий процент соответствия рентгенологических данных результатам акустических методов диагностики АОП по локализации, объективный респираторный контроль системы дыхания может быть достигнут путем неоднократного обследования пациента в рамках определенной системы акустической диагностики и последующего сравнения полученных результатов в динамике. При существующей цепочке ведения электронной документации (амбулаторные карты, истории болезни) врач всегда имеет возможность оперативно обратиться к результатам предшествующих обследований и осуществить их сравнительный анализ.

Литература / References

1. Бондарь Г.Н. Акустическая и клиничко-рентгенологическая характеристика нарушений в легких у детей при внебольничной пневмонии: дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж, 2010. 39 с. Bondar G.N. Acoustic and clinical X-ray features of disorders in the lungs in children with community-acquired pneumonia: thesis, MD. Voronezh, 2010. 39 p.
2. Бондарь Г.Н. Эффективность метода трансторакальной компьютерной бронхофонографии при пневмонии у детей школьного возраста // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2010. № 3. С. 56–60. Bondar G.N. The effectiveness of transthoracic computer bronchial phonography method in pneumonia in school-age children // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2010. No. 3. P. 56–60.
3. Гусейнов А.А. Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких // Пульмонология. 2009. № 2. С. 51–55. Guseynov A.A. Acoustic analysis of respiratory sounds in the diagnosis of lung diseases // Pulmonology. 2009. No. 2. P. 51–55.
4. Дьяченко А.И., Михайловская А.Н. Респираторная акустика (обзор) // Труды ИОФАН. 2012. Т. 68. С. 136–146. Dyachenko A.I., Mikhaylovskaya A.N. Respiratory acoustics (review) // Papers GPI RAS. 2012. Vol. 68. P. 136–146.

5. Коренбаум В.И., Нужденко А.В., Тагильцев А.А., Костив А.Е. Исследование прохождения сложных звуковых сигналов в дыхательной системе человека // Акустический журнал. 2010. Т. 56, № 4. С. 537–544. Korenbaum V.I., Nuzhdenko A.V., Tagiltsev A.A., Kostiv A.E. The study of the complex sound signals in the human respiratory system // Akusticheskij Zhurnal. 2010. Vol. 56, No. 4. P. 537–544.
6. Лукомский Г.И., Шулуто М.Л., Винер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. М.: Медицина, 1982. 194 с. Lukomskiy G.I., Shulutko M.L., Viner M.G., Ovchinnikov A.A. Bronchial Pulmonology. M.: Meditsina, 1982. 194 p.
7. Малинина Е.В. Диагностические возможности потокостандартизированной фонопневмографии спокойного дыхания при внебольничной пневмонии: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2017. 23 с. Malinina E.V. Diagnostic capabilities of flow-standardized pneumophonography of calm breathing in community-acquired pneumonia: Thesis, PhD. Vladivostok, 2017. 23 p.
8. Малышенко И.Ю. Новые клинические возможности пневмофонографии: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1999. 24 с. Malyshechenko I.Yu. New clinical features of pneumophonography: thesis PhD. Vladivostok, 1999. 24 p.
9. Молдованова Л.М. Метод билатеральной бронхофонографии в диагностике патологического очага в легком: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2005. 22 с. Moldovanova L.M. The method of bilateral bronchial phonography in the diagnosis of a pathological focus in the lung: Thesis PhD. Vladivostok, 2005. 22 p.
10. Рейдерман М.И. Актуальные проблемы аускультации легких // Тер. архив. 1989. Т. 61, № 4. С. 113–116. Reyderman M.I. Actual problems of the lungs auscultation // Therapeutic archive. 1989. Vol. 61, No. 4. P. 113–116.
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. [и др.]. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: пособие для врачей. М., 2016. 65 с. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. [et al.]. Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a manual for physicians. M., 2016. 65 p.
12. Marcos P.J., Restrepo M.I., Anzueto A. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, No. 24. P. 2380–2381.
13. Marcus G. Community-acquired pneumonia // Cognition. 2002. Vol. 86, No. 1. P. 15–22.
14. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia // Ann. Intern. Med. 2003. Vol. 138, No. 2. P. 109–118.
15. Nakano H., Shohyui S., Nishima D. A simple personal computer based system for lung sounds analysis // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2000. Vol. 38, No. 1. P. 15–16.

Поступила в редакцию 20.09.2017.

THE IMPORTANCE OF ACOUSTIC METHODS IN THE DIAGNOSIS OF PNEUMONIA

Yu.V. Kulakov¹, V.I. Korenbaum²

¹ Pacific State Medical University (2, Ostyakovaya ave., Vladivostok, 690002), ² V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute FEB RAS (43, Baltiyskaya st., Vladivostok, 690041)

Summary. The experience of using four objective acoustic methods for the diagnosis of pneumonia in children of school-age and adults is considered. The conclusion is made that all used acoustic methods are effective and safe for detecting a pathological focus in community-acquired bacterial pneumonia. The examined acoustic methods do not differ for diagnostic sensitivity and specificity. When compared with the subjective method of identifying the focus of pneumonia, objective acoustic methods have an obvious advantage.

Keywords: acoustic focus of pneumonia, adults, children, diagnostics

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 87–89.

УДК 616.24-008.4:612.397.8/398:612.221.3
DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.90-93

Альвеолярный протеиноз: диагностика, роль бронхиолоальвеолярного лаважа в терапии заболевания

И.В. Наумова, Т.А. Хаирзаманова

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57)

Представлено клиническое наблюдение альвеолярного протеиноза легких у мужчины 36 лет. Продемонстрированы сложности рентгенологической и биопсийной диагностики заболевания. После постановки правильного диагноза бронхиолоальвеолярный лаваж позволил в короткие сроки улучшить состояние пациента.

Ключевые слова: альвеолярный протеиноз, лаважная жидкость, компьютерная томография высокого разрешения

Альвеолярный протеиноз (АП) – редкое заболевание, характеризующееся накоплением в альвеолах белков и липидов сурфактанта, нарушением газообмена и прогрессированием дыхательной недостаточности. Болезнь впервые описана S.H. Rosen et al. в 1958 г. [10]. Встречаемость АП – 1 на 1000000 в популяции. Типичный возраст дебюта заболевания – 30–50 лет [1, 2, 5].

Этиология заболевания не установлена, обсуждается роль мутации генов сурфактантных белков и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). В норме ГМ-КСФ стимулирует дифференцировку моноцитов и катаболизм протеинов сурфактанта зрелыми (альвеолярными) макрофагами. При альвеолярном протеинозе интерлейкин-10, который обнаруживается в высоком титре, инактивирует синтез ГМ-КСФ и стимулирует выработку В-лимфоцитами антител к нему, тем самым нарушается катаболизм сурфактанта и начинается его накопление [1, 2]. При патолого-анатомическом исследовании в альвеолах обнаруживается материал, который представляет собой сурфактантоподобное вещество. Это фосфолипиды, которые дают яркое пурпурное окрашивание при PAS-реакции [3]. Выделяют первичную, вторичную и врожденную формы АП. В 90% случаев заболевание является первичным, или идиопатическим с неизвестной этиологией. Вторичный АП развивается вследствие ряда причин: гематологические злокачественные заболевания, иммунодефицитные состояния, хронические инфекции. В 70% случаев АП диагностируется у курильщиков. Мужчины болеют в три раза чаще, чем женщины. Контакт с такими веществами как углеводороды, кадмий, титан, асбест, алюминий регистрируется приблизительно у половины больных [2, 3, 5].

Ведущим клиническим признаком болезни служит медленно прогрессирующая одышка, которая может сопровождаться сухим или со скудной мокротой кашлем, субфебрильной температурой, болями в груди, похуданием и быстрой утомляемостью. [2, 3, 5, 7]. На рентгенограммах определяются двусторонние

мелкоочаговые затемнения, имеющие тенденцию к слиянию. Компьютерная томография высокого разрешения помогает детализировать изменения. Утолщенные междольковые перегородки при АП имеют полигональную форму, что дало симптому название «булыжная мостовая» [2, 9]. Фибробронхоскопия не выявляет никаких признаков, характерных для этого заболевания, однако исследование лаважной жидкости часто помогает поставить правильный диагноз. В жидкости бронхиолоальвеолярного лаважа (БАЛ) патогномичным считают многократное (в 10–100 раз) увеличение содержания белка, выявление бесклеточной глобулярной PAS-положительной субстанции. Лаважная жидкость микроскопически и даже внешне имеет характерные особенности [2, 5, 6]. Это маслянистая, непрозрачная, молочно-белая, иногда желтоватая субстанция, которая образует белый осадок при отстаивании. В ней обнаруживается значительное количество PAS-положительных, эозинофильных бесклеточных телец и альвеолярных макрофагов, содержащих гранулярный эозинофильный материал в фаголизосомах или цитоплазме.

До недавнего времени единственным эффективным методом терапии больных протеинозом был лечебный тотальный БАЛ, применяемый с 1965 г. В настоящее время этот метод лечения также широко распространен [6, 8]. Процедура тотального БАЛ проводится под общим обезболиванием. Одно легкое вентилируется кислородной смесью через двухпросветную трубку, а второе легкое (доля, сегменты) промывается теплым стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Возможно добавление к раствору ацетилцистеина. Общий объем жидкости зависит от величины промываемого участка (сегмент, доля, легкое) и составляет от 1 до 10 л и более. В результате эффективно проведенного тотального лаважа получают мутную жидкость с образованием после отстаивания осадка беловатого цвета. Лечебный тотальный БАЛ — процедура высокоэффективная [2, 5, 6, 8]. Клиническое, функциональное и рентгенологическое улучшение отмечается у 75–95% больных. В случаях выраженной дыхательной недостаточности может выполняться

санационная бронхоскопия с сегментарным БАЛ. [1, 2, 4, 5, 8]. При ее проведении также применяется теплый изотонический раствор натрия хлорида с добавлением ацетилцистеина. Эффективность процедуры достаточно высока, и она при необходимости может повторяться один раз в 2–4 дня. Глюкокортикостероиды и цитостатики при АП не эффективны. Плазмаферез же для эрадикации антител к ГМ-КСФ относят к патогенетическим методам лечения. Проходят клинические исследования эффективности рекомбинантного ГМ-КСФ; предварительные результаты его подкожного и ингаляционного применения при идиопатическом АП можно считать обнадеживающими. Пациентам рекомендуется категорический отказ от курения, так как оно значительно ухудшает течение и прогноз заболевания. Терапия вторичного АП подразумевает лечение основного заболевания. В этих случаях целесообразность выполнения лечебного тотального БАЛ представляется сомнительной [2].

Прогноз при АП, как правило, благоприятный: течение болезни доброкачественное, медленно прогрессирующее [2, 3, 5]. Приводим собственное наблюдение.

Больной Д., 36 лет, поступил в краевой пульмонологический центр ПККБ № 1 (г. Владивосток) 15.01.2014 г. с жалобами на выраженную инспираторную одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба на несколько метров), приступообразный малопродуктивный кашель, слабость, субфебрильную температуру в вечернее время ($37-37,5^{\circ}\text{C}$), головную боль.

Работал водителем 15 лет. Индекс курильщика 30 пачка/лет. Простудные заболевания 1–2 раза в год, всегда лечился амбулаторно. В 2013 г. стал отмечать непостоянную легкую одышку при быстрой ходьбе и ходьбе в гору, но считал себя больным с сентября 2013 г., когда после контакта с металлической пылью появился сухой приступообразный кашель, к которому затем присоединилась одышка при обычной ходьбе. До января 2014 г. к врачу не обращался. Состояние прогрессивно ухудшалось: нарастала одышка, участился кашель, стал отмечать субфебрильную температуру в вечернее время. 09.01.2014 г. выполнена рентгенография органов грудной полости – выявлены признаки диссеминированного процесса в легких (рис. 1). Направлен в краевой противотуберкулезный диспансер, где 14.01.2014 г. выполнена компьютерная томография органов грудной полости и описаны признаки альвеолярного протеиноза, который необходимо было дифференцировать с другими интерстициальными заболеваниями легких. 15.01.2014 г. пациент осмотрен пульмонологом в краевой консультативной поликлинике. В связи с признаками выраженной дыхательной недостаточности (во время приема SpO_2 – 74%) экстренно госпитализирован в краевой пульмонологический центр ПККБ № 1.

При поступлении общее состояние больного средней тяжести, сознание ясное. Телосложение правильное, питание нормальное. Диффузный цианоз. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Изменение концевых фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек». Форма грудной клетки правильная, в акте дыхания участвуют обе половины, перкуторно – легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, диффузно ослабленное, хрипов нет, частота дыхания 22 в мин, SpO_2 в покое – 82–84%. Границы сердца в пределах нормы, тоны при аускультации ритмичные, ясные, число сердечных сокращений 96 в мин, пульс: 96 уд./мин, удовлетворительного наполнения и напряжения, артериальное давление 110 и 70 мм рт.ст. Язык



Рис. 1. Признаки диссеминированного процесса в легких. Рентгенограмма больного Д., 36 лет.

влажный. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, размеры по Курлову $9 \times 8 \times 7$ см, консистенция обычная, при пальпации безболезненна. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный с обеих сторон. Расстройств мочеиспускания не отмечал.

При обследовании выявлены признаки вторичного эритроцитоза, как следствие гипоксемии. Клинический анализ крови: эритроциты $5,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 198 г/л, лейкоциты $5,4 \times 10^9/\text{л}$ (эозинофилы 4%, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 68%, лимфоциты 25%, моноциты 12%), тромбоциты $259 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 41 мм/час. Показатели напряжения газов артериальной крови подтверждали гипоксемию: pH 7,4, PCO_2 38,6 мм рт.ст., PO_2 50 мм рт.ст., SatO_2 87,2%. При спирографии определялись умеренные рестриктивные нарушения: жизненная емкость легких – 75%, форсированная жизненная емкость легких – 78%, объем форсированного выдоха – 82–83%, индекс Тиффно (в т.ч. модифицированный) – 87%. 17.01.2014 г. проведена фиброbronхоскопия, во время которой патологии выявлено не было. Взята чресbronхиальная биопсия легких через среднедолевой бронх, выполнен БАЛ.

Исследование лаважной жидкости от 20.01.2014 г.: жидкость молочно-белого цвета с мелкими хлопьями, уд. вес 1018, pH 6,7, белок 0,3 г/л, проба Ривальта сомнительная. Нативно: бесструктурные массы обильно, макрофаги, лейкоциты, эритроциты, кристаллы холестерина. Окраска по Романовскому–Гимза: бесструктурные неклоточные массы серо-голубого цвета, макрофаги с гемосидерином 0–2 в п./з., нейтрофилы 0–1 в п./з., эритроциты 0–4 в п./з. PAS-реакция не проводилась, так как, по мнению цитолога, признаков альвеолярного протеиноза в данной жидкости не было.

Гистологическое исследование биопсии от 2.02.2014 г.: достоверность диагноза протеиноза низкая (крайне скудный материал) – в препарате фрагменты ткани легкого с признаками эмфиземы (микробулла), фиброз выражен слабо, просвет альвеол без содержимого, в перегородках слабая лимфоидная инфильтрация, фокусы скопления макрофагов с пылевидным светло-коричневым пигментом в цитоплазме. Заключение: есть слабые признаки интерстициального заболевания легких.

Учитывая отсутствие подтверждения диагноза АП цитологическими и гистологическими методами, был выставлен диагноз: токсико-аллергический альвеолит (как результат вдыхания металлической пыли). От повторной биопсии и БАЛ больной отказался. Проведена пульс-терапия метипредом (1000 мг в сутки

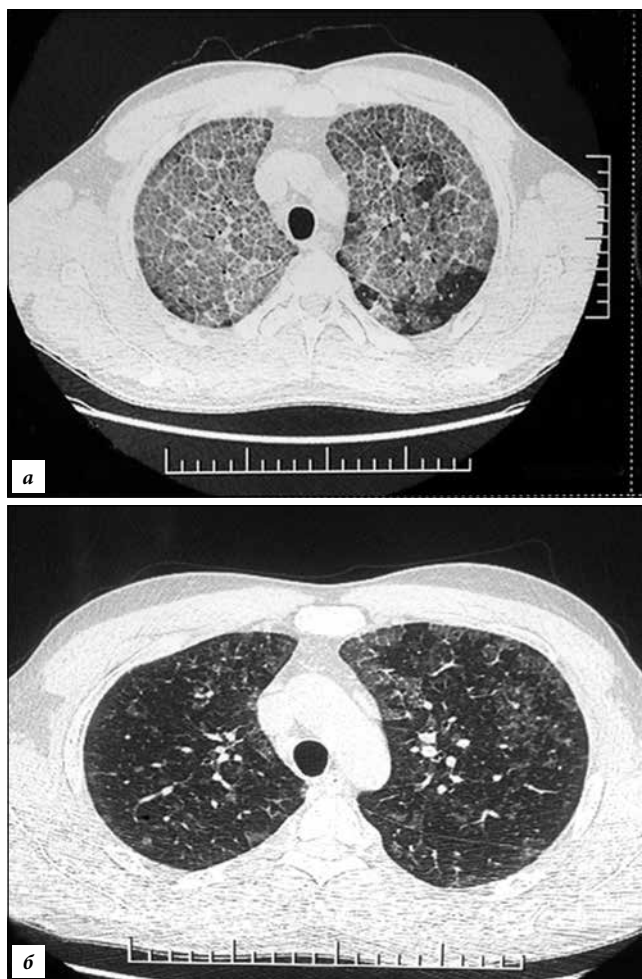


Рис. 2. Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки больного Д., 36 лет, от 26.02.2014 г. (а) и 15.09.2014 г. (б):

определяется значительная положительная динамика в виде уменьшения распространенности симметричной инфильтрации по типу «матового стекла» и преимущественно «буллезной мостовой», до остаточного феномена «матового стекла» в виде неоформленных центрилобулярных очагов.

в течение трех дней) с последующим переходом на преднизолон (30 мг в сутки). Пациент выписан с рекомендацией повторной госпитализации через месяц, амбулаторно постоянно получал преднизолон (30 мг в сутки, омега-20 20 мг 2 раза в сутки). Оставалась выраженная одышка, нарастала слабость, утомляемость. Эффекта от глюкокортикостероидов не было.

Последующая госпитализация в краевой пульмонологический центр ПККБ № 1 24.02.2014 г. Состояние тяжелое, одышка беспокоит уже в покое, при разговоре. Объективно: диффузный цианоз. Дыхание ослабленное над всей поверхностью легких, рассеянные единичные сухие низкотоновые хрипы, выслушивалась крепитация по передней поверхности грудной клетки. Частота дыхания 28 в мин, SpO₂ 75%, частота сердечных сокращений 96 в мин. В анализах крови вновь вторичный эритроцитоз, ухудшились показатели газового состава: PO₂ снизилось до 39 мм рт.ст., SpO₂ – до 74,8%. По данным бодиплетизмографии от 24.02.2014 г.: умеренные рестриктивные нарушения (общая емкость легких снижена до 63%, жизненная емкость – до 65%), бронхиальное сопротивление не нарушено, отмечались тяжелые паренхиматозные изменения диффузионной способности легких. Компьютерная томография органов грудной полости от 26.02.2014 г.: субтотально определяется уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла»,

накладывающееся на равномерное утолщение внутривидеальной интерстиция, типа «буллезная мостовая». Определяются минимальные зоны сохраненной воздушности в субплевральных отделах, преимущественно в нижней доле слева (рис. 2, а). В сравнении с компьютерной томограммой от 14.01.2014 г. – без положительной динамики. Заключение: больше данных за альвеолярный протеиноз.

При повторном исследовании жидкости БАЛ – PAS-реакция положительная. Поставлен диагноз: альвеолярный протеиноз. Преднизолон отменен, с 06.03.2014 г. начат курс лечебных сегментарных БАЛ. Лаваж проводился под местной анестезией во время фибробронхоскопии подогретым до 37°C в водяной бане физиологическим раствором: по 700–1000 мл в каждый сегментарный бронх поочередно с последующей активной аспирацией. Во время одного сеанса промывался один сегментарный бронх, в конце процедуры вводилось 4 мл флуимуцила (250 мг). Учитывая тяжесть состояния, манипуляция осуществлялась при постоянной подаче кислорода через свободный носовой ход. Лечебный БАЛ проводился через 1–2 дня. После 14-й процедуры состояние больного улучшилось: уменьшилась одышка, нормализовалась температура, исчезли хрипы и крепитация в легких. SpO₂ в покое повысилась до 90%. По данным контрольной бодиплетизмографии жизненная емкость легких увеличилось до 73% от должного, повысилась диффузионная способность легких. При компьютерной томографии от 10.04.2014 г. умеренная положительная динамика в виде уменьшения участков «матового стекла».

Очередная госпитализация в краевой пульмонологический центр ПККБ № 1 для продолжения курса лечебного БАЛ 12.05.2014 г. Проведен курс лечебного сегментарного БАЛ – 12 процедур. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Последующая госпитализация для контрольного обследования 15.09.2014 г. Состояние удовлетворительное, активных жалоб нет. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в мин, тканевая оксигенация (SatO₂) 96%, частота сердечных сокращений 78 в мин. В крови исчезли признаки вторичного эритроцитоза, функция внешнего дыхания в норме, улучшились показатели газов крови (PO₂ повысилось до 67 мм рт.ст.). Бодиплетизмография от 16.09.2014 г.: показатели функции внешнего дыхания в норме, легкие нарушения диффузионной способности легких. На компьютерных томограммах от 15.09.2014 г. определялась значительная положительная динамика в виде уменьшения распространенности ранее имевшейся симметричной инфильтрации в виде «матового стекла» преимущественно по типу «буллезной мостовой», до остаточного распространенного феномена «матового стекла» в виде неоформленных центрилобулярных очагов (рис. 2, б).

Данный пример иллюстрирует особенности клиники, сложности диагностики АП и высокую эффективность сегментарного БАЛ. Это первый опыт успешного лечения пациента с АП в Приморском крае. В настоящее время в краевом пульмонологическом центре наблюдаются четыре человека с подобным диагнозом. Все они получили активную терапию с применением лечебного сегментарного БАЛ.

Литература / References

1. Илькович Ю.М., Новикова Л.Н., Баранова О.П. [и др.]. Альвеолярный протеиноз легких: ошибки диагностики и лечения (литературные данные и собственный опыт) // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. 2013. Т. 5, № 2. С. 95–101.
Ilkovich Y.M., Novikova L.N., Baranova O.P. [et al.]. Pulmonary alveolar proteinosis: mistakes in diagnostics and treatment (literature review and own data) // Herald of North-Western State

- Medical University named after I.I. Mechnikov. 2014. Vol. 5. No. 2. P. 95–101.
2. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 560 с. Interstitial and orphanic lung diseases / M.M. Ilkovich (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 560 p.
3. Леншин А.В., Ильин А.В., Киняйкин М.Ф., Крайнов С.А. Альвеолярный легочный протеиноз // Бюллетень физиологии и патологии органов дыхания. 2015. Вып. 55. С. 118–131. Lenshin A.V., Ilyin A.V., Kinyaykin M.F., Krainov S.A. Alveolar pulmonary proteinosis (review of literature, clinical and radiological observations, assessment of the dynamics of the course of the process) // Bulletin of physiology and pathology of the respiratory system. 2015. Is. 55. P. 118–131.
4. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Евгутшенко Г.В., Черемушкин С.В. Щадящий лечебный лаваж при альвеолярном протеинозе // Эндоскопия. 2013. № 2. С. 7–10. Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Evgutshenko G.V., Cheremushkin S.V. Medical sparing in alveolar lavage proteinosis // Endoscopy. 2012. No. 2. P. 7–10.
5. Респираторная медицина: руководство в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2017. Т. 3. С. 89–94. Respiratory medicine: a guide in 3 t. / A.G. Chuchalin (ed.). Moscow: Litterra, 2017. T. 3. P. 89–94.
6. Сотникова А.Г., Аверьянов А.В., Турусина Т.А. [и др.]. Современные технологии диагностики и лечения пациента с альвеолярным протеинозом // Клиническая практика. 2012. № 2. С. 20–25. Sotnikova A.G., Averyanov A.V., Turusina T.A. [et al.]. Modern technologies of diagnostics and treatment of a patient with alveolar proteinosis // Clinical practice. 2012. No. 2. P. 20–25.
7. Цветкова О.А., Коган Е.А., Абдуллаева Г.Б., Воронкова О.О. Случай идиопатического альвеолярного протеиноза. // РМЖ. 2008. № 17. С. 1147. Tsvetkova O.A., Kogan E.A., Abdullaeva G.B., Voronkova O.O. The case of idiopathic alveolar proteinosis // RMJ. 2008. No. 17. P. 1147.
8. Baldi M.M., J. Nair, A. Athavale [et al.]. Serial lobar lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis // J. Bronchol. Interv. Pulmonol. 2013. Vol. 20, No. 4. P. 333–337.
9. Berteloot L., R.A. Taam, S. Emond-Gonsart [et al.]. Primary pulmonary alveolar proteinosis: computed tomography features and diagnosis // Pediatr. Radiol. 2014. Vol. 44, No. 7. P. 795–802.
10. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A. Pulmonary alveolar proteinosis // N. Engl. J. Med. 1958. Vol. 258. P. 1123–1142.

Поступила в редакцию 15.11.2017.

ALVEOLAR PROTEINOSIS: DIAGNOSTICS, BRONCHIOALVEOLAR LAVAGE IN DISEASE THERAPY

I.V. Naumova, T.A. Khairzamanova

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), Primorye Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. 690091 Vladivostok Russian Federation)

Summary. Given the clinical survey of the alveolar proteinosis in a man of 36 years old. The complexity of X-ray and biopsy diagnosis of the disease is demonstrated. After the diagnosis was made correctly, bronchoalveolar lavage made it possible to improve the patient's condition in a short time.

Keywords: alveolar proteinosis, epithelial lining fluid, high resolution computed tomography

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 90–93.

УДК 614.812:616-083.98(470.2)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.93–94

Совершенствование организации первой и медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях в Северо-Западном федеральном округе за январь–июнь 2017 г.

А.А. Кирсанова

Министерство здравоохранения Российской Федерации (127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер., 3)

Проблема, заключающаяся в невозможности спасти многие жизни пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП), остается актуальной и нерешенной до настоящего времени. На основании статистических данных о ДТП по Северо-Западному федеральному округу за период январь–июнь 2017 г. предложен ряд организационных мероприятий по своевременному оказанию первой и медицинской помощи пострадавшим в ДТП.

Ключевые слова: дорожно-транспортные происшествия, смертность, пострадавшие, травмоцентры

Проблема, заключающаяся в невозможности спасти многие жизни пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий, остается актуальной и нерешенной до настоящего времени. На основании статистических данных о ДТП по Северо-Западному федеральному округу (СЗФО) за январь–июнь 2017 г. предложены некоторые организационные мероприятия по своевременному оказанию первой и медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях.

Кирсанова Анна Алексеевна – начальник отдела регионального развития здравоохранения Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России; e-mail: kirsanovaannaalekseevna@mail.ru

По оценке Росстата, численность населения СЗФО на 1 января 2017 г. составила 13899310 человек. По данным, представленным в геоинформационной системе Минздрава России, в округе располагаются 29519 населенных пунктов, медицинская помощь пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях оказывается в 134 травмоцентрах (19 травмоцентрах 1-го уровня, 50 – 2-го уровня, 65 – 3-го уровня).

Демографическая ситуация в 2016 году в СЗФО сложилась следующим образом. В 2016 г. по сравнению с 2015 г. отмечено снижение смертности от дорожно-транспортных происшествий на 15,3% и составило 10,5 на 100 тыс. населения (Российская Федерация – 10,8). Снижение отмечено в большинстве

субъектов округа, за исключением Архангельской (рост на 9,5%) и Мурманской (рост на 7,1%) областей, в Ненецком автономном округе этот показатель составил 6,0 (2015 г. – 0).

За январь–июнь 2017 г. по сравнению с аналогичным периодом 2016 года в СЗФО отмечено снижение смертности от дорожно-транспортных происшествий на 7,5%, но при этом показатель смертности здесь остался одним из самых высоких среди всех федеральных округов России и составил 8,6 на 100 тыс. населения (Российская Федерация – 8,2). Снижение зарегистрировано в большинстве субъектов СЗФО, за исключением Вологодской области – рост смертности от дорожно-транспортных происшествий на 22,2% (до 7,7 на 100 тыс. населения – на 8 человек) и Ленинградской области – рост на 5,5% (до 17,2 на 100 тыс. населения – на 9 человек). В Ненецком автономном округе смертность от дорожно-транспортных происшествий не зафиксирована.

Отмечается высокая доля погибших на месте происшествия. Например, в Вологодской области она доходила до 84,9% (Российская Федерация – 71%), что может свидетельствовать о влиянии немедицинских факторов на рост смертности от дорожно-транспортных происшествий. О недостаточно организованной системе оказания скорой медицинской помощи свидетельствует низкий показатель доли выездов бригад СМП на места дорожно-транспортного происшествия со сроком доезда до 20 мин., который в Вологодской области составил 87,2% при рекомендованном значении не менее 95%. Показатель доезда выездных бригад СМП до места дорожно-транспортного происшествия менее чем за 20 мин. в целом по округу в 2015 г. равнялся 91,4%, в 2016 г. – 91,1% при рекомендованных значениях 92 и 94%, соответственно. Также отмечена низкая доля пострадавших в результате дорожно-транспортных происшествий, госпитализированных в травмоцентры 1-го и 2-го уровня в Вологодской области, – 48,7% при рекомендованном значении не менее 82% (Российская Федерация – 79,4%).

Госпитальная летальность пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях в стационарах Ленинградской области составила 5,1% (Российская Федерация – 3,8%). При этом доля пострадавших, умерших в стационарах области в течение 24 часов доходила до 12,4%, (Российская Федерация – 11,1%), что может свидетельствовать о влиянии медицинских факторов на рост смертности от данных причин.

В целях снижения смертности от дорожно-транспортных происшествий регионам, входящим в состав федерального округа, целесообразно рекомендовать усилить меры:

- по увеличению доли госпитализированных с сочетанными, множественными и изолированными травмами, сопровождающимися шоком, в травмоцентры 1-го и 2-го уровней;
- по сокращению времени доезда машин скорой медицинской помощи на место происшествия, а также

использованию в труднодоступных регионах санитарной авиации.

Следует отметить, что при сравнительно достаточном показателе доезда выездных бригад СМП до места дорожно-транспортного происшествия менее чем за 20 мин. в регионах, входящих в состав СЗФО, отмечается высокая доля погибших на месте происшествия, что может говорить о недостаточном оказании первой помощи пострадавшим.

В соответствии с ч. 1 ст. 31 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1], первая помощь до приезда скорой медицинской помощи оказывается гражданам при несчастных случаях, травмах, отравлениях и других состояниях и заболеваниях, угрожающих их жизни и здоровью, лицами, обязанными оказывать первую помощь в соответствии с федеральным законом или со специальным правом и имеющими соответствующую подготовку, в том числе сотрудниками органов внутренних дел Российской Федерации, сотрудниками, военнослужащими и работниками Государственной противопожарной службы, спасателями аварийно-спасательных формирований и аварийно-спасательных служб. В соответствии с ч. 4 ст. 31 этого закона водители транспортных средств и другие лица вправе оказывать первую помощь при наличии соответствующей подготовки и/или навыков.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения регулярной подготовки по оказанию первой помощи указанных лиц. Дополнительно в перечисленных регионах СЗФО при оказании медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях следует обратить внимание на медицинскую сортировку пострадавших в зависимости от степени тяжести травм, а также соблюдение клинических рекомендаций (протоколов лечения).

Литература / References

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ // URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 16.11.2017).
On the basis of public health protection in the Russian Federation: Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 // URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (date of access: 16.11.2017).

Поступила в редакцию 30.10.2017.

IMPROVEMENT OF THE ORGANIZATION OF THE FIRST AND MEDICAL CARE BY THE VICTIM AT THE ROAD ACCIDENTS IN THE NORTH-WEST FEDERAL DISTRICT (JANUARY–JUNE, 2017)

A.A. Kirsanova

Ministry of Health Care of Russian Federation (3 Rakhmanovsky Lane Moscow 127994 Russian Federation)

Summary. The problem of impossibility to save many human lives as a result of road accidents remains relevant and unresolved at the present time. Based on the statistical data on road accidents in the North-West Federal District for January–June 2017, some organizational measures were proposed for the timely provision of first and medical assistance to victims in road accident.

Keywords: road accidents, mortality, victims, trauma centers

УДК 616.12-005.8-085(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.95-98

Оказание медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом в Приморском крае

Е.А. Хлудеева^{1,2}, И.М. Фомин¹, Д.В. Семеникова¹, Т.Г. Раповка¹, Н.С. Тулаева¹, Е.В. Дробитько¹, А.А. Шитикова¹, В.В. Деменева²

¹ Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57),

² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Проанализированы качество оказания помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) на территории Приморского края и факторы риска острых сосудистых катастроф. Рассмотрена система маршрутизации лиц с ОКС в первичные сосудистые отделения и региональный сосудистый центр. У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме использовались первичное чрескожное коронарное вмешательство или фармакоинвазивная терапия. При определении тактики ведения пациентов без подъема сегмента ST применялась стратификация риска неблагоприятного исхода, на основании которой преимущественной стратегией был признан отсроченный инвазивный подход в первые 24–72 часа после начала ОКС. Среди факторов риска сердечно-сосудистых катастроф чаще встречались артериальная гипертензия (82%), дислипидемия (68%), курение (38%), ожирение (33%) и сахарный диабет (22%). Авторы утверждают, что медицинская помощь при ОКС в Приморском крае оказывается в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ, более чем в 50% случаев ОКС с подъемом сегмента ST выполняется чрескожная реваскуляризация миокарда. Планируется совершенствование схем маршрутизации и продолжение мероприятий по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: сосудистые центры, инфаркт миокарда, смертность, факторы риска.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают на протяжении многих лет оставаться ведущей причиной смертности населения. Доля острого инфаркта миокарда среди причин смерти от болезней системы кровообращения в России составляет 6,9%, смертность от ишемической болезни сердца в целом значительно выше – 53,2%. Указанные различия свидетельствуют о высокой смертности вне учреждений, оказывающих квалифицированную и специализированную медицинскую помощь. Для сравнения: доля острого инфаркта в составе причин смерти в подобных медучреждениях среди мужчин 55–64 лет в России – 9,4%, в Германии – 31%, во Франции – 24%, в США – 26% [2].

В структуре причин смерти населения Приморского края первое место занимают болезни системы кровообращения – 47,8% (в 2014 г. – 54,6%), уровень смертности от них в регионе в 2015 г. составил 645,5 на 100 тыс. населения, что на 11,8% ниже, чем в 2014 г. Уровень общей заболеваемости болезнями органов кровообращения в 2015 г. равнялся 21988,1 на 100 тыс. населения [4].

Постановлением Правительства РФ Приморский край с 2011 г. вступил в программу по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данное исследование осуществлялось на основании статистических показателей Медицинского информационно-аналитического центра, данных мониторинга Минздрава РФ по снижению смертности от основных причин, показателей работы первичных сосудистых отделений и регионального сосудистого центра, отчетов

заведующих первичными сосудистыми отделениями, данных историй болезни пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр с острым коронарным синдромом (ОКС), и переведенных из первичных сосудистых центров края. Выполнена оценка возрастного состава, факторов риска среди лиц, госпитализированных с ОКС с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ОКС-ST) в кардиологическое отделение и подвергшихся реваскуляризации миокарда за 2014, 2015 и 2016 гг. (545, 742 и 922 человека, соответственно). Оценка показателей липидного профиля проведена среди 500 пациентов с ОКС-ST.

В настоящее время для оказания специализированной кардиологической помощи и для лечения ОКС созданы региональный сосудистый центр (на базе ПМКБ № 1) и восемь первичных сосудистых отделений (два во Владивостоке, а также в городах Уссурийске, Находке, Арсеньеве, Спасске-Дальнем, Дальнереченске и Дальнегорске). Организована система маршрутизации пациентов в первичные сосудистые отделения и региональный сосудистый центр, особенно из отдаленных районов края. Оказание помощи осуществляется согласно действующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения. В этих рекомендациях признанной стратегией ведения пациентов с ОКС названа ранняя реперфузия миокарда любым доступным способом. Наиболее оптимальным подходом считается чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Этот вид помощи доступен жителям Владивостока и прилегающих территорий (Артем, Надеждинск, Шкотово). Для оказания помощи при ОКС-ST в районах, удаленных от Владивостока более чем на 150 км, используется фармакоинвазивная стратегия: при поступлении в первичное сосудистое отделение или

на этапе скорой медицинской помощи проводится тромболитическая терапия (ТЛТ), после чего в первые 24–48 часов пациент переводится в региональный сосудистый центр для ЧКВ.

ТЛТ на догоспитальном этапе на территории края выполняется с 2008 г., пионером здесь стала станция скорой медицинской помощи г. Владивостока, где в 2010 г. было выполнено 112 догоспитальных ТЛТ. Эпизоды ТЛТ на догоспитальном этапе до проведения обучающих программ с фельдшерами скорой медицинской помощи и отработки протоколов были спорадическими, а, например, уже в 2015 г. из 1196 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, обратившимся за скорой медицинской помощью, 144 была выполнена ТЛТ. Если учесть, что 602 пациентам из краевого центра в подобной ситуации было осуществлено первичное ЧКВ, количество эпизодов ТЛТ на догоспитальном этапе составило 24%. В 2016 г. ТЛТ на догоспитальном этапе проведена 277 пациентам – в 27,4% случаев, при том, что целевой показатель МЗ РФ здесь равняется 25%. В 2016 г. в г. Уссурийске доля случаев ОКС с догоспитальной ТЛТ составила 32%, что также связано и с наличием службы дистанционной электрокардиографии, необходимой для определения показаний к этому методу неотложной помощи. В 2015 г. для ТЛТ использовались тенектоплаза (70%) и альтеплаза (30%), а в 2016 г. уровень применения тенектоплазы снизился до 57%.

ТЛТ проводилась и в первичных сосудистых отделениях. Так, 63% пациентов с инфарктом миокарда в Уссурийском первичном сосудистом отделении получили адекватную реперфузию сердца в первые два часа от начала заболевания. Доля выполнения ТЛТ в первичных сосудистых отделениях края колебалась от 43–49% (Дальнереченск, Находка, Арсеньев) до 69% (Спасск-Дальний, Дальнегорск).

Время обращения за медицинской помощью имеет важное значение при ОКС, особенно при наличии подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Эффект от проведения любых реваскуляризаций выше в первые два часа от начала болевого синдрома. По данным регионального сосудистого центра, в этот срок в 2015 г. за медицинской помощью обратились всего 25,4% пациентов с ОКС, через 2,5–4 часа – 33,4%, через 4–8 часов – 30,2%. Свыше 8 часов от начала приступа до обращения прошло в 11,2 % случаев. В 2016 г. в первые два часа от начала болевого синдрома обратились за медицинской помощью только 23%, а в первые 4–8 часов – 50% пациентов.

Региональный сосудистый центр на базе Приморской краевой клинической больницы № 1 создан для оказания помощи пациентам с ОКС, в первую очередь при наличии подъема сегмента ST. В настоящее время он выполняет и организационно-методическую роль и осуществляет консультативную помощь первичным сосудистым отделениям края. Центр служит базой ТГМУ для переподготовки врачей, обучающихся по спе-

Таблица

Показатели деятельности регионального сосудистого центра
ПККБ № 1

Нозология	Кол-во пациентов, абс.		
	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Инфаркт миокарда с подъемом ST	545	742	922
Инфаркт миокарда без подъема ST	191	308	170
Нестабильная стенокардия	153	305	680
Переводы из стационаров края	247	319	493

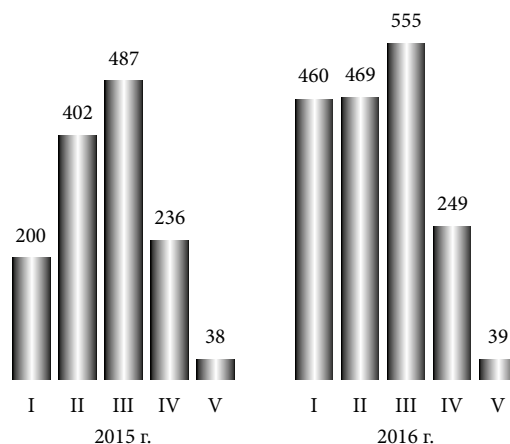


Рис. 1. Возрастной состав (количество) пациентов с ОКС в 2015–2016 гг.:

I – до 50 лет, II – 51–60 лет, III – 61–70 лет, IV – 71–80 лет, V – более 80 лет.

циальности «кардиология» на базе Института терапии и инструментальной диагностики университета (табл.).

Фармакоинвазивный метод лечения в 2016 г. использован в 271 наблюдении при ОКС-ST. Всего из районов края был переведен 491 пациент с такой нозологией, в т.ч. 220 человек без проведения ТЛТ ввиду позднего обращения. Госпитализированным с ОКС в региональный сосудистый центр реваскуляризация миокарда выполнена в 82% наблюдений, у 18% пациентов гемодинамически значимые стенозы не диагностированы, 3% из них составлял ОКС-ST, обусловленный инфарктами миокарда 2-го типа, чаще на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий. Оставшиеся 15% пришлось на ОКС без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, чаще обусловленный вторичной микроваскулярной стенокардией на фоне артериальной гипертонии и сахарного диабета (чаще у женщин). По некоторым источникам, частота выявления необструктивной ишемической болезни при коронарной ангиографии варьирует от 16,6 до 58% [8].

За последние три года средний возраст* поступивших в региональный сосудистый центр составил $61,4 \pm 10,7$ г. (рис. 1). Чуть более половины (52%) здесь были лица трудоспособного возраста, но обращало на себя внимание увеличение в 2016 г. доли пациентов до 50 лет – 25% (в 2014 г. их было только 16%).

* Здесь и далее – диапазон средних величин дается как средняя арифметическая и ее стандартная ошибка.

Прежде всего, это связано с отсутствием адекватных мер первичной и вторичной профилактики. Так, только 15% госпитализированных с ОКС за последний год обращались в поликлинику, и в основном это были люди пожилого возраста. Учитывая коморбидность пожилых пациентов и высокий риск геморрагических осложнений, агрессивная инвазивная тактика ведения лиц старше 80 лет использовалась только в 3% случаев, но при этом пациенты в возрасте 70–80 лет составляли 15% от всех госпитализированных в Региональный сосудистый центр.

Более чем наполовину снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в странах Европы за последние три десятилетия было обусловлено изменением факторов риска на популяционном уровне, в первую очередь снижением уровней холестерина и артериального давления, а также отказом от курения [3, 7]. Показано, что в России среди пациентов с ОКС-СТ доля лиц с артериальной гипертензией увеличилась до 82%, что подтверждает значение повышенного кровяного давления как фактора риска сердечных катастроф. Далее по частоте встречаемости из факторов риска следуют курение, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет. По данным регистра «РЕКОРД-3», в контингенте больных ОКС доля лиц с артериальной гипертензией доходит до 75% среди мужчин и до 89% среди женщин, а доля пациентов с сахарным диабетом среди подвергшихся ЧКВ составляет 22,4% [6]. В исследованиях DES LATE и RESET доля пациентов с сахарным диабетом среди лиц, страдающих ОКС, доходит до 25%, а в исследованиях OPTIMIZE и Cath PSL Registry – до 35–39% [9]. Среди пациентов регионального сосудистого центра этот показатель равнялся 20–22%, в т.ч. 8% – впервые выявленный сахарный диабет. Нужно отметить, что госпитальный и отдаленный прогноз для лиц с инфарктом миокарда и впервые выявленным сахарным диабетом так же неблагоприятен, как и при сахарном диабете, диагностированном ранее [5].

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, потребление табака служит причиной одной из восьми смертей среди взрослого населения земного шара в возрасте старше 30 лет [1]. На нашем материале частота курения среди пациентов с ОКС-СТ составила 38%, при этом в возрасте до 50 лет – 64%, а возраст начала курения – до 18 лет (рис. 2). В группе женщин, у которых ОКС-СТ развился до 60 лет (84 человека за 2016 г.), основными факторами риска были артериальная гипертензия (94%) и сахарный диабет (46%).

Средний возраст госпитализированных мужчин равнялся $58,8 \pm 8,7$, женщин – $66,9 \pm 7,6$ г., при этом женщины в среднем были на 8 лет старше мужчин. Больше половины пациентов с ОКС-СТ были мужского пола (69%). Гендерных различий по времени начала болевого синдрома до госпитализации и по времени реваскуляризации миокарда не выявлено.

В многочисленных исследованиях высокие уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и низкий уровень ХС

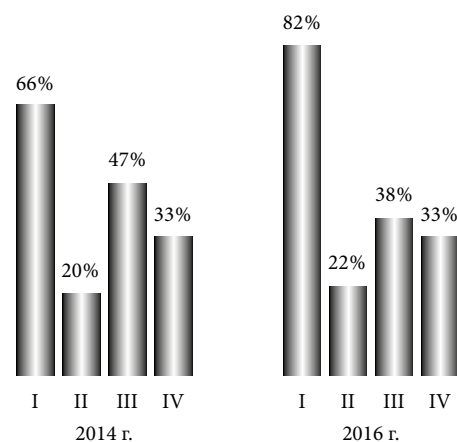


Рис. 2. Факторы риска у пациентов с ОКС:

I – артериальная гипертензия, II – сахарный диабет, III – курение, IV – ожирение.

липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови признаны независимыми факторами риска прогрессирования атеросклероза, коронарной смерти, инфаркта и других сердечно-сосудистых событий [2]. При этом повышение уровня общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности прямо коррелируют со степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий. По нашим данным, в 2017 г. среди 500 пациентов с ОКС-СТ средние уровни этих биохимических показателей находились в пределах: общего ХС – $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности – $3,4 \pm 1,0$ ммоль/л, триглицеридов – $1,8 \pm 1,2$ ммоль/л и ХС липопротеидов высокой плотности – $1,0 \pm 0,3$ ммоль/л. Концентрация общего ХС крови выше 6,1 ммоль/л отмечена у 18% наших пациентов (86 человек), 5,1–6 ммоль/л – у 21% (104 человека), 4,1–5 ммоль/л – у 37% (188 человек). Уровень ХС липопротеидов низкой плотности выше 2,5 ммоль/л при поступлении в стационар имели 68% пациентов (342 человека), и только у каждого третьего поступившего (164 человека) концентрация триглицеридов была ниже 1,7 ммоль/л. Низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности считается сильным и независимым фактором риска ОКС, так как эти соединения обладают атеропротективным действием [2]. Среди наших пациентов с ОКС уровень ХС липопротеидов высокой плотности выше 1 ммоль/л зарегистрирован только в 37% наблюдений (184 человека).

В 2015 г. в первичном сосудистом отделении на базе Владивостокской клинической больницы № 1 установлен ангиограф Toshiba Infinity и развернута рентгенооперационная. За 2016 г. здесь выполнено 324 ЧКВ пациентам с ОКС. В 2016 г. начато проведение ЧКВ в первичном сосудистом отделении в г. Находке. При ведении пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на электрокардиограмме применяется стратификация риска неблагоприятного исхода, инвазивная тактика здесь чаще отсроченная – вмешательство выполняется в первые 24–72 часа. Такая тактика позволяет провести в полном объеме консервативную терапию в первичном сосудистом отделении и перевести пациента из отдаленного района в региональный сосудистый центр.

Одним из основных показателей эффективности работы регионального центра можно назвать летальность при инфаркте миокарда, которая в 2015 г. составила 5,5%, а 2016 г. – 4,1%. Основной контингент умерших – пожилые пациенты, так, в группе лиц старше 80 лет летальность достигала 21%, что объясняется наличием тяжелой сопутствующей патологии. Летальность больных с острым инфарктом миокарда в первичных сосудистых отделениях края колебалась от 10 до 13,6%, в терапевтических стационарах – от 15,5 до 25%.

Заключение

Результаты работы регионального центра и первичных сосудистых отделений Приморского края демонстрируют улучшение доступности высокотехнологичной специализированной помощи при ОКС. Основные известные факторы риска – артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и курение – вносят значимый вклад в развитие сосудистых катастроф. Среди пациентов с ОКС-СТ частота артериальной гипертензии на нашем материале составила 82% и курения – 38% (в возрасте до 50 лет курили 64% пациентов), сахарного диабета – 22%, дислипидемии – 68%.

Предоставленные данные наглядно демонстрируют необходимость одновременной реализации трех стратегий как залога успеха лечения сосудистых катастроф: формирование здорового образа жизни, профилактика высокого риска осложнений и вторичная профилактика. Создание специализированных отделений для лечения пациентов с ОКС позволило повысить качество оказания медицинской помощи и снизить летальность при этой нозологии. Для улучшения качества помощи при ОКС необходимо дальнейшее совершенствование схем маршрутизации пациентов, системы дистанционной электрокардиографии и консультативной помощи. Целесообразно создание кардиологического диспансера для преемственности ведения больных на стационарном и амбулаторном этапах. Необходимо добиваться выполнения реперфузии миокарда у максимального числа пациентов с ОКС, используя догоспитальный и госпитальный тромболизис, а также улучшение организации и качества диспансерного наблюдения за людьми с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Литература / References

- Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиции доказательной медицины: взгляд кардиолога // Российский кардиологический журнал. 2017. № 4. С. 105–113.
Bezdenezhnikh N.A., Sumin A.N., Barabash O.L. Patient with diabetes mellitus and myocardial revascularization from the position of evidence-based medicine: a cardiologist's view // Rus. J. Cardiol. 2017. No. 4. P. 105–113.
- Глобальные факторы риска для здоровья: смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. ВОЗ, 2015. 62 с.
Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO, 2015. 62 p.
- Катапано А.Л., Грэхем И., де Бакер Г. [и др.]. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемии 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 5. С. 7–77.
Catapano A.L., Graham I., De Backer G. [et al.]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // Rus. J. Cardiol. 2017. No. 5. P. 7–77.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае в 2016 г.: государственный доклад. Владивосток, 2017. 284 с.
On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Primorsky Territory in 2016: Government Report. Vladivostok, 2017. 284 p.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в РФ // Клиническая медицина. 2012. № 3. С. 4–7.
Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Strategy of prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation // Clinical Medicine. 2012. No. 3. P. 4–7.
- Ощепкова Е.В., Коносова И.Д., Ефремова Ю.Е. О заседании профильной комиссии по кардиологии от 3 июня 2016 г. // Кардиологический вестник. 2016. № 3. С. 4–11.
Oshchepkova E.V., Konosova I.D., Efremova Yu.E. On the session of the chief cardiologist from subjects of Russian Federation June 3, 2016 // Kardiologicheskij Vestnik. 2016. No. 3. P. 4–11.
- Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом, реальная практика российских стационаров // Сахарный диабет. 2012. № 2. С. 27–31.
Yerlich A.D. Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus, the real practice of Russian hospitals // Diabetes mellitus. 2012. No. 2. P. 27–31.
- Gulati M., Cooper-DeHoff R.M., Jonson B.D. [et al.]. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169, No. 9. P. 843–850.
- Sculz-Schüpke S., Byrne R.A., Ten Berg J.M. [et al.]. ISAR-SAFE: a randomized double-blind, placebo controlled of trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. P. 1252–1263.

Поступила в редакцию 25.10.2017.

PROVISION OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE PRIMORYE TERRITORY

E.A. Khludeeva^{1,2}, I.M. Fomin¹, D.V. Semenikova¹, T.G. Rapovka¹, N.S. Tulaeva¹, E.V. Drobit'ko¹, A.A. Shitikova¹, V.V. Demeneva²

¹ Primorsky Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690091 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary. An assessment of the quality of care for patients with acute coronary syndrome (ACS) in the territory of Primorsky territory and the analysis of risk factors for acute vascular disasters were carried out. The system of routing of persons with ACS to primary vascular departments and regional vascular center were analyzed. In patients with ACS with ST segment elevation, the electrocardiogram used primary percutaneous coronary intervention or pharmaco-invasive therapy. In determining the tactics of managing patients without ST-segment elevation, stratification of the risk of adverse outcome was used, on the basis of which the delayed invasive approach was recognized as the primary strategy in the first 24–72 hours after the initiation of ACS. Among the risk factors for cardiovascular disasters, hypertension (82%), dyslipidemia (68%), smoking (38%), obesity (33%) and diabetes mellitus (22%) were more common. The authors conclude that medical care for ACS in Primorsky territory is in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, in more than 50% of cases of ACS with the elevation of the ST segment, percutaneous revascularization of the myocardium is performed. It is planned to improve routing schemes and continue measures to correct risk factors for cardiovascular disasters.

Keywords: cardiovascular center, myocardial infarction, mortality, risk factors

Памяти профессора Владимира Владимировича Шапкина 1959–2017



1 ноября 2017 г. на 58-м году ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета, врач высшей категории, главный специалист, детский хирург Дальневосточного федерального округа и Приморского края, отличник здравоохранения Владимир Владимирович Шапкин.

Родился Владимир Владимирович 14 января 1959 г. в г. Красноярске в семье известных хирургов. В 1982 г. с отличием окончил педиатрический факультет, а в 1984 г. – клиническую ординатуру по специальности «детская хирургия» Владивостокского государственного медицинского института.

В 1984–1987 и 1991–1994 гг. обучался сначала в аспирантуре, а затем в докторантуре на кафедре детской хирургии в Российском государственном медицинском университете им. Н.И. Пирогова и работал детским хирургом в Российской детской клинической больнице (г. Москва). В 1987 г. защитил кандидатскую диссертацию «Функциональное состояние толстой кишки у детей в отдаленном периоде после радикальных операций по поводу болезни Гиршпрунга», а в 1994 г. – докторскую диссертацию «Хронические нарушения дуоденальной непроходимости у детей».

Большая часть профессиональной жизни В.В. Шапкина была связана с Тихоокеанским государственным медицинским университетом. С 1987 по 1991 г. он работал ассистентом кафедры онкологии и детской хирургии. По возвращении из докторантуры с 1994 по 1996 г. продолжил работу на кафедре детской хирургии и стал деканом лечебного факультета. В 1997 г. Владимир Владимирович возглавил кафедру детских хирургических болезней, в 1998 г. ему было присвоено звание профессора. В.В. Шапкин вел активную лечебную, научную и преподавательскую работу. Он подготовил целое поколение детских хирургов для практического здравоохранения Приморского края и Дальнего востока, одного доктора и шесть кандидатов медицинских наук, опубликовал свыше 200 научных работ (в том числе четыре монографии), стал автором

28 изобретений и рационализаторских предложений. Владимир Владимирович много времени уделял общественной деятельности, будучи членом ученого совета ТГМУ, главным специалистом по детской хирургии Приморского края и Дальнего Востока, входил в состав редколлегии Тихоокеанского медицинского журнала.

Владимир Владимирович Шапкин – потомственный хирург, талантливый врач, который посвятил себя спасению жизни и здоровья маленьких пациентов. Он владел техникой практически всех хирургических вмешательств в детской хирургии. Более тысячи сложных и уникальных операций проведено им за годы трудовой деятельности. Владимир Владимирович известен не только как детский хирург, он был высококласным специалистом в области детской урологии-андрологии, челюстно-лицевой хирургии, пластической и эстетической хирургии. В 2017 г. В.В. Шапкин был назначен главным специалистом Приморского края в области пластической хирургии. Профессиональное мастерство хирурга Владимира Владимировича Шапкина высоко ценили не только в нашей стране, но и за рубежом. Его имя неоднократно включалось в издания Who is Who in the World. За свои трудовые заслуги Владимир Владимирович был удостоен звания «Отличник здравоохранения» и награжден медалью «За трудовое отличие».

Владимира Владимировича Шапкина всегда отличали высокий профессионализм, честность, интеллигентность, компетентность, открытость и готовность в любую минуту помочь своим коллегам профессиональным советом и добрым словом. Он был полон сил, оптимизма и творческих планов, но внезапная тяжелая болезнь трагически оборвала его жизнь.

Светлая память о Владимире Владимировиче Шапкине навсегда останется в наших сердцах.

Редакция «Тихоокеанского медицинского журнала», ректорат, преподаватели и обучающиеся Тихоокеанского государственного медицинского университета скорбят вместе с родным и близкими В.В. Шапкина и выражают им свои соболезнования.

Редакционная коллегия «Тихоокеанского медицинского журнала» обращает внимание на необходимость соблюдения при подготовке статей изложенных ниже правил.

Статья для раздела «оригинальные исследования» ТМЖ направляется в редакцию в пакете следующих документов:

1. Сопроводительное письмо.
2. Статья в 2 экземплярах.
3. Иллюстрации в 2 экземплярах или в электронном виде.
4. Пристатейный список литературы в 2 экземплярах.
5. Резюме на русском языке в 2 экземплярах.
6. Реферат для перевода на английский язык в 2 экземплярах.
7. Список авторов.

Сопроводительное письмо оформляется на бланке организации, где выполнялась работа, с круглой печатью и подписью руководителя учреждения. Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем, оно должно быть обязательно подписано всеми авторами научной статьи. Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Статья (первый экземпляр) должна быть собственноручно подписана всеми авторами и иметь визу руководителя учреждения, где выполнена работа. Статья должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 с полутонным интервалом между строками (56–60 знаков в строке, включая знаки препинания и пробелы, 29–30 строк на странице). К статье прилагается файл набора, выполненного в общеупотребительном текстовом редакторе (в формате *.docx, *.doc, *.rtf).

Оригинальная статья должна иметь следующие рубрики:

«Введение», в котором кратко излагается современное состояние вопроса, обосновывается актуальность и цель исследования;

«Материал и методы» с кратким описанием процедур получения результатов (в экспериментальных работах необходимо ссылаться на «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать способы обезболивания и выведения животных из опыта). При статистической обработке данных необходимо указывать использованные методы и приводить наименования показателей;

«Результаты исследования», где приводится сжатое и обобщенное изложение конкретных результатов работы без их обсуждения;

«Обсуждение полученных данных» не должно повторять «результаты исследования», но представлять итоги их анализа с привлечением данных литературы.

«Заключение», в котором целесообразно суммировать основные положения, вытекающие из материалов работы, или сформулировать выводы.

Объем оригинальных статей не должен превышать 8–10 страниц (за исключением иллюстраций, списка литературы, реферата и резюме). Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией. В начале первой страницы указываются: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения (без сокращения), где выполнена работа, его полный почтовый адрес, а также ключевые слова (не более четырех). Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Все цитаты, химические формулы, таблицы и дозировки препаратов, приводимые в статьях, должны быть тщательно выверены автором. Единицы измерения даются по системе СИ. Сокращение слов, имен и названий (кроме общепринятых) без расшифровки не допускается, количество аббревиатур, словосочетаний, наиболее часто встречающихся в тексте, с расшифровкой – не более четырех. Аббревиатуры приводятся в тексте работы при первом упоминании термина.

Иллюстрации (фотографии, рисунки, диаграммы, графики и др.) должны быть представлены в минимально необходимом количестве. К каждой диаграмме и графику даются цифры для

их построения. Все иллюстрации должны быть обозначены в тексте в скобках с использованием сплошной нумерации: (рис. 1), (рис. 2) и т.д. Таблицы должны быть наглядными, озаглавленными и пронумерованными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры, приведенные в таблицах, не должны повторяться в тексте. На все таблицы должны быть ссылки в тексте в скобках с использованием сплошной нумерации: (табл. 1), (табл. 2) и т.д. Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Библиографические ссылки в тексте приводятся в квадратных скобках, по номерам – в соответствии с пристатейным списком литературы. Библиография должна содержать как отечественные, так и иностранные работы за последние 10–15 лет. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на более ранние труды. В оригинальных статьях цитируются не более 15 источников. Авторы несут ответственность за правильность библиографических данных.

Пристатейный список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники нумеруются и указываются в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных) в оригинальной транскрипции. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, – среди работ отечественных авторов. При оформлении работ, опубликованных в Интернете, после библиографической записи указывается URL (Uniform Resource Locator) и дата последнего обращения (день-месяц-год) или цифровой идентификатор – DOI (Digital Object Identifier). Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Для системы международной идентификации русскоязычная часть списка литературы дублируется на английском языке, причем фамилии, имена, отчества авторов приводятся в транслитерации, названия работ и журналов (сборников) – в переводе на английский язык.

Резюме на русском языке должно иметь объем до 0,5 страницы (100–250 слов, по ГОСТ 7.9–95: не менее 10 строк, до 850 знаков, включая пробелы и знаки препинания) и заканчиваться ключевыми словами (не более четырех).

Реферат для перевода на английский язык должен кратко отражать основные положения работы и в основном повторять структуру статьи: цель исследования (Objective), материал и методы (Methods), результаты (Results), заключение (Conclusions). Подробно – на <http://tmj-vgmu.ru>.

Список авторов статьи оформляется по схеме: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность с указанием основного места работы (с почтовым индексом и адресом), рабочий телефон, адрес электронной почты. Отдельно необходимо выделить автора, с которым при необходимости редакция будет вести переписку.

В каждом выпуске журнала возможна публикация не более двух статей одного автора, но только в одной из них он может быть первым автором.

Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает неисключительные права на издание редакции. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять рукописи. Корректур авторам не высылаются. Работы публикуются на безвозмездной основе в порядке очередности. Авторский гонорар не выплачивается. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала. Не принятые к опубликованию работы авторам не возвращаются.

Работы направлять по адресу:

690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Владивостокский государственный медицинский университет, редакция «Тихоокеанского медицинского журнала»; e-mail: medicinadv@mail.ru