

ISSN 1997-7689

№1(62)
2020

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

- Обзоры
- Оригинальные исследования
- Современные методы диагностики и лечения
- Социальные проблемы здоровья
- Случай из практики
- Знаменательные даты





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



OPEN
ACCESS

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-49620 от 27 апреля 2012 г.

УЧРЕДИТЕЛИ

 ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

 ООО "Группа "Ремедиум"

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — **Н.А. Яркова**
Литературный редактор — **Е.В. Кадирова**
Корректор — **Н.А. Лебедева**
Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина**
Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603005, Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, 10/1
Приволжский исследовательский
медицинский университет
Телефон: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@pimunn.ru
Website: www.medalmanac.ru

- ▶ Все права защищены.
- ▶ Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается.
- ▶ При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689
ISSN online-версии: 2499-9954

Индекс издания
ОАО «Роспечать» 57997

Отпечатано в типографии «Юникопи»
Н. Новгород, ул. Нартова, дом 2В, офис 4008
Телефон: +7 (831) 283-12-34
www.unicopy.pro
Выходит раз в три месяца
Цена свободная

© **МА** 2020

Заказ №1426

Дата выхода в свет 12.03.2020 г.
Усл. печ. л. 14,88. Тираж 370 экз.



www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зам. главного редактора

Благоданова Анна Сергеевна — д.м.н., проректор по научной работе, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Члены редколлегии

Антипенко Е.А., д.м.н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Баврина А.П., к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровкова Л.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Григорьева Н.Ю., д.м.н., зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ковалишина О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Кононова С.В., д.ф.н., зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Макарова Е.В., д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Паршиков В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Хрулев А.Е., к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (Москва)

Беленков Ю.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Денисов И.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Загайнов В.Е., д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Иллариошкин С.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д.м.н., первый проректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Котельников Г.П., д.м.н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Маджидова Е.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

Найговзина Н.Б., д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

Оганов Р.Г., д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАМН, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Розин В.М., д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Сергиенко В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Солонина А.В., д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НМИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Хлынова О.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

Шахов Б.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Шкарик В.В., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media Mass Media Registration Certificate PI No. FS 77-49620 dated April 27, 2012

FOUNDERS

 Privolzhsky Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation

 Limited company "The Remedium Group"

► The personal views of the authors do not necessarily reflect the journal editor's viewpoints. Manuscripts are not returned to the author. No part of the journal may be reprinted or reproduced without the publisher's written permission. Written permission is required from the publisher if you wish to reproduce any of our material.

► Publisher is not responsible for Ad Material. Publisher is not responsible for Ad material.

► All rights reserved. Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed.

► When reprinting a link to the magazine is required

EDITORIAL BOARD

Head Editorial **N.A. Yarkova**

Literary Editor **E.V. Kadirova**

Corrector **N.A. Lebedeva**

Artistic editor, designer,
website administrator **O.A. Salmina**

Translator **E.A. Zakharova**

Address of the Editorial Office

Privolzhsky Research Medical University
Minin and Pozharsky square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
Phone: +7 (831) 422-13-70

E-mail: medalmanac@pimunn.ru

Website: www.medalmanac.ru

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online versions) 2499-9954

Publication date for the journal is 03.12.2020

Conv. Printer's sheet is 14.88

Printing is 370 copies.

Order No. 1426

©  2020

Printed at Unicopi Printing House N. Novgorod, st.
Nartova, house 2B, office 4008

Phone +7 (831) 283-12-34 www.unicopi.pro

Subscription index of the publication of Rospechat
OJSC 57997

Publication is once every 3 months
No fixed price

Reviewed scientific-practical medical journal



MEDICAL ALMANAC

www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Deputy Chief Editor

Blagonravova Anna S., MD, Vice-Rector for Scientific Work, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Advisory Board

Antipenko E.A., MD, Head of Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University

Bavrina A.P., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital, Medicine Privolzhsky Research Medical University

Borovkova L.V., DM, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

Grechkanov G.O., DM, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

Grigoryeva N.Yu., MD, Head of the Department of Faculty and Outpatient Therapy, Privolzhsky Research Medical University

Kovalishena O.V., MD, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Kononova S.V., Doctor of Philosophy, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University

Makarova E.V., MD, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases Privolzhsky Research Medical University

Parshikov V.V., MD, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University

Strongin L.G., DM, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine Privolzhsky Research Medical University

Khrulev A.E., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Arutyunov G.P., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Belenkov Yu.N., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumova, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Briko N.I., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Denisov I.N., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGIMU named I.M. Sechenov (Moscow)

Zagaynov V.E., MD, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

Illarionov S.N., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology, Moscow (Moscow)

Ishmukhametov A.A., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Klemenova I.A., MD, First Vice-Rector, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Kotelnikov G.P., MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery. Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov Samara State Medical University (Samara)

Kurtser M.A., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogova (Moscow)

Madzhidova Y.N., MD, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)

Naygovzina N.B., MD, Head of the Department of Public Health and Health MGIMU them. A.I. Evdokimov (Moscow)

Oganov R.G., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution "State Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Razumovsky A.Yu., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogova (Moscow)

Rozinov V.M., DM, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Moscow)

Sergienko V.I., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)

Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PFFA (Perm)

Troshina E.A., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy, Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Fomin I.V., DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

Hlynova O.V., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head. Department of Hospital Therapy Acad. E.A. Wagner (Perm)

Shakhov B.E., MD, Professor, Head of the Department of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N.novgorod)

Shkarin V.V., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

MA



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В марте 2020 г. Приволжскому исследовательскому медицинскому университету (ПИМУ) исполняется 100 лет со дня основания.

Свой юбилей ПИМУ встречает в статусе многопрофильного учебного, научного и клинического центра, одного из ведущих медицинских вузов России. В настоящее время университет является учредителем и издателем двух научных журналов: «Современные технологии в медицине» и «Медицинский альманах».

Вашему вниманию представлен первый номер обновленного журнала «Медицинский альманах». **«Медицинский альманах»** — это рецензируемый ежеквартальный научно-практический журнал, на страницах которого будут публиковаться статьи по основным аспектам клинической медицины, результаты оригинальных и фундаментальных исследований, современные аналитические обзоры, а также интересные клинические случаи. Главная цель обновленного журнала — повысить качество статей, соответствовать современному высокому уровню медицинской науки. Уникальные возможности для исследований в ПИМУ, применение инновационных технологий обучения, тесная связь кафедр с клинической базой должны найти достойное отражение на страницах нового журнала.

В журнале произошли изменения в составах редакционного совета и редакционной коллегии. Сформулированы новые рубрики, обновлены требования к написанию рукописи, оформлению источников литературы, статистической обработке данных.

Приглашаем к сотрудничеству ученых с новыми идеями, вооруженных современными знаниями и готовых менять привычные стереотипы в науке. Редколлегия же будет прилагать все силы к улучшению качества журнала и уменьшению сроков публикации статей.

С уважением,
главный редактор

Николай Николаевич Карякин

Обзоры

- Организация превентивной медицины в ряде европейских государств (обзор).....8**
А.А. Коновалов, М.А. Позднякова
- Венозные тромбоэмболические осложнения в онкогематологии (краткий обзор).....20**
Д.А. Миронова, Л.Ю. Королева, О.С. Самойлова, Н.В. Миронова
- Современное представление о дисфункции эндотелия у больных с коморбидной сердечно-легочной патологией (обзор).....27**
М.О. Самолук, Н.Ю. Григорьева
- Анализ современного международного опыта организации психологической и психиатрической помощи в условиях школы (обзор).....36**
Е.Д. Божкова, А.А. Коновалов

Reviews

- Provision of Preventive Care Service in a Number of European Countries (Review)8**
A.A. Konovalov, M.A. Pozdnyakova
- Venous Thromboembolic Complications in Oncohematology (Brief Review)20**
D.A. Mironova, L.Yu. Koroleva, O.S. Samoilova, N.V. Mironova
- Current Understanding of Endothelial Dysfunction in Patients Presenting Comorbid Cardiopulmonary Pathology (Review).....27**
M.O. Samoluk, N.Yu. Grigorieva
- Analysis of Current International Experience in Development of Mental Health Service in a School Setting (Review).....36**
E.D. Bozhkova, A.A. Konovalov

Оригинальные исследования

- Технология фототерапии для коррекции нарушений, вызванных асфиксией (экспериментальное исследование).....47**
А.П. Баврина, С.Л. Малиновская
- Клинико-эпидемиологическая характеристика папилломатоза трахеобронхиального дерева у детей первых трех месяцев жизни.....51**
Л.Ю. Послова, В.Е. Пивиков, Н.Б. Тумакова, В.Г. Игумнова, А.Р. Катмарчиев, Н.Ю. Орлинская
- Сравнительная оценка возможностей модифицированной и стандартной МРТ в диагностике экстрагенитальных факторов развития хронической тазовой боли у женщин.....58**
К.А. Завылова
- Особенности содержания биомаркера GDF-15 у больных острым коронарным синдромом с онкологическим заболеванием в анамнезе66**
М.А. Шаленкова, А.В. Иванов, В.В. Терехова
- Оценка особенностей болевого синдрома у взрослых пациентов с детским церебральным параличом73**
К.С. Комшина, Е.А. Антипенко

Original Researches

- Phototherapy Technology for Correction of Violations Caused by Asphyxia (Experimental Research)47**
A.P. Bavrina, S.L. Malinovskaya
- Clinical and Epidemiological Characteristic of Papillomatosis of Tracheobronchial Tree in Children in the First Three Months of Life.....51**
L.Yu. Poslova, V.E. Pivikov, N.B. Tumakova, V.G. Igumnova, A.R. Katmarchiev, N.Yu. Orlinskaya
- Comparative Assessment between Modified and Standard MRI in Diagnosis of Extragenital Factors Associated with the Development of Chronic Pelvic Pain in Women58**
K.A. Zavylova
- The Particularities of Biomarker GDF-15 Concentration in Patients Presenting Acute Coronary Syndrome and Cancer in Anamnesis66**
M.A. Shalenkova, A.V. Ivanov, V.V. Terekhova
- Assessment of Pain Syndrome in Adults with Cerebral Palsy73**
K.S. Komshina, E.A. Antipenko

Современные методы диагностики и лечения

- Изменения показателей церебральной гемодинамики и метаболизма у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой при струйном введении этилметилгидроксипиридина сукцината в зависимости от типа нарушения мозгового кровотока.....78**
О.В. Военнов, Е.А. Абрамова, Г.А. Бояринов, А.О. Трофимов, Л.В. Бояринова

Modern Methods of Diagnosis and Treatment

- Changes in Cerebral Hemodynamics and Metabolism Indicators in Patients with Traumatic Brain Injury Using Jet Infusion of Ethylmethylhydroxypyridine Succinate Depending on the Type of Cerebral Circulation Disorder78**
O.V. Voyennov, E.A. Abramova, G.A. Boyarinov, A.O. Trofimov, L.V. Boyarionova

Сравнительная оценка эффективности и безопасности индакатерола и тиотропия бромида при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца 86

М.В. Майорова, Н.Ю. Григорьева

Evaluation of the Efficacy and Cardiovascular Safety of Indacaterol and Tiotropium Bromide in Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Concomitant Ischemic Heart Disease 86

M.V. Mayorova, N.Yu. Grigoryeva

Социальные проблемы здоровья

Опыт использования ключевых сигнальных индикаторов реализации мероприятий по снижению смертности населения Нижегородской области от ряда основных причин 96

И.А. Переслегина, В.М. Леванов, Л.Е. Варенова, Т.В. Егорова, О.В.Переведенцев

Фармацевтическая компетентность как неотъемлемый компонент санитарной грамотности 102

И.А. Кирщина, Т.В. Шестакова, М.А. Курылева, А.В. Солонина, В.Н. Михайлова

Health-Related Social Problems

Experience in the Use of the Key Signal Indicators Implementation of Measures to Reduce Mortality in Nizhny Novgorod Region from a Number of Main Causes 96

I.A. Pereslegina, V.M. Levanov, L.E. Varenova, T.V. Egorova, O.V. Perevedentchev

Pharmaceutical Competence as an Integral Component of Health Literacy of the General Public 102

I.A. Kirshchina, T.V. Shestakova, M.A. Kuryleva, A.V. Solonina, V.N. Mikhailova

Случай из практики

Редкий клинический случай гемимелической эпифизарной хондродисплазии у ребенка 109

А.А. Лукаш, А.В. Писклаков, В.И. Пономарев, Н.И. Павленко, А.В. Лысов, В.В. Паршиков, И.Ю. Карпова

Хирургическое лечение синдрома Пейтца–Егерса, осложненного тонкокишечной инвагинацией, у беременной 113

А.Р. Кокобелян, А.В. Базаев, А.А. Малов, А.И. Абелевич, М.В. Семерикова, Н.Б. Королева

Instance of Practice

A Rare Case of Dysplasia Epiphysealis Hemimelica in a Child 109

A.A. Lukash, A.V. Pisklakov, V.I. Ponomarev, N.I. Pavlenko, A.V. Lysov, V.V. Parshikov, I.Y. Karpova

Surgical Treatment of Peutz-Jeghers Syndrome Complicated with Small Bowel Intussusception in a Pregnant Woman 113

A.R. Kokobelyan, A.V. Bazaev, A.A. Malov, A.I. Abelevich, M.V. Semerikova, N.B. Koroleva

Знаменательные даты

Становление высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде: к столетию Приволжского исследовательского медицинского университета 119

И.А. Клеменова, А.А. Мордвинов

Имя, овеянное легендой (памяти академика Б.А. Королева) 126

Е.А. Чижова

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В РЯДЕ ЕВРОПЕЙСКИХ ГОСУДАРСТВ (ОБЗОР)

УДК: 614.2

14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение; 14.02.02 — эпидемиология

Поступила 03.02.2020

А.А. Коновалов*, М.А. Позднякова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород

В статье изложены результаты анализа современных (с 2011 г. по настоящее время) зарубежных источников по вопросам государственных инициатив в сфере превентивной медицины в трех европейских государствах, отличающихся лидирующими рейтингами в сфере здравоохранения, — Германии, Норвегии и Нидерландов.

Актуальность превентивной медицины постоянно обостряется на фоне глобальных социально-экономических и технологических изменений, она занимает все большее место в структуре задач государственного здравоохранения как в России, так и за рубежом.

С учетом поставленных перед отечественным здравоохранением масштабных задач в сфере увеличения продолжительности жизни, в том числе на базе передового мирового опыта, представляется важным детальное изучение зарубежных государственных программ превентивной медицины, прежде всего с позиции применимости в отечественных условиях.

Системы превентивной медицины были последовательно рассмотрены в части законодательного регулирования, источников финансирования, структуры мероприятий и их результативности.

Анализ продемонстрировал разнообразие и при этом значительное сходство применяемых научно-обоснованных методик в отношении профилактики неинфекционных болезней. Существенные отличия касались методик выбора подлежащих контингентов и обеспечения охвата их мероприятиями, а также финансовых показателей реализации программ.

Сделаны выводы о целесообразности дальнейшего углубленного изучения применяемых за рубежом технологий превентивной медицины, прежде всего в части сопоставления их структуры и ресурсной обеспеченности.

Ключевые слова: превентивная медицина; профилактическая медицина; организация медицинской профилактики; зарубежный опыт; государственная медицина; общественное здоровье.

PROVISION OF PREVENTIVE CARE SERVICE IN A NUMBER OF EUROPEAN COUNTRIES (REVIEW)

A.A. Konovalov*, M.A. Pozdnyakova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The article covers the results of the analysis of current (from 2011 up to the present moment) foreign publications on the issues of state initiatives in the field of preventive medicine in three European countries being leaders of world healthcare ratings — Germany, Norway and the Netherlands.

Preventive medicine is the issue growing in importance against the background of global socio-economic and technological changes; it occupies an increasingly important place within the structure of public health tasks both in Russia and abroad. Taking into account the large-scale tasks assigned to domestic health care regarding life expectancy extension, including the best international practices, it seems to be important to study foreign government programs of preventive medicine in detail from the standpoint of applicability in domestic conditions.

Preventive medicine systems have been consistently reviewed in terms of legislative regulation, funding sources, structure of preventive measures and their efficacy. The analysis has demonstrated the diversity along with a significant similarity between the scientifically based methods used in the prevention of noncommunicable diseases. Significant differences were related to the methods of patients enrollment and ensuring their participation as well as to financial indicators of program

implementation. Conclusions are drawn on the appropriateness of further in-depth study of preventive medicine technologies used abroad, primarily in regard to comparing their structure and resource provision.

Key words: preventive medicine; preventive care service; organization of preventive care service; foreign experience; state medicine; public health.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре задач отечественного здравоохранения масштабную роль занимает система мероприятий профилактической медицины, отвечающая целям повышения уровня общественного здоровья, экономической и социальной эффективности.

В XIX–XX вв. российское здравоохранение было признанным лидером в сфере развития профилактической составляющей государственного здравоохранения [1]. Со времен Н.И. Пирогова и его знаменитого высказывания о том, что будущее принадлежит медицине профилактической, в стране последовательно вводились мероприятия профилактики, развитие которых привело к всемирному признанию отечественного здравоохранения [2]. «Принципы национального здравоохранения», рекомендованные ВОЗ на 23-й Всемирной ассамблее здравоохранения в 1970 г., были выработаны на основе принципов советского здравоохранения [3, 4].

В зарубежных источниках прочно утвердился и активно используется термин «система Семашко» (Semashko system), который ставится в один ряд с такими кардинальными новациями, как страховая модель Бисмарка и модель здравоохранения Бевериджа [2, 5, 6].

В основном законодательном акте российского здравоохранения — Федеральном законе № 323-ФЗ — установлен приоритет профилактических мероприятий [7]. В «майских указах» Президента РФ ставятся задачи снижения смертности и увеличения средней ожидаемой продолжительности жизни, в достижении которых профилактика занимает ведущую роль [8].

Установлено, что мероприятия должны основываться на научных исследованиях, отражающих эффективность различных методов профилактической медицины, а также на анализе лучших зарубежных практик, на «стратегии прорыва» [8–11], поэтому особое внимание следует уделять положительному опыту зарубежных государств, достигших успехов в сфере профилактической медицины (подтвержденных международными рейтингами).

Текущее состояние законодательства позволяет изучать мировой опыт не выходя за рамки международного права, поскольку технологии здравоохранения, погруженные в нормативную документацию, не являются объектом авторского права [12, 13]. Согласно ст. 1259 Гражданского кодекса РФ, авторские права не распространяются на идеи, концепции, принципы, методы, способы, решения организационных или иных задач [14].

Глобальный план действий Всемирной организации здравоохранения по профилактике на 2013–2020 гг. включает принципы международного сотрудничества [15].

Встречаются различные точки зрения относительно применимости зарубежных моделей, но в целом ценность изучения успешных решений не вызывает сомнений [5, 16, 17].

Выбор стран для настоящего обзора был обоснован позицией их систем профилактических мероприятий в многофакторном международном рейтинге — Euro Health Consumer Index (EHCI), включающем 37 стран, оцененных по 48 показателям. В 2013 г. Еврокомиссия признала рейтинг EHCI лучшим по сравнению с аналитическими отчетами ВОЗ, Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения [18].

По данным за 2015–2017 гг., лидировали в рейтинге профилактических мероприятий Нидерланды (2017 г.), Норвегия (2015 и 2016 гг.). Германия как государство с крупнейшей в Европе экономикой заняла третье место в рейтинге за 2015 г.

Системы профилактической (превентивной) медицины были рассмотрены в части законодательного регулирования, источников финансирования, структуры мероприятий и их результативности.

СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ (ПРЕВЕНТИВНОЙ) МЕДИЦИНЫ

Особенности международной терминологии.

В то время как в отечественной медицине с начала XX в. века прочно утвердился термин «профилактика», за рубежом используется ряд терминов, из которых наиболее употребимым является preventive healthcare («превентивная медицина»). В схожем смысле используются термины preventive medicine и prophylaxis [4, 15, 19].

В большинстве зарубежных определений профилактическое здравоохранение описано как комплекс мер по предотвращению заболеваний и противопоставляется лечению post factum [20]. В 1940-х гг. H. Leavell и E. Clark ввели термин «первичная профилактика», а впоследствии включили вторичную и третичную профилактику, а S.E. Goldston предложил описать эти уровни как «профилактика, лечение и реабилитация» [21].

Уровни профилактики. Необходимо отметить, что стратегии профилактического здравоохранения за рубежом включают четыре или пять уровней, а не три, как в отечественной практике [22–25]. Выделяются допервичная, или первоначальная (primal), первичная (primary), вторичная (secondary), третичная (tertiary) и четвертичная (quaternary) профилактика.

Концепция допервичной профилактики была создана совсем недавно, в связи с новациями в молекулярной биологии [26–28] и эпигенетике, которые указывают на первостепенную важность условий

окружающей среды — как физических, так и эмоциональных — для внутриутробного развития организма и в периоде новорожденности (или так называемой первичной жизни) [29–31].

Интересна концепция ряда авторов в отношении четвертичной профилактики, которая трактуется как совокупность методов смягчения или исключения результатов необоснованных либо чрезмерно травмирующих медицинских вмешательств [32, 33].

Первоначальная (допервичная) профилактика — относительно новое направление в области формирования здорового образа жизни (health promotion), основанное на эпигенетических факторах, которые определяют, насколько эмоциональная, а также физическая среда плода и новорожденного может определять отдельные аспекты здоровья [21, 28, 34]. Такой способ укрепления здоровья в настоящее время в зарубежных источниках принято называть допервичной профилактикой *primal* [35, 36]. Вариант названия — *изначальная (primordial) профилактика* [21, 29]. Смысл ее заключается в том, чтобы предоставить будущим родителям информацию о принципах здорового родительства, ознакомить их с факторами, способствующими формированию здорового плода, а также в активном медицинском патронаже в течение периода жизни ребенка «от зачатия до первого дня рождения», по определению британского центра *Primal Health Research* [24]. Ряд авторов признают целесообразность кратковременного отпуска по уходу за ребенком для обоих родителей [30] в сочетании с патронажем [31] и избирательной социальной помощью неблагополучным и малообеспеченным семьям.

Первичная профилактика большинством зарубежных авторов подразделяется на *health promotion* (в русскоязычной литературе соответствует термину «формирование здорового образа жизни») и специфическую профилактику, направленную против воздействия факторов живой и неживой природы [37]. В зарубежных источниках мероприятия по формированию здорового образа жизни иногда называются *life choices* — «жизненный выбор», подчеркивая ведущую роль в этом пациента. Результаты этих мероприятий трактуются как продление жизни и создание психологически значимого ощущения благополучия (*well-being*) [37–40]. А также медико-пропагандистская деятельность не нацеливается на конкретное заболевание, а способствует улучшению здоровья и благополучия на самом общем уровне [41, 42], в отличие от специфической профилактики, нацеленной на определенную группу заболеваний [43–45].

В структуре факторов первичной профилактики зарубежные источники часто ставят во главу угла вопросы здорового питания, нарушения которого, по данным последних исследований в США, составляют вторую по значимости причину предотвратимых смертей — 16,6%, уступая по значимости только табакокурению (18,1%) [46, 47]. Социологические опросы, проводимые Центрами по контролю и про-

филактике заболеваний (CDC), содержат также вопросы о платежеспособности, и в трети случаев является невозможность оплатить продукты для здорового питания и медикаменты [19, 27, 48]. Поэтому ряд государственных мероприятий в США и Европе коснулся активного содействия в снабжении малообеспеченных граждан определенными продуктами (мясные полуфабрикаты, овощи, фрукты), при котором потребление высокоуглеводной пищи достоверно снижалось, а вследствие этого уменьшался риск метаболического синдрома, ожирения и сопутствующих хронических заболеваний [32, 49–51].

Научные достижения в области генетики в значительной мере способствовали пониманию наследственных заболеваний и прогрессу в конкретных защитных мерах [52]. К обязательным скринингам зарубежные источники относят регулярную проверку артериального давления, тесты на гипергликемию, гиперхолестеринемию, скрининг на колоректальный рак, ВИЧ, половые инфекции (хламидиоз, сифилис и гонорея), маммографию, скрининг рака шейки матки, скрининг на остеопороз. Важно, что к обязательным скринингам во многих странах относят тест на депрессию, что отсутствует в повседневной российской практике [13].

Вторичная профилактика, по данным зарубежных источников, касается скрытых заболеваний и попыток предотвратить прогрессирование бессимптомной болезни до появления симптомов [53, 54]. Некоторые болезни при этом классифицируются как первичные или вторичные, и в целом первичная профилактика направлена на первопричину заболевания или травмы [9], а вторичная — на раннее выявление и лечение [55–57]. Вторичная профилактика состоит из ранней диагностики и оперативного лечения, чтобы сдерживать болезнь и предотвращать ее распространение среди других людей, а также сдерживания инвалидизации для профилактики возможных будущих осложнений и последствий [58–60].

Третичная профилактика пытается уменьшить нанесенный ущерб путем сосредоточения на психической, физической и социальной реабилитации. В отличие от вторичной профилактики, которая направлена на предотвращение инвалидности, целью третичной профилактики является максимизация оставшихся возможностей и функций пациента [31, 61], что включает в себя предотвращение боли, прекращение прогрессирования болезней, профилактику осложнений, а также восстановление здоровья и функций людей, страдающих от заболеваний [22, 38]. Для неврологических пациентов, например, реабилитация включает меры по предотвращению инвалидизации, адаптацию рабочих мест и максимальное восстановление ежедневных функций [41].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ (ПРЕВЕНТИВНАЯ) МЕДИЦИНА КАК ВЕДУЩИЙ КОМПОНЕНТ МОДЕЛИ MEDICINE 4P

Начало XXI в. называют началом эры биомедицины, в рамках которой развиваются молекулярная

и генетическая диагностика, интерактивные системы самодиагностики, постгеномная медицина, наномедицина, биосенсоры, бионические имплантаты, молекулярная фармакология и др. [62, 52].

С помощью новейших технологий осуществляется процесс перехода от традиционного «болезнецентристского» здравоохранения (cure-medicine) к медицине превентивно-профилактической и предиктивной (care-medicine). Это привело к формированию новой концепции развития здравоохранения — 4П-медицины (прогностической, профилактической, персонализированной и партисипативной). Основные принципы 4П-медицины нашли отражение в Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, утвержденной приказом Минздрава России от 24 апреля 2018 г. № 186 [3]. Социально-экономический потенциал этой модели, по мнению зарубежных ученых, резко возрастет в XXI в. [62–65].

Системные подходы к биологии и медицине в настоящее время позволяют дать пациентам, потребителям и врачам персонализированную информацию о медицинской уникальности каждого человека на молекулярном, клеточном и органном уровнях, что сделает лечение болезней намного более экономичным [28, 66, 67]. Как утверждает в работе [68], потребители за счет пациенто-контролируемых решений смогут снизить частоту комплексных хронических заболеваний, на лечение которых приходится 75% расходов.

Большинство авторов склоняется к мнению, что 4П-медицина — это новая парадигма медицинского мышления и медицинской помощи, новая идеология отношения к пациенту, основанная на мониторинговании индивидуального здоровья [41, 62, 63, 69].

Внедрение новых геномных и постгеномных технологий при обеспечении их массового применения способно дать мощный импульс для достижения личного, а значит, и общественного здоровья.

СИСТЕМА ПРЕВЕНТИВНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГЕРМАНИИ

Принципы управления и нормативное регулирование. В здравоохранении Германии полномочия разделены между федеральным уровнем (Bund) и 16 субъектами (федеральными землями), распределяясь между правительственными организациями, органами местного самоуправления (Körperschaft) и неправительственными организациями.

Политика в сфере профилактики и меры по укреплению здоровья также внедряются и разрабатываются в рамках как правительственных организаций, так и органов местного самоуправления. Организация и финансирование первоочередных профилактических мер, ориентированных на фармацевтическую деятельность (вакцинация, скрининг), регулируются Кодексом социального права в статусе федерального закона. В Кодексе указывается, что органы местного самоуправления несут ответственность за профилактику и укрепление здоровья, которые затем поручают поставщи-

кам медицинских услуг посредством договоров и соглашений [67, 70].

Все мероприятия объединены Национальным планом действий в области здравоохранения (healthtargets.de). Коалиционное соглашение Федерального правительства Германии от 2013 г. содержит ключевые аспекты профилактики и укрепления здоровья в виде укрепления мер вмешательства в таких учреждениях, как школы, детские сады, медицинские организации и дома престарелых (Deutsche Bundesregierung, 2012) [71]. Кроме того, в коалиционном соглашении поставлены задачи усиления скрининга детей и мероприятий по профилактике и ранней диагностике неинфекционных заболеваний у взрослых [72, 73].

В июле 2015 г. Бундестаг принял Закон о профилактической медицине (Preventive Health Care Act), который является основным руководящим актом в сфере превентивной медицины и включает меры по объединению личных, социальных и материальных ресурсов для снижения бремени имеющихся заболеваний и факторов риска, которых предлагается избегать, откладывать или делать менее вероятными [56].

Среди основных проблем укрепления здоровья и профилактики называются хронические заболевания, поведенческие факторы риска, меняющийся возрастной спектр населения, изменения условий труда, а также устранение неравенства [73–75].

Ключевыми моментами Закона являются:

- удвоение расходов на профилактику и укрепление здоровья за счет средств страхования до 490 млн. евро (4% расходов на здравоохранение);
- развитие ранней диагностики у детей, подростков и взрослых;
- программа «Здоровые ясли, здоровая школа, здоровая работа и здоровый дом престарелых»;
- поддержка неблагополучных семей (в частности, неполных семей);
- оздоровление рабочих мест, особенно в небольших и средних фирмах.

По мнению законодателя, уровень дохода, положение в профессиональной иерархии, условия труда и образовательный статус являются важнейшими детерминантами здоровья в Германии. Люди с более низким социально-экономическим статусом имеют низкие продолжительность и качество жизни, а вклад поведенческих факторов в развитие «неравенства здоровья» составляет только около трети. Другие две трети образуют материальные и психосоциальные факторы, а также качество медицинского обслуживания [70].

Снижение социального неравенства в отношении здоровья в Германии не только является политикой здравоохранения, но и относится к другим областям, таким как рынок труда, образовательная, семейная и социальная политика. Наиболее важные меры — сокращение неравенства доходов, борьба с безработицей и гибкая занятость, а также раннее профессиональное развитие молодежи [73, 76, 77].

В 2013 г. около 4,6 млн. человек были охвачены мероприятиями по укреплению здоровья и профилактике, осуществляемыми фондами медицинского страхования Германии. В этом же году Центральной федеральной ассоциацией медицинского страхования сообщалось, что 912 тыс. человек прошли индивидуальную программу по профилактике, около миллиона человек — по оздоровлению рабочих мест и 2,6 млн. детей — по укреплению здоровья в условиях школ и детских садов [70].

Проекты в сфере профилактической (превентивной) медицины. В декабре 2000 г. стартовал как совместный пилотный проект Федерального министерства здравоохранения Германии и GVG (Ассоциации по политике и исследованиям в области социального обеспечения) *Национальный целевой форум здравоохранения* (Gesundheitsziele.de, health-targets.de) [28].

С 2007 года health-targets.de стал национальным управляющим форумом с участием более 120 организаций, среди которых Федеральное Правительство, федеральные земли, муниципальные ассоциации, фонды государственного и частного страхования здоровья, фонды пенсионного страхования, поставщики медицинских услуг и научно-исследовательские институты [78].

В организационную структуру health-targets.de входят руководящий комитет, правление, комиссия по аудиту и рабочие группы. В состав директивного органа входит руководящий комитет для принятия политических решений в отношении общего процесса и рабочие группы для оперативного уровня [79].

Федеральный центр санитарного просвещения (BZgA) — государственное агентство в области укрепления здоровья на национальном уровне [80]. Он учрежден в 1967 г. Федеральным министерством здравоохранения (BMG) и выполняет задачи разработки методов санитарного просвещения и непрерывного образования лиц, работающих в области санитарного просвещения.

Основными целями общенациональной *Сети сотрудничества «Равенство в здравоохранении» (Kooperationsverbund Gesundheitliche Chancen-gleichheit)*, основанной в 2003 г. по инициативе BZgA, являются улучшение справедливости в отношении здоровья и поддержка укрепления здоровья для социально незащищенных групп населения. Сеть сотрудничества облегчает передачу знаний в качестве интерфейса между практикой, наукой и лицами, принимающими решения в политике [81, 82]. Деятельность Сети сотрудничества сосредоточена на четырех ключевых группах: жители удаленных районов, дети, безработные и пожилые люди [46]. Задачами Сети сотрудничества являются прозрачность и доступность медицинских услуг. Все мероприятия в Сети представлены на www.gesundheitlichechancengleichheit.de. Один из основных элементов интернет-платформы — общенациональная база данных из более чем 2100 проектов, программ и сетей, отсортированных по критерию соответствия стандартам практики.

IN FORM — Национальная инициатива Германии по пропаганде здорового питания и физической активности. Проект нацелен на то, чтобы к 2020 г. добиться долгосрочных улучшений в диетических и физических привычках граждан Германии. IN FORM содействует диалогу между политиками, промышленниками, научным сообществом и гражданским обществом по вопросам, касающимся здорового образа жизни и поощрения обратной связи [83].

Национальная стратегия по наркомании и зависимому поведению была инициирована Федеральной правительственной коалицией Германии в 2012 г. Стратегия учитывает последние тенденции в области демографии и принимает во внимание новые закономерности потребления наркотиков в обществе [73].

Новые медиа- и коммуникационные технологии рассматриваются двухфакторно: с одной стороны, как средство для современных подходов к профилактике, а с другой — как потенциальная область нового привыкания, например интернет-зависимость и игромания (gambling).

Потребление табака в Германии вызывает около 110 тыс. смертей в год. По данным опроса Федерального статистического управления 2009 г., около 14,7 млн. граждан старше 15 лет курят, что эквивалентно 25,7%. У курильщиков существует гендерная разница: среди мужского населения курильщики составляют около 30,5%, среди женщин — 21,2% [84].

Сокращение потребления табака и последующая защита от вторичного дыма являются неотложными целями политики здравоохранения. Она включает в себя повышение цены (средняя стоимость пачки сигарет — 4 евро), сокращение доступа к сигаретам для детей и подростков, ограничения в публичной рекламе и запрет курения на рабочем месте. Федеральное правительство стремится сократить долю курящих среди молодежи до уровня ниже 12%, а среди взрослых — ниже 22% [85, 86].

Результативность мер профилактической медицины в Германии. Охват профилактическими мероприятиями в Германии представляется достаточно широким: для взрослых и детей существует множество мер по укреплению здоровья и профилактике, которые финансируются за счет обязательного медицинского страхования.

Так, 89,5% беременных проходят осмотры в соответствии с клиническими рекомендациями. Около 75% взрослых в Германии регулярно посещают стоматологические обследования. Показатели охвата вакцинацией от гриппа, столбняка и кори показывают явную тенденцию к повышению: 71,4% взрослых вакцинированы против столбняка, показатели вакцинации от гриппа в Германии среди лиц в возрасте 65 лет и старше составляют 60% (что, однако, не достигает рекомендуемого ВОЗ уровня 75%) [83]. За последние десять лет показатели участия в программе повышения физической активности возросли почти в два раза — до 20,1% женщин и 10,9% мужчин в год. [70].

Скрининг в детском возрасте, как и обследование

беременных, развит также хорошо: охвачено более 90% детей (U3–U9). Профилактические меры в подростковом возрасте (J1) используются в гораздо меньшей степени. В Германии нет обязательной вакцинации, в частности, на втором году жизни почти 40% детей не вакцинированы против кори. Однако этот пробел активно заполняется, к примеру, в 2013 г. 92,6% учеников начальной школы были вакцинированы против кори.

Система финансирования мер профилактики.

В Германии была создана первая система социального медицинского страхования (модель Бисмарка), и страхование стало всеобщим в 2009 г. Государственное страхование дополняется частным медицинским (для населения с высоким уровнем доходов) и обеспечиваются за счет налоговых поступлений. Взносы на медицинскую страховку взимаются из заработной платы и ограничены максимальным размером. 132 больничные кассы аккумулируют взносы от населения и объединяют их в фонд здоровья (Gesundheitsfond). Средства впоследствии перераспределяются в больничные кассы в соответствии со структурой рисков и фактической заболеваемостью застрахованных [87].

Профилактика болезней и поощрение здорового образа жизни являются одной из ключевых задач больничных касс [88]. В общей сложности 267 млн. евро были израсходованы на деятельность по укреплению здоровья и профилактике в 2013 г., что эквивалентно 3,82 евро на одного застрахованного. Большинство ресурсов (183 млн. евро) было выделено на индивидуальные меры, мероприятия по оздоровлению рабочих мест были субсидированы примерно 54 млн. евро.

СИСТЕМА ПРЕВЕНТИВНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НОРВЕГИИ

Принципы управления и нормативное регулирование. Управление здравоохранением в Норвегии осуществляется на всех уровнях власти — национальном, провинциальном и местном [37, 89].

На национальном уровне Министерство здравоохранения и медицинской помощи разрабатывает и реализует национальную политику здравоохранения (www.hod.dep.no), отвечает за составление различных нормативных актов, национальных руководств и кампаний, а также консультирует территориальные органы по вопросам политики и законодательства в области здравоохранения. Его административная деятельность также включает управление грантами, ведение регистра пациентов и координацию проектов, направленных на повышение общественного здоровья, профилактику и улучшение условий жизни.

Норвежский совет по надзору за здравоохранением (Helsedatilsynet) является независимым органом, отвечающим за общий надзор за службами здравоохранения страны. Его центральный офис направляет свои региональные подразделения в провинции. Эти надзорные органы контролируют качество услуг, юридические аспекты, рассматривают жалобы и обеспечивают доступность медицинских услуг.

Норвежский институт общественного здравоохранения (NIPH) является основным источником медицинской информации и профессиональных консультаций. Институт отвечает за национальные реестры здравоохранения [53]:

- Реестр причин смерти;
 - Реестр рака;
 - Медицинский регистр рождений;
 - Норвежская система надзора за инфекционными заболеваниями (MSIS);
 - Реестр туберкулеза;
 - Регистр вакцинации детства (SYSVAK);
- База данных по рецептам.

Проекты в сфере профилактической (превентивной) медицины. Государственные инициативы в сфере развития превентивной медицины в Норвегии — акты Парламента — являются обязательными к исполнению на всей территории страны [90].

Новый Закон об общественном здравоохранении Норвегии вступил в силу с 1 января 2012 г. [91]. Цель этого акта — способствовать социальному развитию посредством снижения социального неравенства в здравоохранении, следуя пяти принципам [92]:

Справедливость в здравоохранении: неравенство в отношении здоровья возникает из-за социальных условий, в которых люди рождаются, растут, живут, работают и стареют (социальные детерминанты здоровья). Социальное неравенство в отношении здоровья представляет типичный образец социального градиента, снижение которого является основной задачей общественного здравоохранения.

Здоровье во всех государственных стратегиях: следует предусматривать влияние на здоровье при разработке любой государственной политики.

Устойчивое развитие — это развитие, которое отвечает потребностям настоящего, не ставя под угрозу будущие поколения.

Принцип предосторожности: действие или политика могут иметь предполагаемый риск причинения вреда общественности или окружающей среде, чего необходимо избегать.

Соучастие: работа в области общественного здравоохранения — это прозрачные, инклюзивные процессы с участием множества заинтересованных сторон. Поощрение участия гражданского общества — ключ к разработке политик общественного здравоохранения [91, 93].

Стратегия противодействия неинфекционным заболеваниям (NCD).

В 2009 г. почти 8000 человек в Норвегии умерли от сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, хронических заболеваний легких и рака до 75 лет. Значительная часть бюджета здравоохранения тратится на лечение этих четырех заболеваний. В мае 2012 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла цель сократить к 2025 г. досрочную смертность от неинфекционных заболеваний на 25% [15, 94]: заболеваемость артериальной гипертензией должна быть снижена на 25%, использование табака — на 30%, потребление соли — на 30%, а доля людей,

которые физически неактивны, — на 10%. Норвегия стала первой страной, которая начала реализацию национальной Стратегии противодействия неинфекционным заболеваниям в 2013 г. [95]. Отчет о состоянии общественного здравоохранения обсуждался в Стортинге (парламенте Норвегии) весной 2013 г., и комитет единогласно поддержал национальные цели Стратегии [90].

Общий подход Стратегии состоит в том, что меры должны быть введены на уровне сообщества, группы и отдельных лиц. Выравнивание условий жизни является приоритетной областью. Первичные профилактические меры, направленные на население в целом, сами по себе не будут достаточными для того, чтобы помочь достичь цели снижения смертности к 2025 г. [89].

Результативность мер профилактической медицины. Приведем ряд фактов, изложенных в парламентских отчетах Норвегии [94].

Противодействие потреблению табака. В 2012 г. 16% населения Норвегии (650 тыс. человек) в возрасте 16–74 лет ежедневно курили. Из них 40 тыс. человек — моложе 25 лет, и этот факт указывает, что сокращение доли курильщиков в основном связано с сокращением числа привыкающих и в меньшей степени — с прерывающих курение. Растет использование бездымного табака у взрослого населения: оно составляет примерно 9%. Ежедневное употребление бездымного табака чаще всего встречается у мужчин в возрасте до 45 лет, а у женщин — до 25 лет [95].

Улучшение диеты. В диете жителей Норвегии в течение длительного периода наблюдается позитивное развитие, но об устойчивых результатах говорить пока рано. Потребление фруктов и овощей увеличилось, но только около 20% взрослого населения потребляют рекомендуемое количество. Потребление сахара снизилось, но в некоторых группах все еще остается высоким, особенно среди детей и молодежи.

Избыточный вес и ожирение. По данным исследования HUNT, доля лиц с избыточным весом в населении Норвегии утроилась за последние 20 лет. Две трети жителей старше 20 лет имели избыточный вес и около 20% населения страдали ожирением. В течение последних 30 лет наблюдался устойчивый рост доли детей и молодежи с избыточным весом, по данным Национального института общественного здравоохранения (FHI) в 2012 г.

Усиление физической активности. 20% взрослого населения выполняют рекомендацию о по меньшей мере 30 мин умеренной физической активности в день. Около 3 млн. человек имеют низкий уровень активности. Более 90% шестилетних детей удовлетворяют рекомендации (60 мин умеренной физической активности в день), но уровень активности уменьшается с возрастом: среди девятилетних детей доля составляет 86%, а среди пятнадцатилетних — 58%.

Потребление алкоголя. С 1990 г. наблюдается

значительный рост общего потребления алкоголя в Норвегии, хотя он и ниже, чем во многих странах. В 2011 г. зарегистрированное потребление алкоголя составляло 6,62 л чистого алкоголя на человека, увеличившись за 20 лет на 35%. Незарегистрированное потребление оценивается примерно в 1,5 л на человека и растет в группе старше 50 лет. В последние годы потребление алкоголя среди молодежи несколько снизилось.

Система финансирования мер профилактики.

В 2009 г. в Норвегии расходы на здравоохранение на душу населения составили 5352 доллара США, заняв второе место среди стран ОЭСР (данные за 2011 г.). В период между 2000 и 2009 гг. наблюдался рост расходов на здравоохранение от 8,4 до 9,6% ВВП [37].

В Норвегии доля государственного финансирования медицинских услуг на душу населения — одна из крупнейших в мире. Государственные расходы на здравоохранение в настоящее время составляют 7,9% ВВП, а частные — 1,7%.

Первичная медико-санитарная помощь финансируется за счет грантов национального правительства, местных налоговых поступлений и возмещения расходов из Национальной системы социального обеспечения и персональных платежей. Услуги акушерских клиник и все консультации для детей в возрасте до 16 лет бесплатны.

Большая часть расходов на здравоохранение приходится на лечебную помощь в больницах. На местном уровне большинство расходов на здравоохранение связано с услугами по уходу. В 2009 г. 3,3% общих расходов на здравоохранение было направлено на профилактику [96].

СИСТЕМА ПРЕВЕНТИВНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НИДЕРЛАНДОВ

Принципы управления и нормативное регулирование. В Нидерландах политика укрепления здоровья и первичной профилактики организована на национальном и местном уровнях [37, 97]. С 1993 г. Национальный институт общественного здоровья и окружающей среды (RIVM) раз в 4 года представляет отчет о состоянии и прогнозе состояния здоровья (PHSF). Этот отчет дает обзор текущего состояния общественного здравоохранения в Нидерландах, включая оценку будущей ситуации в десятилетней перспективе [54, 98].

Министерство здравоохранения, социального обеспечения и спорта формулирует цели, связанные с профилактикой и укреплением здоровья, и несет финансовую ответственность за распределение национального бюджета на местные органы власти и институты укрепления здоровья.

В Нидерландах существует несколько национальных институтов укрепления здоровья по разной проблематике, включая предупреждение несчастных случаев и травм, питание, спорт, здоровье мигрантов, инфекции, передающиеся половым путем, ВИЧ, а также психическое здоровье и наркоманию [99].

Центром компетенции в сфере формирования здорового образа жизни является Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды (RIVM).

Коммерческие организации (включая государственно-частное партнерство) играют определенную роль в финансировании мер по укреплению здоровья (пищевая промышленность, супермаркеты и спортивные центры) [100].

Муниципалитеты Нидерландов ответственны за здоровье жителей. Задачи общественного здравоохранения, профилактики и укрепления здоровья выполняются Службами общинного здравоохранения, каждая из которых отвечает за несколько муниципалитетов [37]. Перечень профилактических мероприятий указан в муниципальных меморандумах о местной политике.

Законом о здравоохранении предписывается, что как национальное правительство, так и муниципалитеты должны декларировать стратегию общественного здравоохранения и профилактики каждые 4 года [101], в том числе по разделам:

- экологическое здоровье;
- социально-медицинские консультации;
- периодические санитарные проверки;
- санитарное просвещение;
- психическое здоровье сообщества.

Проекты в сфере профилактической (превентивной) медицины в Нидерландах. Основной национальный документ по здравоохранению 2011 г. — «Здоровье, близкое к людям» — излагает политику правительства в области здравоохранения и формируется Национальным институтом общественного здравоохранения и окружающей среды [102]. В нем представлены пять вызовов общественному здравоохранению: избыточный вес и ожирение, диабет, депрессия, курение и (чрезмерное) потребление алкоголя.

В январе 2014 г. Министерство здравоохранения, социального обеспечения и спорта запустило *Национальную программу профилактики (The National Prevention Program "Everything is Health")* [35].

С 2009 г. была инициирована *Национальная программа действий по борьбе с диабетом* в целях повышения эффективности профилактики, улучшения ухода и снижения издержек, связанных с диабетом и изменении образа жизни для групп высокого риска [103].

В Нидерландах существует несколько организаций и программ, направленных на профилактику и лечение избыточного веса и ожирения, а также профилактику связанных хронических заболеваний. В частности, *Партнерство по борьбе с избыточным весом (Partnership Overweight Netherlands)* — совместный проект Министерства здравоохранения, социального обеспечения и спорта, местных властей, Национального Совета по страхованию здоровья, Нидерландской федерации диабета [81, 104].

Одной из основных целей программы «Здоровая жизнь в городе» (*GIDS*) является сокращение неравенства в отношении здоровья, которое оценивается как существенное — ожидаемая продолжи-

тельность жизни среди малообразованных граждан на 6 лет меньше ожидаемой продолжительности жизни среди высокообразованных. Поскольку ожидается, что в ближайшие годы будут расти различия между социально-экономическими группами в ожидаемой продолжительности жизни, долгосрочная цель программы заключается в нивелировании этих различий к 2030 г. [105, 106].

Программа «Здоровое старение». Нидерланды являются ведущим членом Европейского инновационного партнерства по активному и здоровому старению, включающего пять аккредитованных консультативных центров [107]. Детали программы изложены в докладе ОЭСР «Политика в области старения и занятости: Нидерланды 2014 г.».

Программа *Нидерландской организации по здравоохранению и исследованиям (ZonMw)* стимулирует и финансирует оценку профилактических программ и вмешательств. На местном уровне общественные медицинские службы проводят мониторинг состояния здоровья своих жителей каждые четыре года. Существуют специальные web-мониторы для молодежи и взрослых [107].

Результативность мер профилактической медицины в Нидерландах. По данным Национального отчета о состоянии здоровья (PHSF-2014), ожидаемая продолжительность жизни в Нидерландах устойчиво растет и увеличится с 2012-го по 2030 г. у мужчин с 79 до 82 лет, а у женщин — с 83 до 85 лет [54].

Число людей с выявленными хроническими заболеваниями увеличится с 5,3 млн. в 2011 г. (32% населения) до 7 млн. в 2030 г. (40%).

Система финансирования мер профилактики. В 2007 г. общие расходы на профилактику и укрепление здоровья оценивались в 13 млрд. евро, из них 10 млрд. были израсходованы вне системы здравоохранения (безопасность движения, предотвращение загрязнения воздуха), 500 млн. потрачены на формирование здорового образа жизни, около 2,5 млрд. направлено на безопасность продуктов, защиту от инфекционных заболеваний, национальные программы скрининга и ряд исследовательских программ.

В 2012 г. расходы на здравоохранение в Нидерландах составили 83,4 млрд. евро, что составляет 14% от ВВП. Бюджет состоит из средств медицинского страхования, целевых медицинских расходов, наличных платежей, дополнительного медицинского страхования [37].

Большая часть бюджета на профилактику и укрепление здоровья формируется за счет средств правительства, медицинского страхования, а меньшая часть — от коммерческих структур, таких как пищевая промышленность и государственно-частные партнерства.

Профилактические мероприятия в контексте лечения, ухода или социальной поддержки, а также покупки лекарств финансируются за счет взносов на медицинское страхование [97].

В 2012 г. 2,5 млрд. евро (3%) из общего бюджета

здравоохранения было направлено на профилактику [96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ зарубежных источников по вопросам государственных инициатив в сфере превентивной медицины в трех европейских государствах, отличающихся лидирующими рейтингами в сфере здравоохранения (Германии, Норвегии и Нидерландов), продемонстрировал разнообразие и при этом значительное сходство применяемых научно-обоснованных методик в отношении профилактики неинфекционных болезней. Существенные отличия касались методик выбора подлежащих контингентов и обеспечения охвата их мероприятиями, а также финансовых показателей реализации программ.

Представляется целесообразным дальнейшее углубленное изучение применяемых за рубежом технологий превентивной медицины, прежде всего в части сопоставления их структуры и ресурсной обеспеченности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Medicine and public health in the USSR and the Eastern bloc 1945–1991*. 2015. URL: <http://www.cercec.fr/medicine-and-public-health-in-the-ussr-and-the-eastern-bloc-1945-1991.html>.
2. *The Soviet Union: healthcare*. 2016. URL: <https://nintil.com/2016/03/29/the-soviet-union-healthcare/>.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 24.04.2018 g. No.186 "Ob utverzhdenii Kontseptsii prediktivnoy, preventivnoy i personalizirovannoy meditsiny"* [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 24, 2018 No.186 "On approval of the Concept of predictive, preventive and personalized medicine"].
4. Chaulk C. Preventive health care in six countries: models for reform? *Health Care Financ Rev* 1994; 15(4): 7–19.
5. Шейман И. М. Тернистый путь от системы Семашко к новой модели здравоохранения. *Бюллетень ВОЗ* 2013; 91(1–6): 31–33. Sheyman I. M. The thorny path from the Semashko system to a new healthcare model. *Byulleten' VOZ* 2013; 91(1–6): 31–33.
6. Strickland C. Preventive medicine, soviet-style. URL: <https://www.nytimes.com/1990/06/17/nyregion/preventive-medicine-soviet-style.html>.
7. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». *Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 No.323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v RF"*. [Federal Law dated November 21, 2011 No.323-FZ "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation"].
8. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>. *Ukaz Prezidenta Rossiyskoy Federatsii ot 07.05.2018 g. No.204 "O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiyskoy Federatsii na period do 2024 goda"* [Decree of the President of the Russian Federation of May 7, 2018 No.204 "On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024]. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>.
9. Публичная декларация целей и задач Министерства здравоохранения РФ. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/publicnaya-deklaratsiya-tseley-i-zadach-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii-na-2015-god>. *Publichnaya deklaratsiya tseley i zadach Ministerstva zdravookhraneniya RF* [Public declaration of the goals and objectives of the Ministry of Health of the Russian Federation]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/publicnaya-deklaratsiya-tseley-i-zadach-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii-na-2015-god>.
10. Стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года. 2017. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/stragedy_project_fin_2512.pdf. *Strategiya formirovaniya zdorovogo obraza zhizni naseleniya, profilaktiki i kontrolya neinfektsionnykh zabolevaniy na period do 2025 goda* [Strategy for the formation of a healthy lifestyle, prevention and control of noncommunicable diseases for the period up to 2025]. 2017. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/stragedy_project_fin_2512.pdf.
11. Флек О. В., Кузенко П. И. Основные проблемы финансового обеспечения медицинской помощи населению России и пути их решения. *Менеджер здравоохранения* 2011; 11: 13–20. Flek O. V., Kuzenko P. I. The main problems of financial support of medical care to the population of Russia and ways to solve them. *Menedzher zdravookhraneniya* 2011; 11: 13–20.
12. Бизяева Л. Н., Ягудин Р. Х., Малеев М. В. Интеллектуальная собственность в медицине. *Практическая медицина* 2013; 1(1–2): 69. Bizyaeva L. N., Yagudin R. Kh., Maleev M. V. Intellectual property in medicine. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 1(1–2): 69.
13. Кореняко Л. Б., Мейбадиев М. Т. Правовые основы патентно-информационных исследований в области медицины. *International Scientific Review* 2016; 2: 12. Korenyako L. B., Meybaliev M. T. Legal basis of patent information research in medicine. *International Scientific Review* 2016; 2: 12.
14. Гражданский кодекс РФ от 18.12.2006 № 230-ФЗ. *Grazhdanskiy kodeks RF ot 18.12.2006 No.230-FZ* [Civil code of the Russian Federation dated December 18, 2006 No.230-FZ].
15. World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020*. 2013. URL: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>.
16. Шейман И. М. Зарубежный опыт интеграционных процессов в здравоохранении. *Менеджер здравоохранения* 2012; 7: 32–40. Sheyman I. M. Foreign experience of integration processes in healthcare. *Menedzher zdravookhraneniya* 2012; 7: 32–40.
17. Stiglitz J. Scrooge and intellectual property rights. *BMJ* 2006; 333: 1279–1280, <https://doi.org/10.1136/bmj.39048.428380.80>.
18. *Euro Health Consumer Index 2017*. Health Consumer Powerhouse Ltd; 2018. URL: <https://healthpowerhouse.com/media/EHCI-2017/EHCI-2017-report.pdf>.
19. Liu L., Johnson H. L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J. E., Black R. E. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379(9832): 2151–2161, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1).
20. Galama T. J., van Kippersluis H. Health inequalities through the lens of health capital theory: issues, solutions, and future directions. *Research on Economic Inequality* 2013; 21: 263–284, [https://doi.org/10.1108/S1049-2585\(2013\)0000021013](https://doi.org/10.1108/S1049-2585(2013)0000021013).
21. Goldston S. E. *Concepts of primary prevention: a framework for program development*. Sacramento, California Department of Mental Health; 1987.

22. Алексеенко С. Н., Дробот Е. В. *Профилактика заболеваний*. М: Издательский дом «Академия естествознания»; 2015. Alekseenko S. N., Drobot E. V. *Profilaktika zabolevaniy* [Disease prevention]. Moscow: Izdatel'skiy dom "Akademiya estestvoznaniya"; 2015.
23. Межведомственная стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/PROEKT_STRATEGII_NIZ-210616.pdf. *Mezhvedomstvennaya strategiya formirovaniya zdorovogo obraza zhizni naseleniya, profilaktiki i kontrolya neinfektsionnykh zabolevaniy* [Interdepartmental strategy for the formation of a healthy lifestyle, prevention and control of noncommunicable diseases]. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/PROEKT_STRATEGII_NIZ-210616.pdf.
24. Odent M. *Primal health*. London: Century Hutchinson; 1986.
25. *Preventive health care*. URL: <https://medlineplus.gov/ency/article/001921.htm>.
26. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года. Утверждена Указом Президента Российской Федерации от 31.12.2015 № 683. *Strategiya natsional'noy bezopasnosti Rossiyskoy Federatsii do 2020 goda. Utverzhdena Ukazom Prezidenta Rossiyskoy Federatsii ot 31.12.2015 No.683* [The national security strategy of the Russian Federation until 2020. Approved by Decree of the President of the Russian Federation dated December 31, 2015 No.683].
27. Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M., Jamison D. T., Murray C. J. Global and regional burden of disease and risk factors, 2011: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2011; 367(9524): 1747–1757, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68770-9).
28. Maschewsky-Schneider U., Goecke M., Hölscher U., Kolip P., Kuhn A., Sewöster D., Zeeb H. Selection of a new health target for Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(9): 1329–1334, <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1805-3>.
29. Gollwitzer E. S., Marsland B. J. Impact of early-life exposures on immune maturation and susceptibility to disease. *Trends Immunol* 2015; 36(11): 684–696, <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.09.009>.
30. Partridge S., Balayla J., Holcroft C. A., Abenheim H. A. Inadequate prenatal care utilization and risks of infant mortality and poor birth outcome: a retrospective analysis of 28,729,765 U.S. deliveries over 8 years. *Am J Perinatol* 2012; 29(10): 787–794, <https://doi.org/10.1055/s-0032-1316439>.
31. Gluckman P. D. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *The N Engl J Med* 2008; 359: 65–73.
32. Chiolerio A., Paradis G., Paccaud F. The pseudo-high-risk prevention strategy. *Int J Epidemiol* 2015; 44(5): 1469–1473, <https://doi.org/10.1093/ije/dyv102>.
33. Gofrit O. N., Shemer J., Leibovici D., Modan B., Shapira S. C. Quaternary prevention: a new look at an old challenge. *Isr Med Assoc J* 2000; 2(7): 498–500.
34. Gillman M. W. Primordial prevention of cardiovascular. *Circulation* 2015; 131(7): 599–601, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.014849>.
35. Bekker M., Helderma J. K., Lecluijze I., Jansen M., Ruwaard D. The Dutch national prevention program 'Everything is Health': evaluating governance as a precondition to health impact. *Eur J Public Health* 2015; 25: ckv168.010, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv168.010>.
36. Frist B. US healthcare reform should focus on prevention efforts to cut skyrocketing costs. *US News and World Report*. 24.03.2016.
37. The Commonwealth Fund. *International profiles of health care systems*. URL: http://www.commonwealthfund.org/~media/files/publications/fund-report/2010/jun/1417_squires_intl_profiles_622.pdf.
38. Bray F., Møller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(1): 63–74, <https://doi.org/10.1038/nrc1781>.
39. Leavell H. R., Clark E. G. *Preventive medicine for the doctor in his community*. Huntington, NY: Robert E. Krieger Publishing Company; 1979.
40. World Health Organization. *The European health report 2012: charting the way to well-being*. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/197113/EHR2012-Eng.pdf.
41. Подлужная М. Я. Оценка эффективности мероприятий по сохранению здоровья населения на основе изменения качества жизни. *Проблемы управления здравоохранением* 2011; 4: 30–31. Podluzhnaya M. Ya. Assessment of the effectiveness of measures to maintain public health based on changes in the quality of life. *Problemy upravleniya zdravookhraneniem* 2011; 4: 30–31.
42. Russell L. B. The role of prevention in health reform. *N Engl J Med* 1993; 329(5): 352–354, <https://doi.org/10.1056/nejm199307293290511>.
43. Шабунова А. А., Дуганов М. Д., Калашников К. Н. Преждевременная смертность как причина экономических потерь региона. *Здравоохранение Российской Федерации* 2012; 3: 26–29. Shabunova A. A., Duganov M. D., Kalashnikov K. N. Premature mortality as a cause of economic losses in the region. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii* 2012; 3: 26–29.
44. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018*. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/past/2018-child.pdf>.
45. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *World cancer report 2014*. WHO Press; 2015.
46. Mokdad A. H., Marks J. S., Stroup D. F., Gerberding J. L. Actual causes of death in the United States, 2000. *J Am Med Assoc* 2004; 291(10): 1238–1245, <https://doi.org/10.1001/jama.291.10.1238>.
47. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. 2018. URL: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
48. Cohen J. T., Neumann P. J., Weinstein M. C. Does preventive care save money? *N Engl J Med* 2008; 358(7): 661–663, <https://doi.org/10.1056/nejmp0708558>.
49. GreenThumb. *NYC parks*. Retrieved 11 April 2015
50. *Twin Cities Mobile Market launches its second supermarket on wheels*. URL: <https://www.twincities.com/2017/05/17/twin-cities-mobile-market-gets-a-second-bus-food/>.
51. Marcus E. *Access to good food as preventive medicine*. The Atlantic; 2014. URL: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2014/04/access-to-good-food-as-preventive-medicine/360049/>.
52. Lean M. E. J., Mann J. J., Hoek J. A., Elliot R. M., Schofield G. Translational research: from evidence-based medicine to sustainable solutions for public health problems. *BMJ* 2008; 337: a863, <https://doi.org/10.1136/bmj.a863>.
53. Bakken I. J., Ellingsen C. L., Pedersen A. G., Leistad L., Kinge J. M., Ebbing M., Vollset S. E. Comparison of data from the cause of death registry and the Norwegian patient register. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2015; 135(21): 1949–1953, <https://doi.org/10.4045/tidsskr.14.0847>.
54. *A healthier Netherlands: key findings from the Dutch 2014 Public Health Status and Foresight Report*. URL: https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/007219%20VTV%20Kernboodschappen_boekje_ENG_TG.pdf.
55. Hackl F., Halla M., Hummer M., Pruckner G. J. The effectiveness of health screening. *Health Economics* 2015; 24(8): 913–935, <https://doi.org/10.1002/hec.3072>.

56. Rosenbaum S. The patient protection and affordable care act: implications for public health policy and practice. *Public Health Reports* 2014; 126(1): 130–135, <https://doi.org/10.1177/003335491112600118>.
57. Vineis P., Wild C. P. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014; 383(9916): 487, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62224-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62224-2).
58. Haninger K. *A review and analysis of economic models of prevention benefits*. University of Chicago; 2013. URL: https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/76636/rpt_EconomicModels.pdf.
59. Patterson C., Chambers L. W. Preventive health care. *Lancet* 1995; 345(8965): 1611–1615, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90119-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90119-1).
60. Centers for Disease Control and Prevention. *Preventive Health Care (report)*. 2013.
61. Jensen G. A., Salloum R. G., Hu J., Ferdows N. B., Tarraf W. A slow start: use of preventive services among seniors following the affordable care act's enhancement of Medicare benefits in the U.S. *Preventive Medicine* 2015; 76: 37–42, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.03.023>.
62. Hood L., Balling R., Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7(8): 992–1001, <https://doi.org/10.1002/biot.201100306>.
63. Герасименко Н. Ф. Медицина 4П — новое направление развития здравоохранения. URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/II/Gerasimenko.pdf>. Gerasimenko N. F. *Meditsina 4P — novoe napravlenie razvitiya zdoravookhraneniya* [4P medicine is the new way of healthcare development]. URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/II/Gerasimenko.pdf>.
64. *Equal health and care services — good health for all, national strategy for immigrant health 2013–2017*. URL: http://www.regjeringen.no/pages/38431748/Likeverdige_tjenester.pdf.
65. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N. D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med* 2013; 10(6): 565–576, <https://doi.org/10.2217/pme.13.57>.
66. Chiqui J. F. Obesity prevention policies in U.S. states and localities: lessons from the field. *Curr Obes Rep* 2013; 2(3): 200–210, <https://doi.org/10.1007/s13679-013-0063-x>.
67. American Hospital Association. *The promise of telehealth for hospitals, health systems and their communities*, TrendWatch. 2015. URL: <http://www.aha.org/research/reports/tw/15jan-tw-telehealth.pdf>.
68. Folland S., Goodman A. C., Stano M. The economics of health and health care. Routledge; 2017, <https://doi.org/10.4324/9781315103488>.
69. Gefenas E., Cekauskaite A., Tuzaite E., Dranseika V., Characiejus D. Does the "new philosophy" in predictive, preventive and personalised medicine require new ethics? *EPMA J* 2011; 2(141): 141–147, <https://doi.org/10.1007/s13167-011-0078-x>.
70. Robert Koch Institute. *Health in Germany. Federal health reporting. Joint service by RKI and Destatis*. RKI, Berlin; 2015.
71. Thelen M., Scheidt-Nave C., Schaeffer D., Blüher S., Nitsche-Neumann L., Saß A. C., Herweck R. National health target "healthy ageing". *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(8): 991–997, <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1517-0>.
72. Angele S., Philippi B. National development of health targets in Germany — the health targets.de Forum. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2003; 97(1): 59–65.
73. Borgmann L., Krisam M., Kluba E., Fischer K. *Germany group: prevention and health promotion in Germany — some results*. URL: <https://globalhealthcharite.wordpress.com/2015/07/02/type-2-dm-in-india-and-germany-some-results/>.
74. World Health Organization. *Fact file on health inequities*. 2012. URL: <http://www.who.int/sdhconference/background/news/facts/en/>.
75. *The German prevention act in the spotlight. A future model for health equity in other member states?* URL: <https://eurohealthnet.eu/media/news-releases/german-prevention-act-spotlight-future-model-health-equity-other-member-states>.
76. Barth B., Flaig B., Tautscher M. *Praxis der Sinus-Milieus. Gegenwart und Zukunft eines modernen Gesellschafts- und Zielgruppenmodells*. Springer Fachmedien, Wiesbaden; 2018, <https://doi.org/10.1007/978-3-658-19335-5>.
77. Schmidt H., Stock S., Doran T. Moving forward with wellness incentives under the affordable care act: lessons from Germany. *Issue Brief* 2012; 13: 1–12.
78. Maschewsky-Schneider U., Klärs G., Ryl L., Sewöster D., Starker A., Sass A. C. *Gesundheitsziele.de. Results of criteria analysis to select a new health target in Germany*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2009; 52(7): 764–774, <https://doi.org/10.1007/s00103-009-0870-0>.
79. Füllöp G. Patient oriented healthcare planning. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2017; 125: 60–69, <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2017.07.003>.
80. Quast T., Nöcker G. Social media: forum webcare as a proactive information strategy in health promotion: results of a pilot project by the BZgA. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58(9): 966–975, <https://doi.org/10.1007/s00103-015-2203-9>.
81. Kilian H., Lehmann F., Richter-Kornweitz A., Kaba-Schönstein L., Mielck A. Consolidated efforts to strengthen health promotion in living environments: the cooperation network "Equity in Health". *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016; 59(2): 266–273, <https://doi.org/10.1007/s00103-015-2287-2>.
82. Mielck A., Lehmann F. German cooperation-network 'equity in health' — health promotion in settings. *Health Promotion International* 2018; 33(2): 318–324.
83. Kieslich K. Social values and health priority setting in Germany. *J Health Organ Manag* 2012; 26(3): 374–383, <https://doi.org/10.1108/14777261211239016>.
84. Rustler C., Nehr Korn M. From smoke-free to smoke-free PLUS. Why a ban on smoking in health facilities alone is not enough. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010; 53: 164, <https://doi.org/10.1007/s00103-009-1006-2>.
85. Schneider S., Mohnen S. M., Tönges S., Pötschke-Langer M., Schulze A. Are competitions an appropriate instrument for youth smoking cessation? A 1-year follow-up of the Germany-wide "Smoke-free 2004" campaign. *Med Klin (Munich)* 2006; 101(9): 711–717, <https://doi.org/10.1007/s00063-006-1098-5>.
86. Ziller S., Eaton K. E., Widström E. The healthcare system and the provision of oral healthcare in European Union member states. *Br Dent J* 2015; 218(4): 239–244, <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.95>.
87. Hurrelmann K., Klotz T., Haisch J. *Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung*. Bern: Verlag Hans Huber; 2014.
88. Beerheide R. Gemeinsamer Bundesausschuss: Ringen um die Gestaltungsmacht. *Deutsches Ärzteblatt* 2017; 114: A58–A60.
89. Natvig Norderhaug I., Krogstad U., Arntzen E., Baalsrud A., Gilbert M., Tore Nilsen S., Ormstad S., Rygh L. *Patient safety in hospital — knowledge or campaign?* Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2007. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464731/>.
90. Holte H. H., Underland V., Hafstad E. *Review of systematic reviews on prevention of falls in institutions*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390564>.

91. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med* 2013; 10(6): 565–576, <https://doi.org/10.2217/pme.13.57>.
92. *The Norwegian Public Health Act 2012 No.29*. URL: <http://www.regjeringen.no/en/dep/hod/documents/regpubl/stmeld/2012–2013/meld-st-34–20122013–3/12.html?id=745967>.
93. *Report No.47 (2008–2009) to the Storting*. The coordination reform: proper treatment — at the right place and right time. URL: <http://www.regjeringen.no/en/dep/hod/documents.html?id=313901>.
94. *Report No.20 (2006–2007) to the Storting*. National strategy to reduce social inequalities in health. URL: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/socio_economics/documents/norway_rd01_en.pdf.
95. Norwegian Ministry of Health and Care Services. *NCD-Strategy 2013–2017. For the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of four noncommunicable diseases: cardiovascular disease, diabetes, COPD and cancer*. Norwegian Government; 2013. URL: http://www.regjeringen.no/pages/38449517/ncd_strategy_060913.pdf.
96. *OECD Health Statistics 2017*. URL: <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm>.
97. Kroneman M., Boerma W., van den Berg M., Groenewegen P., de Jong J., van Ginneken E. Netherlands: health system review. *Health Syst Transit* 2016; 18(2): 1–240.
98. Schoemaker C., van Loon J., Hoeymans N. A trend scenario and four perspectives for 2040: the Dutch public health status and forecast 2014. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014; 158: A7477.
99. Faber M.J., Burgers J.S., Westert G.P. A sustainable primary care system: lessons from the Netherlands. *J Ambul Care Manage* 2012; 35(3): 174–181, <https://doi.org/10.1097/JAC.0b013e31823e83a4>.
100. Berden H.J., van Laarhoven C.J., Westert G.P. Increasing healthcare costs in the Netherlands: the doctor's role. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156(47): A5352.
101. Rijkers-de Boer C.J.M., Heijmans A., van Nes F., Abma T.A. Professional competence in a health promotion program in the Netherlands. *Health Promot Int* 2017; 33(6): 958–967, <https://doi.org/10.1093/heapro/dax033>.
102. Ministry of Public Health, Welfare and Sport. Healthcare in the Netherlands. URL: https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/0f57b7c2d0d94ff45769269d50876905_P4-HealthcareintheNetherlands.pdf.
103. Raaijmakers L. G., Kremers S. P., Schaper N. C., de Weerd I., Martens M. K., Hesselink A. E., de Vries N. K. The implementation of national action program diabetes in the Netherlands: lessons learned. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 217, <https://doi.org/10.1186/s12913-015-0883-3>.
104. Seidell J. C., Halberstadt J., Noordam H., Niemer S. An integrated health care standard for the management and prevention of obesity in The Netherlands. *Fam Pract* 2012; 1: i153–i156, <https://doi.org/10.1093/fampra/cmr057>.
105. Kramer D., Maas J., Wingen M., Kunst A. E. Neighbourhood safety and leisure-time physical activity among Dutch adults: a multilevel perspective. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013; 28: 10–11, <https://doi.org/10.1186/1479-5868-10-11>.
106. Zijlema W. L., Klijs B., Stolk R. P., Rosmalen J. G. (Un)Healthy in the city: respiratory, cardiometabolic and mental health associated with urbanity. *PLoS One* 2015; 10(12): e0143910, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143910>.
107. Zantinge E. M., van der Wilk E. A., van Wieren S., Schoemaker C. G. *Gezond ouder worden*. Nederland, Bilthoven: RIVM Rapport; 2011.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.А. Коновалов, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

М.А. Позднякова, д.м.н., профессор кафедры социальной медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Коновалов Алексей Андреевич, email: kononov.alexey@gmail.com

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

УДК: 616.151.5–006.441

14.01.05 — кардиология; 14.01.21 — гематология и переливание крови

Поступила 23.11.2019 г.

Д. А. Миронова¹, Л. Ю. Королева², О. С. Самойлова², Н. В. Миронова²¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород;²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород

Венозные тромбозы и эмболии в онкологии являются частым осложнением. К факторам риска относятся наследственные причины, а также различные приобретенные состояния. Кроме того, в основе патогенеза тромбообразования при злокачественных новообразованиях лежит взаимодействие с организмом клеток опухоли, а также продуктов метаболизма, выделяемых ею во время роста. Некоторые виды химиотерапии также способствуют образованию тромбов: например, применение иммуномодуляторов для лечения множественной миеломы значительно повышает риск тромбообразования.

В связи с этим важна своевременная диагностика, а также профилактика тромбоэмболических осложнений. В диагностике отмечают повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови, оценивают вероятность тромбоза глубоких вен и тромбэмболии легочной артерии по шкалам Уэллса, пересмотренных шкал Geneva и Khorana rick score. Профилактика в настоящее время осуществляется преимущественно с помощью низкомолекулярных гепаринов. В качестве замены инъекционных низкомолекулярных гепаринов в профилактике венозных тромбозов в онкологии предлагаются новые (прямые) оральные антикоагулянты, но они еще требуют дальнейших исследований, поскольку данных об их значительных доказанных преимуществах по сравнению с молекулярными гепаринами еще не выявлено.

Ключевые слова: венозные тромбозы в онкогематологии; профилактика тромбообразования; низкомолекулярные гепарины; новые оральные антикоагулянты; лимфома; множественная миелома.

VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN ONCOHEMATOLOGY (BRIEF REVIEW)

D. A. Mironova¹, L. Yu. Koroleva², O. S. Samoilova³, N. V. Mironova²¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;²N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

Venous thrombosis and embolism in oncology are a frequent complication. Risk factors include hereditary causes, as well as various acquired conditions. In addition, the basis of the thrombosis pathogenesis in malignant neoplasms is the interaction with the body of tumor cells, as well as metabolic products secreted by it during its growth. Some types of chemotherapy also contribute to thrombus formation: e.g. the use of immunomodulators to treat multiple myeloma can significantly increase the risk of thrombus formation.

In this regard, timely diagnosing and the prevention of thromboembolic complications are important. In diagnostics, an increase in markers of intravascular coagulation is noted, probability of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism is assessed using Wells scales, the revised Geneva and Khorana rick score scales. Prevention is currently carried out using low molecular weight heparins chiefly. The new (direct) oral anticoagulants are proposed as an alternative to injecting low molecular weight heparins in the prevention of venous thromboembolism in oncology but they still require further research, since data on their significant proven advantages over molecular heparins have not been identified yet.

Key words: venous thrombosis in hematology; thrombosis prophylaxis; low molecular weight heparins; new oral anticoagulants; lymphoma; multiple myeloma.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) в онкологии являются одной из лидирующих причин смерти пациентов [1]. Симптоматический тромбоз глубоких вен (ТГВ) встречается в 15% случаев у пациентов с онкологическими заболеваниями и в 50% случаев — у пациентов со злокачественными новообразованиями [2–6]. Наличие онкологического заболевания способствует увеличению

риска ТГВ в 6 раз, что впоследствии повышает риск развития тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [6–8].

Источником легочной эмболии чаще всего являются тромбированные проксимальные глубокие вены нижних конечностей. В свою очередь ТГВ верхних конечностей также может привести к ТЭЛА [9]. В силу непредсказуемости их течения в случае распространенных, мигрирующих, часто рецидивиру-

ющих тромбозомболических осложнений эта патология у пациентов, страдающих онкологией, плохо поддается терапии, а также влияет и на текущее лечение злокачественного заболевания. Особенности ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями — в том, что это могут быть тромбозы глубоких и поверхностных вен, верхних или нижних конечностей. Иногда наблюдаются тромбозы следующих локализаций: тромбоз воротной вены, вен печени, поверхностный мигрирующий тромбоз, небактериальный тромботический эндокардит, церебральный тромбоз, артериальный тромбоз (с локализацией в микрососудах головного мозга, а также пальцах обеих конечностей) [10].

Последние исследования демонстрируют такой же высокий процент случаев венозных тромбозомболий (ВТЭ) у пациентов в онкогематологии, как и у пациентов с солидными опухолями [11].

Частота ТГВ нижних конечностей в общей популяции каждый год составляет около 1–1,5 случая на 1000 человек взрослого населения. При этом частота ТЭЛА доходит до 60 случаев на 100 000 человек населения. Частота ТГВ увеличивается до 200 случаев на 1000 человек населения в год в пожилом и старческом возрасте [12].

Согласно недавним исследованиям, диагноз ВТЭ является одним из значимых предикторов смертельного исхода в течение последующих 2 лет в 2,1% случаев для низкоккачественных лимфом, в 4,8% и в 4,5% случаев — для агрессивных и высококачественных лимфом соответственно [11].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Повышенный риск тромбозов может быть обусловлен совокупностью различных факторов:

наследственные нарушения гемостаза (фактор V Лейдена, протромбин G20210A вариант, недостаток протеина C, недостаток антитромбина, недостаток протеина S, дисфибриногенемия, группа крови по-О ABO [13], ТГВ в семейном анамнезе, особенно без известной причины);

приобретенные или наследственные причины (увеличенное количество в плазме фактора свертывания VIII, фибриногена, гомоцистеина);

приобретенные факторы (волчаночный антикоагулянт [13], терапия эстрогенами (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия), гепарин-индуцированная тромбоцитопения, беременность или послеродовой период, абдоминальные операции, операции на тазобедренных и коленных суставах, паралич нижних конечностей, тяжелые травмы, наличие центрального венозного катетера, миелолифферативные заболевания, полицитемия и повышенная вязкость крови, инфаркт миокарда, нефротический синдром, дегидратация, варикозная болезнь, дыхательная и сердечная недостаточность, острые стадии инфекций и кишечных заболеваний, возраст старше 40 лет, тромбоз поверхностных вен в анамнезе, ожирение, болезнь

Адамантиадиса–Бехчета, ночная пароксизмальная гемоглобинурия) [13].

К индивидуальным факторам риска для больных множественной миеломой относятся низкие/высокие дозы дексаметазона, пожилой возраст, кардиоваскулярные факторы риска, иммобилизация и тромбозы в анамнезе [14].

ПАТОГЕНЕЗ

Процесс образования тромба в основном запускается по внешнему пути системы гемостаза. Он обусловлен самой опухолью и провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли и IL-1) [10, 15].

Злокачественные клетки, поступившие в кровоток, запускают каскадный механизм системы гемостаза. Они выделяют тканевой фактор, образующий комплекс с фактором VIIa, который далее способствует активации фактора свертывания крови X (до фактора Xa) и тромбина, вызывающих тромбообразование. Ca^{2+} -зависимая цистеиновая протеаза, которая и активирует фактор свертывания крови X, продуцируется клетками опухоли, а также является специфическим раковым прокоагулянтом.

Опухолевые клетки обладают свойствами фактора XIII, усиливая прочность сформировавшегося фибринового сгустка.

Провоспалительные цитокины, продуцируемые как клетками опухоли, так и нормальными тканями в ответ, достаточно сильно влияют на экспрессию тканевого фактора моноцитов. Установлено, что прокоагулянтная активность миофибробластов, стромальных клеток костного мозга, моноцитов и тканевых макрофагов играет ключевую роль в активации свертывающей системы крови у пациентов со злокачественными новообразованиями. Провоспалительные цитокины, взаимодействуя с тромбомодулином и тканевым фактором, повышают прокоагулянтную и понижают антикоагулянтную активность стенки сосудов, а также ослабляют фибринолиз.

Опухолевые клетки и мембраны, циркулируя в кровотоке, также непосредственно воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза, что способствует адгезии и агрегации тромбоцитов. Кроме того, в течение роста опухоли продуцируются различные индукторы, например индукторы агрегации АДФ и тромбин.

Индукция тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза приводит к образованию тромбина, и вокруг опухолевых клеток локально откладывается фибрин. Это стимулирует ангиогенез, дальнейший рост опухоли, а также способствует развитию ДВС-синдрома и венозного тромбоза [10, 15].

Противоопухолевая терапия играет не меньшую роль в образовании тромбов, чем сама опухоль. Иногда проводимая терапия в силу фармакокинетики применяемых препаратов сама может служить причиной ВТЭО. Например, в исследовании S.V. Rajkumar и соавт. [16] пациенты, страдающие от множественной миеломы, получали леналидомид и низкие дозы дексаметазона, и при этом в 12% случаев наблюда-

лись ВТЭО. А если дозу дексаметазона повышали, то частота ВТЭО возрастала до 26%.

В ходе противоопухолевого лечения основными механизмами активации системы гемостаза служат повреждение клеток эндотелия сосудов, снижение уровня естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности, повышение фактора Виллебранда, прямая активация тромбоцитов и выход цитокинов и прокоагулянтов из поврежденных цитостатической терапией опухолевых клеток. Кроме того, применение иммуномодуляторов (например, талидомида и леналидомида) индуцирует выброс вторичных цитокинов — IL-1 и IL-6, что усугубляет гиперкоагуляцию. Различные ретроспективные и проспективные исследования говорят о том, что включенная в химиотерапевтический режим платина повышает риск ВТЭО до 18%; L-аспарагиназа (которая повышает образование тромбина с одновременным увеличением концентрации фибриногена, Д-димера и числа тромбоцитов, способствуя тромботическим осложнениям [17]) — на 4–14%; флюороурацил — на 15–17% [18].

Инфекции также могут способствовать активации гемостаза: эндотоксин грамположительных бактерий стимулирует высвобождение тканевого фактора, фактора некроза опухоли и IL-1 β , а грамположительные микроорганизмы могут выделять мукополисахарид, который напрямую активирует фактор XII [19].

ДИАГНОСТИКА

У онкогематологических пациентов выявлено повышение уровня маркеров внутрисосудистого тромбоза: увеличена концентрация Д-димера и содержание растворимых комплексов мономеров фибрина, а также снижение уровня противосвертывающих факторов — антитромбина III и протеина С [12].

На момент начала химиотерапии такие изменения в общем анализе крови, как повышение тромбоцитов, лейкоцитов, пониженный гемоглобин до начала полихимиотерапии, могут указывать на тромбоемболические осложнения, ассоциированные с химиотерапией [20].

Исследования системы гемостаза, проведенные у 1200 онкогематологических пациентов в химиоте-

рапевтическом отделении гемобластозов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина [21], демонстрируют, что по сравнению со здоровыми лицами у них до начала лечения повышен фибриноген в 1,5 раза. У этих пациентов выявлено увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличена концентрация Д-димера в 4–4,5 раза и содержание растворимых комплексов мономеров фибрина, было зарегистрировано снижение уровня протеина С и антитромбина III, являющихся ингибиторами процессов свертывания крови.

Указанные изменения говорят о развитии гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Особенно отчетливые признаки внутрисосудистого образования тромба наблюдались у пациентов с заболеваниями поздней стадии [21].

Согласно исследованиям [22–25], у пациентов с множественной миеломой повышаются волчаночный антикоагулянт, Д-димер, фактор свертывания VIII, фибриноген плазмы крови, IL-6.

Кроме того, при повышении концентрации волчаночного антикоагулянта, который является фактором риска по венозным и артериальным тромбозам, могут наблюдаться и кровотечения [26].

Согласно клиническим рекомендациям, кроме стандартных клинических и инструментальных методов исследования для определения клинической вероятности наличия ТГВ и ТЭЛА применяют шкалу Уэллса и пересмотренную шкалу Geneva [12, 27].

Для пациентов со злокачественными новообразованиями разработаны различные шкалы оценки риска, но до сих пор нет единого мнения относительно целесообразности применения этих шкал в клинической практике. К примеру, шкала Khorana risk score дает противоречивые результаты для подтверждения вероятности ВТЭО у группы пациентов высокого риска с лимфомой Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомой [28].

В исследовании [29] приведена характеристика показателей в баллах в зависимости от вида опухоли (см. таблицу).

Ретроспективное исследование в Moffitt Cancer Center [29] указывает на несостоятельность шкалы

Оценка риска венозных тромбоемболических осложнений, ассоциированных с химиотерапией

Характеристика показателей	Баллы
Вид опухоли: очень высокий риск (рак желудка, поджелудочной железы); высокий риск (рак легких, лимфома, онкогинекология, рак мочеполовой системы, за исключением рака простаты)	2
Тромбоциты $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Гемоглобин $< 100 \text{ г/л}$ или использование эритропоз-стимулирующих агентов	1
Лейкоциты $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
ИМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1

Примечание: ИМТ — индекс массы тела;

Низкий риск = 0; средний риск = 1–2; высокий риск ≥ 3 .

Khorana risk score при оценке риска возникновения ВТЭ в группе из 286 пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности с лимфомами (большинство из них находилось на амбулаторном лечении). По данной шкале группы пациентов с ВТЭ были классифицированы корректно и, согласно критериям (см. таблицу), большинство были занесены в группу маловероятного риска ВТЭ, что повлияло на профилактику осложнений и настороженность клиницистов. Тем не менее с помощью данной шкалы в 2017 г. проведен анализ 12 клинических исследований от Fondazione Italiana Linfomi (FIL), в которых участвовали 1717 пациентов с разными формами неходжкинской лимфомы (DLBCL, FL, INFL, MCL). Было установлено, что риск возникновения ранних ВТЭ выше всего при диффузной В-крупноклеточной форме лимфомы [29].

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ЛИМФОМЫ

Наибольший риск развития ВТЭО наблюдается у пациентов с впервые выявленными лимфомами или в начале их лечения, как правило, в течение первых трех курсов химиотерапии [11].

Локализация лимфом также влияет на риск возникновения ВТЭО. Риск при лимфомах, первично локализованных в ЦНС, а также вовлечение ЦНС при метастазировании опухоли сравнимы с риском ВТЭО при опухолях головного мозга другого генеза. При вовлечении в патологический процесс ЦНС вероятность ВТЭО возрастает до 59,5% [11].

У пациентов с первичной медиастинальной гигантской В-клеточной лимфомой локальный рост опухоли, приводящий к компрессии вен, также провоцирует развитие ВТЭО [11].

У пациентов с неходжкинскими лимфомами высокой степени злокачественности распространенность ВТЭ значительно выше, чем у пациентов с индолентными лимфомами (7,5% vs. 3%).

Основываясь на данных метаанализа группы пациентов из 18018 человек, пациенты с диагностированной неходжкинской лимфомой имеют более высокий риск ВТЭО, чем пациенты с лимфомой Ходжкина (6,5% vs 4,7%). Всего было выявлено 959 случаев ВТЭ и 190 случаев артериальных тромбозов [11].

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

У группы пациентов с множественной миеломой из 98 человек, получавших в качестве индукционной химиотерапии высокие дозы мелфалана с последующим проведением аутологичной трансплантации костного мозга в Keio University Hospital, в 7,1% развивались ВТЭО [11].

Лечение пациентов с множественной миеломой с помощью таких иммуномодуляторов, как талидомид или леналидомид в комбинации с дексаметазоном и/или химиотерапией повышает у них риск ВТЭО. Частота случаев ВТЭО увеличивается до 58%

у больных, получающих в качестве лечения следующий режим полихимиотерапии: талидомид, Винкристин, доксорубин с дексаметазоном [11, 30]. Новое поколение иммуномодуляторов, например, помалидомид, ассоциируется с меньшим риском развития ВТЭО [31].

Частота случаев ВТЭО выше у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, чем у пациентов с рецидивом опухоли или страдающих от множественной миеломы рефрактерного течения, получающих иммуномодулирующие средства в качестве лечения. По данным проведенного мета-анализа, у пациентов, которые получают в качестве лечения комбинацию талидомид + дексаметазон, тромбоз случался с вероятностью 4,1 из 100 циклов без профилактики, и вероятность ВТЭО уменьшалась до 2,6 из 100 циклов с учетом проводимой антикоагулянтной терапии. Стандартные дозы антикоагулянтов показали значительное снижение рисков ВТЭО [11, 31].

Бортезомиб (протеасомный ингибитор) и курсы химиотерапии, основанные на нем, наиболее часто используются в ходе индукции ремиссии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Частота ВТЭО при использовании бортезомиба в комбинации с иммуномодуляторами у данных пациентов составляет 0–5%, что сравнимо с частотой явления, встречающейся при проведении стандартной химиотерапии, и ниже, чем при использовании иммуномодуляторов без бортезомиба [11, 32].

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В исследовании, проведенном среди онкогематологических больных отделения химиотерапии гемобластозов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина [21], показано, что отсутствие профилактики ВТЭО при проведении противоопухолевого лечения сопровождается повышением концентрации фактора Виллебранда, D-димера, причем уровень продолжает расти с проведением каждого следующего курса противоопухолевой терапии, что, как следствие, увеличивает риск развития ВТЭО.

Согласно рекомендациям NICE (National Institute for Health and Care Excellence), опубликованным в 2018 г., проводить профилактику ВТЭО у пациентов с опухолями следует в следующих ситуациях [33]:

когда пациент находится в зоне риска по каким-либо причинам, не связанным с новообразованием (например, из-за наследственных нарушений гемостаза и других приобретенных или унаследованных причин, увеличивающих риск развития ВТЭ);

на протяжении всего времени получения химиотерапии;

если пациент страдает от множественной миеломы, лечение которой включает леналидомид, помалидомид или талидамид с сопутствующей терапией

стероидными гормонами. В данной ситуации рекомендуется два варианта тромбопрофилактики: НМГ или аспирин в дозе 75/100 мг.

Препараты, применяющиеся в качестве профилактики тромбообразования в онкогематологии. Венозные тромбоэмболические осложнения могут быть предупреждены терапией антагонистами витамина К в течение 3–6 мес, а также низкомолекулярными гепаринами (НМГ), которые наряду с нефракционированными гепаринами являются наиболее часто используемые средства для профилактики тромбозов у онкологических пациентов [34, 35]. НМГ более предпочтительны для пациентов с диагностированным раком, поскольку наиболее изучены, эффективны, а также безопасны [36].

В исследовании EXCLAIM [35] была изучена эффективности длительной (28 дней) профилактики эноксапарином по сравнению с группой плацебо, в результате чего было выявлено снижение случаев ВТЭ (2,5% vs. 4%; снижение риска в пользу эноксапарина — 1,53% (95,8% ДИ, –2,54 и –0,52%). Также был зарегистрирован рост числа случаев массивных кровотечений у группы, получавшей эноксапарин (0,8% vs. 0,3%; снижение риска в пользу плацебо 0,51% (95% ДИ, 0,12–0,89%). В выводах заявлено, что данная терапия снижает риск ВТЭ больше, чем повышает риск развития кровотечений.

В другом исследовании профилактика тромбозов у пациентов, страдающих от множественной миеломы, проводилась на фоне лечения талидомидом с помощью НМГ, аспирина и варфарина. В результате было зарегистрировано больше случаев ВТЭ при применении варфарина и меньше — при НМГ. На фоне лечения леналидомидом пациенты в качестве профилактики получали малые дозы аспирина или эноксапарина. Количество случаев ВТЭ наблюдалось больше в группе, получавшей аспирин [20].

По результатам недавнего рандомизированного исследования SELECT-D [37], проведенного в Великобритании, были изучены эффективность, безопасность и возможность замены НМГ (далтепарина) препаратом из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) — ривароксабаном (по состоянию на 2018 г. в России зарегистрировано 3 препарата из группы НОАК: дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Пациенты, участвовавшие в исследовании, страдали различными онкологическими заболеваниями, в частности лимфомой (в группе ривароксабана — 5%, в группе далтепарина — 6%). Частота повторных эпизодов ВТЭ в течение 6 мес на фоне лечения составляла 11% (95% ДИ, 7 и 16%) в группе далтепарина и 4% (отношение рисков (ОР) — 0,43; 95% ДИ, 0,19–0,99) — в группе ривароксабана. Однако риск массивного кровотечения составлял 4% (95% ДИ, 2 и 8%) в первой группе (далтепарин) и 6% (95% ДИ, 3 и 11%) во второй (ривароксабан).

Согласно выводам авторов исследования, ривароксабан обеспечивал относительно низкое количество случаев рецидива ВТЭ, но имел более высокий про-

цент случаев клинически значимых немассивных кровотечений по сравнению с далтепаринном [16].

В рандомизированном двойном слепом исследовании MAGGELAN [38] была проанализирована эффективность и безопасность НОАК, а именно ривароксабана, назначенного на длительный период (35 дней), по сравнению с терапией эноксапаринном, вводимым подкожно по стандартной схеме.

Ривароксабан был сравним с эноксапаринном по эффективности при стандартной профилактике ВТЭО. Более длительная профилактика ривароксабаном снижала относительный риск развития ВТЭО (ОР — 0,77; 95% ДИ, 0,62–0,96; $p=0,02$), но ассоциировалась с более высоким риском кровотечений как при стандартной (2,8% vs. 1,2%; $p<0,001$), так и при продленной терапии (4,1% vs. 1,7% ($p<0,001$)) [39].

В исследовании ADOPT [40], проведенном для оценки эффективности и безопасности применения апиксабана по сравнению с эноксапаринном, у соматически тяжелых пациентов продленный курс тромбопрофилактики апиксабаном был сравним по эффективности со стандартным лечением эноксапаринном (2,71% vs. 3,06%; относительный риск — 0,87; 95% ДИ, 0,62–1,23; $p=0,44$). Апиксабан ассоциировался с достоверно большим риском кровотечений, чем эноксапарин (0,47% vs. 0,19%; относительный риск — 2,58; 95% ДИ, 1,02–7,24; $p=0,04$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения наиболее характерны для лимфом и множественной миеломы. Патогенез этих осложнений определяется как самим онкогематологическим заболеванием, так и проводимой химиотерапией. Профилактические мероприятия, в частности антикоагулянтная терапия, проводить необходимо, особенно при использовании иммуномодуляторов для лечения множественной миеломы. В настоящее время, исходя из имеющихся данных и клинических рекомендаций, профилактика осуществляется преимущественно с помощью низкомолекулярных гепаринов. Есть немногочисленные данные по использованию новых оральных антикоагулянтов в качестве альтернативы низкомолекулярным гепаринам в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в онкологии, но они требуют подтверждения в крупных рандомизированных клинических исследованиях для более определенных выводов.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5(3): 632–634, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x>.
2. Donati M.B. Cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 1994; 24: 128–131, <https://doi.org/10.1159/000217092>.

3. Agneli G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association. *J Thromb Haemost* 1997; 78(1): 117–120, <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657512>.
4. Prandoni P, Piccoli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Hematologica* 1999; 84: 437–445.
5. Smorenburg S. M., Hutten B. A., Prins M. N. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? *Pathophysiol Haemost Thromb* 1999; 29(21): 91–97, <https://doi.org/10.1159/000054122>.
6. Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л., Зубрихина Г. Н. Состояние системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2008; 3(1): 266–272. Somonova O. V., Madzhuga A. V., Elizarova A. L., Zubrikhina G. N. The state of the hemostatic system in patients with malignant neoplasms. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* 2008; 3(1): 266–272.
7. Levine M. N., Lee A. Y., Kakkar A. K. Thrombosis and cancer. In: *41 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*. Orlando, FL; 2005; p. 748–777.
8. Prandoni P., Polistena P., Bernardi E., Cogo A., Casara D., Verlato F., Angelini F., Simioni P., Signorini G. P., Benedetti L., Girolami A. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157(1): 57–62, <https://doi.org/10.1001/archinte.157.1.57>.
9. Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л., Матвеева И. И., Кононенко Л. П. Профилактика и лечение тромботических осложнений в онкогематологии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2012; 2(5): 157–161. Somonova O. V., Madzhuga A. V., Elizarova A. L., Matveeva I. I., Kononenko L. P. Prevention and treatment of thrombotic complications in oncohematology. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* 2012; 2(5): 157–161.
10. Yokoyama K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients. *Keio J Med* 2015; 64(3): 37–43, <https://doi.org/10.2302/kjm.2014-0017-re>.
11. Лебедев А. К., Кузнецова О. Ю. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей. *Российский семейный врач* 2015; 3(19): 4–16. Lebedev A. K., Kuznetsova O. Yu. Deep vein thrombosis of the lower extremities. *Rossiyskiy semeynyy vrach* 2015; 3(19): 4–16.
12. Loreto M. F., Martinis D. E., Corsi M. P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res* 2000; 6(4): 302–312, <https://doi.org/10.1007/bf03187336>.
13. Hoffbrand A. V., Moss P. A. H. *Hoffbrand's essential haematology*. John Wiley and Sons; 2015.
14. Garcia-Forbes M., Caparros-Miranda I., Gonzalez-Fernandez A., Fernandez-Fernandez A., Garcia-Sanchez R., Ruiz-Arredondo J. J. Incidence of thrombosis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide-dexamethasone in our center. The influence of risk factors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15: e305–e306, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.617>.
15. Сомонова О. В. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН* 2006; 2(17): 38–42. Somonova O. V. Violation of the hemostatic system in cancer patients: current status of the problem (review). *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN* 2006; 2(17): 38–42.
16. Rajkumar S. V., Jacobus S., Callander N. S., Fonseca R., Vesole D. H., Williams M. E., Abonour R., Siegel D. S., Katz M. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 29–37, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70284-0).
17. Gugliotta L., Mazzucconi M., Leone G., Mattioli-Belmonte M., Defazio D., Annino L., Tura S., Mandelli F. Incidence of thrombotic complication in adult patients with acute lymphoblastic leucemia receiving L-asparaginase during induction therapy. *Eur J Haematol* 1992; 49(2): 63–66, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1992.tb00032.x>.
18. Kroger K., Weiland D., Ose C., Neumann N., Weiss S., Hirsch C., Urbanski K., Seeber S., Scheulen M. E. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 297–303.
19. Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14(6): 441–450, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.05.003>.
20. Khorana A. A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology* 2012; 20: 626–630, <https://doi.org/10.1182/asheducation.v2012.1.626.3798655>.
21. Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. *Злокачественные опухоли* 2014; 3: 172–176. Somonova O. V., Madzhuga A. V., Elizarova A. L. Thrombosis and thromboembolism in oncology. Modern view of the problem. *Zlokachestvennye opukholi* 2014; 3: 172–176.
22. Robak M., Trelinski J., Chojnowski K. Hemostatic changes after 1 month of thalidomide and dexamethasone therapy in patients with multiple myeloma. *Med Oncol* 2012; 29(5): 3574–3580, <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0290-0>.
23. Elice F., Fink L., Tricot G., Barlogie B., Zangari M. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006; 134: 399–405, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06208.x>.
24. Auwerda J. J., Sonneveld P., de Maat M. P., Leebeek F. W. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 279–280, <https://doi.org/10.3324/haematol.10454>.
25. Zangari M., Elice F., Fink L., Tricot G. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 339–349, <https://doi.org/10.1055/s-2007-976169>.
26. Hara Y., Makita M., Ishikawa T. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome in Bence-Jones protein K-type multiple myeloma patient with phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. *Ann Hematol* 2013; 92: 563–564, <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1600-5>.
27. Gogia A., Sikka M., Sharma S., Rusia U. Hemostatic abnormalities in multiple myeloma patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(1): 127–130.
28. Rupa-Matysek J., Gil L., Kaźmierczak M., Barańska M., Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana risk score. *Med Oncol* 2018; 35(1): 5, <https://doi.org/10.1007/s12032-017-1065-4>.
29. Santi R. M., Ceccarelli M., Catania G., Monagheddu C., Evangelista A., Bernocco E., Monaco F., Federico M., Vitolo U., Cortelazzo S., Cabras M. G., Spina M., Baldini L., Boccomini C., Chiappella A., Bari A., Luminari S., Calabrese M., Levis A., Visco C., Contino L., Ciccone G., Ladetto M. Khorana score and histotype predicts incidence of early

venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Res* 2016; 140(Suppl 1): S177, [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30136-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30136-0).

30. Leebeek F. W. Update of thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Res* 2016; 140(Suppl 1): S76–S80, [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30103-7](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30103-7).

31. Carrier M., Le Gal G., Tay J., Wu C., Lee A. Y. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 653–663, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04215.x>.

32. Zangari M., Fink L., Zhan F., Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 228–236, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.03.006>.

33. *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline.* 2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/chapter/Recommendations#risk-assessment>.

34. Zhou X., Teggala S., Huen A., Ji Y., Fayad L., Hagemeister F. B., Gladish G., Vadhan-Raj S. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med* 2010; 123(10): 935–941.

35. Hull R. D., Schellong S. M., Tapson V. F., Monreal M., Samama M. M., Nicol P., Vicaut E., Turpie A. G., Yusen R. D.; EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolic in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Annals of Oncology* 2010; 153(1): 8–18, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004>.

36. Lee A. Y. Y. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Hematology* 2014; 2014(1): 312–317, <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.312>.

37. Young A. M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., Hale D., Dunn J. A., Lyman G. H., Hutchinson C., MacCallum P., Kakkar

A., Hobbs F. D. R., Petrou S., Dale J., Poole C. J., Maraveyas A., Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2017–2023, <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.8034>.

38. Cohen A. T., Spiro T. E., Büller H. R., Haskell L., Hu D., Hull R., Mebazaa A., Merli G., Schellong S., Spyropoulos A. C., Tapson V.; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368(6): 513–523, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1111096>.

39. Goldhaber S. Z., Leizorovicz A., Kakkar A. K., Haas S. K., Merli G., Knabb R. M., Weitz J. I.; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167–2177, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1110899>.

40. Baz R., Li L., Kottke-Marchant K., Srkalovic G., McGowan B., Yiannaki E., Karam M. A., Faiman B., Jawde R. A., Andresen S., Zeldis J., Hussein M. A. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1568–1574, <https://doi.org/10.4065/80.12.1568>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Д.А. Миронова, студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Л.Ю. Королева, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

О.С. Самойлова, к.м.н., зав. отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»;

Н.В. Миронова, врач-гематолог ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Для контактов:

Миронова Дарья Александровна, e-mail: mrnvdoria@gmail.com

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОБЗОР)

УДК: 616.24+616.1:611.018.74
14.01.05 — кардиология;
14.01.04 — внутренние болезни
Поступила 15.01.2020 г.

М. О. Самолюк*, Н. Ю. Григорьева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

В обзоре изложено современное представление о дисфункции эндотелия, методах ее оценки, вкладе в развитие коморбидной сердечно-легочной патологии. Показана роль оксида азота и эндотелина-1 как важных маркеров эндотелиальной дисфункции, описаны применяющиеся в настоящее время методы их определения.

Установлено, что для увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов с сердечно-легочными заболеваниями, для снижения риска осложнений и показателей смертности необходимо подробнее исследовать дисфункцию эндотелия и искать возможные пути ее коррекции с учетом патогенетических механизмов формирования.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; оксид азота; эндотелин, артериальная гипертензия; хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелийзависимая вазодилатация, окислительный стресс.

CURRENT UNDERSTANDING OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS PRESENTING COMORBID CARDIOPULMONARY PATHOLOGY (REVIEW)

M.O. Samoluk*, N.Yu. Grigorieva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The review outlines current understanding of endothelial dysfunction, methods for its assessment and impact to the development of comorbid cardiopulmonary pathology. The role of nitrogen dioxide and endothelin-1 (ET-1) as important markers of endothelial dysfunction and the methods currently used for the determination are described.

The thorough endothelial dysfunction study and revealing possible ways to correct it taking into account the pathogenetic mechanisms of its formation is found to be necessary for increasing of quality of life and life expectancy in patients presenting cardiopulmonary diseases in order to reduce the risk of complications and mortality rates.

Key words: endothelial dysfunction; nitrogen dioxide; endothelin, arterial hypertension; chronic obstructive pulmonary disease, endothelium-dependent vasodilation, oxidative stress.

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — важный пусковой механизм формирования и прогрессирования как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной патологии [1–5]. Она хорошо изучена у больных, имеющих изолированное заболевание. Однако в последние годы все большее количество больных имеют не одно, а сразу несколько заболеваний, которые оказывают взаимное влияние. В большей степени это относится к самому распространенному сердечно-сосудистому заболеванию — артериальной гипертензии — и ее сочетанию с хронической обструктивной болезнью легких. В связи с этим своевременным будет изучение патогенетических особенностей их сочетанного течения, особенно состояния функции эндотелия как начального механизма запускающего каскад патологических реакций. Актуальность проблемы обусловлена еще и тем, что до сих пор не определено, какие способы оценки дисфункции эндотелия являются наиболее точными

и ранними маркерами ее повреждения у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Выраженность нарушений функции эндотелия у больных коморбидной сердечно-легочной патологией влияет на тяжесть клинической картины, на развитие сердечной и дыхательной недостаточности, поэтому оценка степени этих нарушений имеет важное клиническое значение, позволяя выявить тонкие механизмы возникновения и развития заболеваний.

С точки зрения современных представлений дисфункция эндотелия может рассматриваться, с одной стороны, как начальное звено развития многих заболеваний, способствующее их прогрессированию и присоединению осложнений, а с другой — как одна из главных составляющих патологического процесса [6–9].

В настоящее время существуют несколько различных точек зрения на патогенез ЭД. Одни авторы связывают ее развитие прежде всего с недостатком вазодилатирующего агента оксида азота (NO), другие в качестве ключевого звена рассматривают дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами (рис. 1), включая в том числе и сниженную продукцию NO [10–13]. В любом случае под ЭД следует понимать сложный многогранный процесс, в основе которого, во-первых, лежит дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, во-вторых, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосудов, в-третьих, повреждение в системе тромбообразования. Все это приводит в конечном итоге к ремоделированию сосудистой стенки [11, 14], при этом механизм окончательной реализации вышеперечисленных процессов неясен.

Ведущая роль, согласно позиции авторов работы [10], в патогенезе ЭД отводится оксиду азота, который синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Под действием различных медиаторов происходит увеличение концентрации внутриклеточного Ca, где он, связываясь, образует комплекс Ca–кальмодулин, который, выступая в роли кофактора, активирует eNOS. Реакция синтеза NO протекает при участии и ряда других кофакторов [15]. Оксид азота проникает в гладкомышечные клетки и вызывает релаксацию путем активации гуанилатциклазы, тем самым увеличивая концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, который в свою очередь опосредует эффекты NO (рис. 2). Оксид азота является медиатором эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) благодаря ингибирующему действию на такие вазоконстрикторы, как ангиотензин II и эндотелин (ЭТ). Помимо этого, NO тормозит агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, инфильтрацию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также препятствует окислительной модификации липопротеинов низкой плотности [12, 16]. Клинически это выглядит следующим образом. Специфическая инактивация гена eNOS сопровождается увеличением среднего артериального давления (АД) примерно на 15–20 мм рт. ст. Доказано, что пациенты, страдающие гипертензией, имеют меньший вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной группой [17].

Индукцируемая форма eNOS вырабатывается в сосудистой системе при патологических состояниях (воспалении, сепсисе), приводящих к сердечной недостаточности. eNOS производит избыточное количество NO, что приводит к вазоконстрикции и снижению эндотелийзависимой вазодилатации у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью разной степени выраженности [7]. Понятно, что чем больше вырабатывается eNOS, тем тяжелее клинические проявления.

К настоящему времени имеются подтверждения

того, что ЭД может быть связана с первичным генетическим дефектом. J.A. Panza [18] полагает, что нарушение NO-синтетазной активности эндотелия сосудов ассоциируется с определенным дефектом генома эндотелиоцитов. Кроме того, стало известно, что нарушение L-аргинин-зависимой продукции NO может быть зарегистрировано и у нормотензивных лиц. Это рассматривается как первичный генетический дефект, лежащий в основе формирования ЭД [19].

Не потеряла актуальности и точка зрения, что ЭД — это системное расстройство, характеризующееся прежде всего снижением выработки оксида азота, патологическое состояние, ухудшающее сосудистый гомеостаз и приводящее к потере защитных свойств эндотелиальных клеток [20].

Таким образом, существующие теории о главенствующей роли NO в развитии ЭД, с одной стороны, убедительны, а с другой — несколько противоречивы и неоднозначны.

В противовес оксиду азота как вазодилататору в организме вырабатывается мощный вазоконстриктор — эндотелин-1 (ЭТ-1), в некоторых источниках называемый просто эндотелином [1, 8, 9, 21]. ЭТ-1 относится к числу биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия и представляет собой из комбинацию 21 аминокислоты [22]. На сегодняшний день он является одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов [23]. Продукции ЭТ-1 в организме способствуют гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, окислительный стресс [9, 17, 24], т.е. многие патологические состояния. Индукторами синтеза ЭТ являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. В противовес им ингибиторами синтеза ЭТ служат простагландин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид [25], а также упоминающийся ранее оксид азота.

Существуют также две другие изоформы ЭТ — ЭТ-2 и ЭТ-3, идентифицированы в различных органах и тканях. Между собой они различаются последовательностью аминокислот. Синтез всех трех ЭТ кодируется различными генами [26–27].

ЭТ-1 определяется в эндотелиальных клетках, но, в отличие от других ЭТ, также может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезаганглиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах. В патофизиологических условиях большое количество неэндотелиальных клеток в сердце, включая кардиомиоциты, может также синтезировать ЭТ-1 в ответ на растяжение миокарда, ангиотензин II и норадреналин [28]. ЭТ-2 синтезируется в почках, кишечнике, плаценте, матке, миокарде, а ЭТ-3 — в головном мозге, кишечнике, почках, легких.

Эндотелины образуются путем превращения про-

пептида в результате протеолитической реакции. Данным пропептидом является Big-эндотелин (Big-ET), который состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения Big-ET в ЭТ осуществляется под действием мембран-связанной металлопротеиназы-эндотелинпревращающего фермента. Физиологическое значение расщепления Big-ET в ЭТ состоит в том, что вазоконстрикторная активность последнего в 140 раз выше, по сравнению с активностью Big-ET [21, 26].

Данные о концентрации ЭТ в плазме крови крайне противоречивы. Авторами [8] показано, что концентрация ЭТ-1 в крови незначительная (не превышает 0,1–1,0 нмоль/мл) или он может совсем не определяться.

Важное значение в эмбриональный период развития сердца имеет эндокардиальный эндотелий, количество которого определяет оптимальную сократительную способность миокарда и ритм сердца, а также участвует в процессах ремоделировании сердца. Эндокардиальный эндотелий влияет на сократимость кардиомиоцитов через паракринные сигнальные вещества, такие как NO, ЭТ-1, простагландины (PGI₂, PGF₂) и ангиотензин II. Типичные поражения эндокардиального эндотелия были описаны при фибрилляции предсердий, ишемии/реперфузии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, сепсисе, инфаркте миокарда, воспалении и тромбозе [29].

Активация эндотелия также связана с патологической выработкой большого количества специфических маркеров ЭД, включающих молекулы адгезии, такие как ICAM-1 и VCAM-1. При воздействии воспалительных медиаторов адгезивные молекулы способствуют прилипанию циркулирующих макрофагов и Т-лимфоцитов к эндотелию и их проникновению в интиму сосудов, что ведет к дальнейшему его повреждению, персистенции неспецифического воспаления и активации процессов атерогенеза. Это в свою очередь создает предпосылки для манифестации атеросклероза и артериальной гипертензии или способствует их прогрессированию [7, 11, 30].

ВКЛАД ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Первостепенное клиническое значение ЭД приобретает у больных артериальной гипертензией (АГ). В настоящее время ЭД рассматривается как основной механизм формирования АГ и ее осложнений, а также служит количественным маркером ее прогрессирования [31–32].

Согласно исследованию [33], эндотелий вовлекается в патологический процесс на самых ранних стадиях АГ. Уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов на этих стадиях достоверно превышает таковой у здоровых лиц. При АГ 2-й и 3-й стадии уровень ЭТ-1 и его предшественника повышается в десятки раз [3, 34].

При этом вопрос о первичности ЭД при АГ неоднозначен. Ряд авторов рассматривают ЭД как ран-

нее старение сосудистого эндотелия под воздействием высоких цифр АД. Другие же считают ЭД начальным звеном развития АГ, аргументируя это тем, что ЭД обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертонией без повышенного АД [35]. Кроме того, отсутствует четкая корреляция между величиной АД и степенью ЭД. Нельзя не признать, что ЭД играет важную роль в прогрессировании атеросклероза и субклиническом поражении органов-мишеней, наблюдаемых при АГ [36].

До сих пор не выбран наилучший путь ранней и точной диагностики ЭД у пациентов с АГ. Хотя было предложено несколько вариантов определения маркеров ЭД, продолжается поиск таких маркеров, которые отвечали бы параметрам воспроизводимости, специфичности, относительной дешевизны. К тому же ЭД служит перспективнейшей терапевтической целью препаратов, используемых в клинической практике [37].

Неоднократно рассматривался вопрос о взаимосвязи ЭД и жесткости сосудистой стенки [38]. Возможно, степень ЭД может являться маркером прогрессирования ригидности сосудистой стенки при сердечно-сосудистых заболеваниях. Также не исключено, что показатель жесткости сосудистой стенки может служить фактором риска развития артериальной гипертензии [39–42].

В работе [41] показано, что ЭД у пациентов, страдающих АГ, коррелирует с нарушением углеводного обмена, дислипидемией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В ряде клинических исследований [29, 30, 42–43] не только при АГ, но и при других патологических состояниях продемонстрировано повышение уровня ЭТ-1. Концентрация его в плазме крови наиболее высока у больных с АГ, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторные ишемические атаки [44]. При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в крови повышается еще более значительно [45]. В ходе ряда экспериментальных и клинических исследований также установлено повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови при ХСН [46]. Определение уровня ЭТ-1 и его предшественника на сегодняшний день является надежным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска ее развития и прогноза [47–48].

При остром коронарном синдроме также наблюдается повышенная продукция ЭТ-1 в ишемических кардиомиоцитах и эндокардиальных эндотелиальных клетках [41]. ЭТ-1, связываясь с рецепторами, способствует высвобождению катехоламинов из надпочечников и модулирует высвобождение норадреналина из симпатических волокон в миокарде предсердий, что приводит к усилению адренергической активности [7]. Повышенную продукцию ЭТ-1 при остром коронарном синдроме весьма убедительно доказали Т.М. Kolettis и соавт. [49].

Неоднократно в современной литературе поднимался вопрос о вкладе ЭД в патогенез хронической

обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [34, 35, 50]. Системное воспаление, наблюдаемое при такой патологии, представляется ключевым детерминантом развития легочной и системной дисфункции эндотелия, хотя точные патофизиологические механизмы этого процесса до сих пор неизвестны [51–55].

Интересно мнение авторов работы [56] о том, что в патогенезе ЭД у легочных больных участвуют циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (CEPCs). Их число уменьшается в системном кровотоке и увеличивается в системе легочной артерии у пациентов с ХОБЛ.

Актуальны работы [57, 58], в которых не показана взаимосвязь между факторами риска и ЭД при ХОБЛ, однако наблюдается четкая взаимосвязь между этими заболеваниями.

Несомненно, наличие высоких уровней ЭТ-1 у больных ХОБЛ способствует более «злокачественному» протеканию как сердечно-сосудистого, так и легочного ремоделирования, с преимущественной дилатацией всех камер сердца и формированием хронического легочного сердца [47, 59, 60].

Особого интереса заслуживает вопрос первостепенного развития ЭД, а также степени нарушений функции эндотелия у больных сочетанной (коморбидной) сердечно-легочной патологией. Известно, что на летальность пациентов с ХОБЛ особенно влияют сердечно-сосудистые причины, доля которых достигает 56% [61].

Некоторыми авторами [51, 62] была выявлена взаимосвязь функциональных показателей и показателей артериальной ригидности (жесткости), липидного спектра, маркеров системного воспаления и ЭД у больных ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС).

В работе [63] показана корреляционная зависимость обструкции воздушного потока от состояния эндотелия посредством определения С-реактивного протеина (hsCRP), IL-6 и малонового диальдегида, а также проведения пробы с эндотелиально-независимой вазодилатацией. По данным этого исследования, не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, в частности системного воспаления, эндотелиальное повреждение, нарушения баланса оксидативных и антиоксидантных систем [64, 65].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Гипоксия при ХОБЛ запускает активацию процессов свободнорадикального и перекисного окисления и, следовательно, развития оксидативного стресса, что наряду с дисфункцией эндотелия служит связующим звеном между ХОБЛ и АГ. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) способствует повреждению клеточных мембран. Окислительный стресс является пусковым механизмом в патофизиологии ХОБЛ, приводя как к прогрессированию бронхиального повреждения и легочной

гипертензии, так и к системным расстройствам. Накопление конечных продуктов ПОЛ сопровождается вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления, что вносит вклад в формирование АГ у больных ХОБЛ [66–69].

В настоящее время установлено [70], что оксидативный стресс при ХОБЛ и АГ носит не только локальный, но и системный характер, о чем свидетельствует нарушение баланса антиоксидантов и прооксидантов в периферической крови. Это приводит к повреждению сосудистой стенки и формированию ЭД.

Методы оценки эндотелиальной дисфункции в современной клинике внутренних болезней

Дискутабельным является вопрос о том, какие методы оценки ЭД наиболее точные и значимые. Нередко в клинической практике используется проба с реактивной гиперемией [23, 59, 63]. Наиболее реальным способом оценки состояния эндотелия *in vivo* является исследование ЭЗВД плечевой артерии по неинвазивной методике, предложенной D.S. Celermajer [63], согласно которой определяют максимальную и минимальную скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в спокойном положении в течение 90 с, а также до и после гиперемии с применением ультразвука высокого разрешения датчиком с частотой 3,75 МГц по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии в 1987 г. Во многих исследованиях доказана корреляция между доплеровскими данными ЭЗВД и уровнем С-реактивного белка, оксида азота, фактора Виллебранда [16, 20, 27, 46].

А также используется инвазивная методика измерения ЭД — катетеризация коронарных артерий с последующей оценкой исходных ангиограмм, с дальнейшим интраартериальным введением раствора ацетилхолина в последовательно нарастающих дозах и измерение диаметра сосуда.

Вышеуказанные методы оценивают функциональное состояние эндотелия. Кроме этого, в исследовании ЭД очень важна лабораторная диагностика, которая способна не только дополнить функциональные методы, но и определить степень дисфункции.

Важным методом анализа выраженности ЭД является оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. В настоящее время существуют методики определения в крови практически всех известных веществ: нитрат- и нитрит-ионы, фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, ЭТ-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин (эндотелиально-лейкоцитарная адгезивная молекула 1), ингибитор активации плазминогена (PAI-1), тромбомодулин, рецептор протеина С. Однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в клетках эндотелия.

Описана методика определения циркулирующих эндотелиальных клеток с помощью метода проточной цитометрии [70]. Важно также учитывать специфичность маркера, доступность, сложность проведения диагностики и стоимость.

Гуморальная регуляция сосудистого тонуса

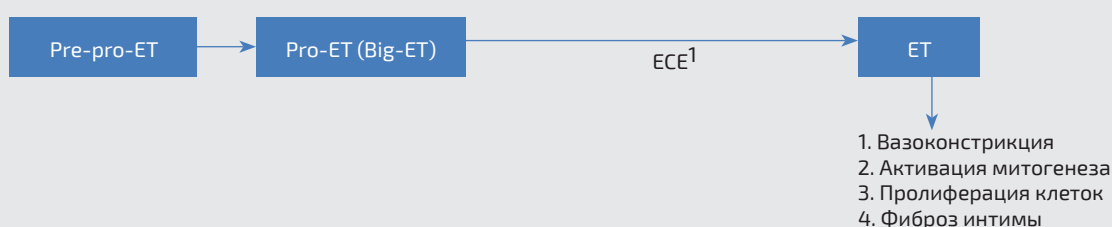
Вазоконстрикция

Эндотелин
Ангиотензин II
Тромбоксан (TXA₂)
Вазопрессин

Вазодилатация

Оксид азота (NO)
Простагландины группы A
Простациклин (PGI₂)
Брадикинин

Рис. 1. Гуморальная регуляция сосудистого тонуса

Эндотелин**Оксид азота**²NO-синтаза

Здесь: ECE — металлопротеиназа-эндотелинпревращающий фермент; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

Рис. 2. Метаболизм эндотелина и оксид азота

Популярна оценка функционирования эндотелия в плазме крови путем определения содержания оксида азота по методике П.П. Голикова [71].

О концентрации NO в крови можно судить по содержанию его конечных метаболитов — нитратов и нитритов — как наиболее верифицированных маркеров оценки метаболизма оксида азота. Метод основан на получении красной окраски раствора, содержащего нитрит, при добавлении к нему реагентов: сульфаниламида (белого стрептоцида) и N-(1-нафтил)-этилендиамин дигидрохлорида — реакция Грисса [72] с использованием спектрофотометра СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия).

Можно определять количество синтеза NO, снижение которого является главным показателем в развитии ЭД, однако и здесь есть нюансы, не позволяющие говорить о большой специфичности

и доступности данного метода исследования: нестабильность и короткий период жизни молекулы резко ограничивают применение такого подхода. С целью получения более точных результатов необходимо тщательно подготавливать пациента к сдаче анализа, что зачастую не представляется возможным [24, 65, 69, 73].

Определение уровня ЭТ-1 проводится методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы Quantikine ELISA Endotelin-1 (R&D Systems, США), предназначенной для количественного определения человеческого ЭТ в образцах сыворотки крови (диапазон измерения — 0,02–10,0 фмоль/мл; чувствительность — 0,02 фмоль/мл). Данный анализ заключается в расщеплении Big-ET мембрансвязанной металлопротеиназой-эндотелинпревращающим ферментом, что приводит к образованию активного ЭТ, мощного

вазоконстриктора и биологически неактивного С-терминального фрагмента [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди общих патогенетических механизмов коморбидной сердечно-легочной патологии следует выделять эндотелиальное повреждение, окислительный стресс и снижение антиоксидантной системы защиты. В свою очередь эндотелиальная дисфункция является начальным звеном, запускающим каскад патологических реакций. Оценка степени дисфункции эндотелия позволяет не только прогнозировать течение заболевания, но и служит критерием эффективности проводимого лечения. На наш взгляд, для точной и детальной оценки эндотелиальной дисфункции у больных коморбидной сердечно-легочной патологией требуется комплексный подход с оценкой функционального состояния эндотелия (проба с эндотелийзависимой вазодилатацией), а также определения хотя бы одного из маркеров эндотелиальной дисфункции.

Финансирование исследования. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов, фирм-производителей изделий и аппаратов медицинского назначения авторы не получали.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Capone C, Faraco G, Coleman C. Endothelin-1-dependent neurovascular dysfunction in chronic intermittent hypoxia. *Hypertension* 2012; 60: 106–113, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.
2. Cavallès Arnaud, Graziella Brinchault-Rabin, Adrien Dixmier, François Goupil, Christophe Gut-Gobert, Sylvain Marchand-Adam, Jean-Claude Meurice, Hugues Morel, Christine Person-Tacnet, Christophe Leroyer, Patrice Diot. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review* 2013; 22: 454–475, doi: 10.1183/09059180.00008612.
3. Decramer, M. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(1): 73–83, doi:10.1016/S1473-0115.011833.
4. Chrysohoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas* 2018; 109: 1–5.
5. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. *Кардиология* 2015; 2: 82–86. Babushkina I.V., Sergeeva A.S., Pivovarov Yu.N. Structural and functional features of vascular endothelium. *Cardiology* 2015; 2: 82–86, <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.2.82-86>.
6. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica* 2016; 1. Vorob'eva E.N., Vorob'ev R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazyzaeva A.S., Batanina I.A. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, diagnostic and correction methods. *Acta Biologica Sibirica* 2016; 1, <https://doi.org/10.14258/abs.v21-4.923>.
7. Терентьева Н.Н., Попова М.А. Оценка состояния эндотелиальной дисфункции при сочетании ишемической болезни легких и хронической обструктивной болезни легких. *Вестник СурГУ. Медицина* 2015; 2 (24): 36–39. Terent'eva N.N., Popova M.A. Evaluation of endothelial dysfunction in combination of ischemic pulmonary disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik SurGU. Meditsina* 2015; 2 (24): 36–39.
8. Павленко В.В., Мещерякова Е.А., Абакина М.С., Павленко А.Ф.
9. Эндотелин-1 — возможный биомаркер эндотелиальной дисфункции при язвенном колите. *Колонпроктология* 2016; 2 (56) (приложение): 99–100. Pavlenko V.V., Meshcheryakova E.A., Abakina M.S., Pavlenko A. F. Endothelin-1 is a possible biomarker of endothelial dysfunction in ulcerative colitis. *Koloproktologiya* 2016; 2 (56) (prilozhenie): 99–100.
10. Pavlovic R.F., Kocic G, Simonovic D, Lazarevic G, Deljanin Ilic M. Effects of Music Therapy on Endothelial Function in Patients With Coronary Artery Disease Participating in Aerobic Exercise Therapy. *Altern Ther Health Med.* 2017; 23(3). <http://dx.doi.org/10.1536/jjh.45.789>.
11. Булаева, Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология* 2013; 1: 14–19. Bulaeva, N.I., Golukhova E. Z. Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in the development of cardiovascular pathology. *Kreativnaya kardiologiya* 2013; 1: 14–19.
12. Ify Mordi, Na-alie Mordi, Christian Delles, Nikolaos Tzemos. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2016; 34(8): 1464–1472, doi:10.1097/HJH.0000000000000965.
13. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2011; 4: 109–117. Makarova M.A., Avdeev S. N. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya* 2011; 4: 109–117.
14. Münzel T. et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(2): 212–229, doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.035.
15. Leurgans T. M. et al. Relaxing responses to hydrogen peroxide and nitric oxide in human pericardial resistance arteries stimulated with endothelin-1. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2018.
16. Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И. В. Роль окислительного стресса в развитии дисфункции эндотелия при бронхиальной астме. *Кубанский научный медицинский вестник* 2014; 5: 127–131. Polunina O.S., Voronina L.P., Sevost'yanova I. V. Role of oxidative stress in the development of endothelial dysfunction in bronchial asthma. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* 2014; 5: 127–131.
17. Gungor Z. B. et al. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females. *Journal of medical biochemistry* 2017; 36(1): 62–72, doi: 10.1515/jomb-2016-0030.
18. Афонасьева, Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Здоровье и образование в XXI веке* 2016; 11. Afonas'eva, T. M. Endotelialny dysfunction. Possibilities of early diagnostics. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* 2016; 11.
19. Panza, J. A. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardio* 1997; 20(11): 26–33.
20. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E., Epstein S. E. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 1990; 323: 22–27, doi: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213.
21. Strisciuglio T1, De Luca S, Capuano E, Luciano R, Niglio T, Trimarco B, Galasso G. Endothelial dysfunction: its clinical value and

methods of assessment. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16(6): 417, doi:10.1007/s11883-014-0417-1.

22. Стахова Т.Ю., Щербак А.В., Козловская Л.В., Таранова М.В., Балкаров И. М. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия и поражения тубулоинтерстициальной ткани у пациентов артериальной гипертензией и нарушением обмена мочевой кислоты. *Терапевтический архив* 2014; 45–51. Stakhova T. Yu., Shcherbak A.V., Kozlovskaya L.V., Taranova M.V., Balkarov I. M. Clinical significance of detection of markers of endothelium dysfunction and tubulointerstitial tissue lesion in patients with arterial hypertension and uric acid metabolism disorder. *Tera-pevticheskii arkhiv* 2014; 45–51.

23. Шурыгин, М. Г. Экспрессия эндотелина при экспериментальном ин-фаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробла-стического и вазоэндотелиального факторов роста. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН* 2013; (89):125–129. Shurygin, M. G. Expression of endothelin in experimental myocardial in-farctum under altered concentration of fibroblastic and vasoendothelial growth factors. *Byul. VSNs SO RAMN* 2013; (89):125–129.

24. Голухова Е. З., Алиева А. М., Какучая Т. Т., Аракелян Г. Г., Булаева Н. И. Биохимические маркеры. Современные методы диагностики в кардиологии. *Креативная кардиология* 2011; 2: 97–103. Golukhova E. Z., Alieva A. M., Kakuchaya T. T., Arakelyan G. G., Bulaeva N. I. Biochemical markers. Modern diagnostic methods in cardiology. *Kreativnaya kardiologiya* 2011; 2: 97–103.

25. Thomas Munze, Tommaso Gori, John F. Keaney Jr, Christoph Maack and Andreas Daiber. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European heart* 2015; 38: 2555–2564, doi: 10.1093/eurheartj/ehv305.

26. Bhandari SS, Davies JE, Struck J. Plasma C-terminal prEndothelin-1 is affected by age, renal function, left atrial size and diastolic blood pressure in healthy sub-jects. *Peptides* 2014; 52: 7.

27. S. Smiljic, D Radović, V. Nestorović, Z. Milanović, B. Biševa. Endothelins as mediators in the modulation of cardiac performance. *Praxis Med.* 2014; 3 (4): 79–84, doi: 10.1016/j.medici. 2017.08. 003.

28. Smiljic, S. The clinical significance of endocardial endothelial dys-function. *Medicina (Kaunas)* 2017; 53(5): 295–302, doi: 10.1016/j.medici.2017.08.003

29. Ding B-S, Nolan DJ, Guo P, Babazadeh AO, Cao Z, Rosenwaks Z et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. *Cell.* 2011;147 (3): 53, doi:10.1016/j.cell.2011.10.003

30. Talavera-Adame D, Dafoe DC. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. *World J Exp Med.* 2015; 5(2): 40–9, doi:10.5493/wjem.v5.i2.40.

31. Vargas K.G., Kassem M., Mueller C., Wojta J., Huber K. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016; 23 (223): 797–804.

32. Ахминеева, А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертензивной болезнью, ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2014; 3: 20–23. Akhmineeva, A. Kh. Biochemical markers of endothelium dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease combined with hyperthic disease, ischemic heart disease. *Tera-pevticheskii arkhiv* 2014; 3: 20–23.

33. Воронина Л.П., Ахминеева А. Х. Корреляционные взаимосвязи между показателями системного воспаления и маркерами эндотелиальной дисфункции при коморбидных состояниях. *Сибирский медицинский журнал* 2013; 7:64–67. Voronina L.P., Akhmineeva A. Kh. Correlation relationships between indicators of

systemic inflammation and markers of endothelial dysfunction in comorbid states. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 7:64–67.

34. Мельникова Ю.С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96 (4): 659–665. Mel'nikova Yu.S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as a central link of the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; 96 (4): 659–665.

35. Arsoy A, Gunbatar H, Sertogullarindan B, Sunnetcioglu A, Sezen H, Asker S. The relationships among the levels of oxidative and antioxidant parameters, FEV1 and prolidase activity in COPD. *Redox Rep.* 2016; 15:1–4.

36. Попова М.А., Терентьева Н.Н., Долгополова Д. А. Эндотелиальная дисфункция при стабильной стенокардии и инфаркте миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью. *Бюллетень сибирской медицины* 2015; 14(6): 68–74. Popova M.A., Terent'eva N.N., Dolgoplova D.A. Endothelial dysfunction in stable angina and myocardial infarction combined with chronic obstructive disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2015; 14(6): 68–74, <http://dx.doi.org/10.20538/1682-0363>.

37. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С. В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):733–742. Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S. Yu., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S. V. Modern methods of assessment of endothelial dysfunction and possibilities of their application in practical medicine. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2016;12(6):733–742, <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742>.

38. Totoson P. et al. Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Mechanistic Insights and Correlation with Circulating Markers of Systemic Inflammation. *PLoS One* 2016;11 (1), doi: 10.1371/journal.pone.0150874.

39. Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17(11): 85, doi: 10.1007/s11906-015-0596-3.

40. Кароли Н.А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017; 13(4): 513–518. Karoli N.A., Rebrov A. P. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: vascular wall as a target organ in comorbid patients. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2017; 13(4): 513–518.

41. Денисенко М.Н., Генкель В.В., Шапошник И. И. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий. *Казанский медицинский журнал* 2016; 5: 691–695. Denisenko M.N., Genkel' V.V., Shaposhnik I. I. Endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and peripheral artery atherosclerosis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 5: 691–695, doi: 10.17750/KMJ2016-691.

42. Соколов, Е.И., Гришина Т.Н., Штин С. Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2013; (3): 25–30. Sokolov, E.I., Grishina T.N., Shtin S. R. Effect of Willebrand factor and endothelin-1 on thrombotic status formation in ischemic heart disease. *Kardiologiya* 2013; (3): 25–30.

43. Cook A.B., Toli E., Gomez Y. et. al. From rest to stressed: endothelin-1 levels in young healthy smokers and non-smokers. *Metabolism* 2015; 64(9): 1103–11, doi: 10.1016/j.metabol.2015.06.009

44. Дунаевская С.С., Винник Ю. С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины* 2017; 1. Dunaevskaya S.S., Vinnik Yu. C. Development of endothelial dysfunction in obliterating atherosclerosis of lower extremities vessels and markers of disease course prediction. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2017; 1, <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-108-118>.
45. Sikkeland LI, Dahi CP, Ueland T. Increased levels of inflammatory cytokines and endo-thelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure. *Plos One* 2012; 7: 36–81.
46. Boyer B, Hart K, Sperling M. Biomarker changes during acute heart failure treatment. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 7, doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00256.x.
47. Kohan. D. E. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305: 68, doi: 10.1152 / ajpregu.00345.2013
48. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Сапегин А.А., Фабричников С.В., Морозова Л. Ю. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме. *Клиническая больница* 2015; 1 (11): 41–45. Petrishchev N.N., Vasina L.V., Sapegin A.A., Fabrichnikov S.V., Morozova L. Yu. Diagnostic significance of endothelial damage factor determination for evaluation of endothelial dysfunction expression in acute coronary syndrome. *Klinicheskaya bol'nitsa* 2015; 1 (11): 41–45.
49. Vignon-Zellweger N., Heiden S., Miyauchi T., Emoto N. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems. *J. Life Sciences* 2012; 91: 490–500, doi: 10.1016/ j.lfs. 2012.03.026.
50. Kolettis T.M., Barton M., Langleben D., Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction. *Cardiol Rev*. 2013; 21 (5): 249–256, doi: 10.1111/exd.12638.
51. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17: 9, doi: 10.5588 / ijtld.12.0512.
52. Almagro P., Cabrera F.J., Diez J. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. *The ESMI study* 2012; 142 (5): 1126–1133, doi: 10.1378/ chest.11-2413.
53. Селихова М.А., Куваев В. С. Современное состояние проблемы коррекции эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких. *Аспирантский вестник Поволжья* 2012; 5 (6): 66–68. Selikhova M.A., Kuvaev V. S. The current state of the problem of endothelial dysfunction correction in chronic obstructive pulmonary disease. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* 2012; 5 (6): 66–68.
54. Fischer B.M, Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 76, doi: 10.2147 / XOBL.S10770.
55. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013; 65: 53, doi: 10.1016 / j. freeradbiomed.2013.05.050.
56. Ambrosino, Lupoli, Iervolino. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017; 5: 877–885, doi: 10.1007/ s11739-017-1690-0.
57. Mannino, D. M. Using Big Data to Reveal Chronic Respiratory Disease Mortality Patterns and Identify Potential Public Health Interventions. *JAMA* 2017; 318(12): 1112–1114, doi: 10.1183/09031936.00012408.
58. Попова М.А., Долгополова Д.А., Терентьева Н.Н. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, протекающей в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2016; 1: 32–37. Popova M.A., Dolgoplova D.A., Terent'eva N.N. Features of endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease flowing in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal* 2016; 1: 32–37.
59. Бедило Н. В., Воробьева Н.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с внебольничной пневмонией. *Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины* 2015; 1: 161–164. Bedilo N. V., Vorob'eva N.A. Endothelial dysfunction in patients with over-the-counter pneumonia. *Aktual'nye voprosy transfuziologii i klinicheskoy meditsiny* 2015; 1: 161–164.
60. Зобова Д.А., Козлов С.А., Парамонова Т.К., Тюрина Н.А. Перекисное окисление липидов как патогенетическая основа развития эндотелиальной дисфункции. *MEDICUS* 2016; 3 (9). Zobova D.A., Kozlov S.A., Paramonova T.K., Tyurina N.A. Lipid peroxidation as a pathogenetic basis for endothelial dysfunction development. *MEDICUS* 2016; 3 (9)
61. Clarenbach C.F., Senn O, Sievi NA, Camen G, van Gestel AJ, Rossi VA, Pu-han MA, Thurnheer R, Russi EW, Kohler M. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013; 42, doi: 10.1183/09031936.00117413
62. Sunnetcioglu A, Alp HH, Sertogullarndan B, Balaharoglu R, Gunbatar H. Evaluation of oxidative damage and antioxidant mechanisms in COPD, lung cancer, and obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Care*. 2016; 61 (2) 205–211, <https://doi.org/10.4187/respcare.04209>.
63. Arja, C, Surap-aneni KM, Raya P, Adimoolam C, Balisetty B, Kanala KR Oxidative stress and antioxidant enzyme activity in South Indian male smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013; 18: 75, doi: 10.1111/OTB.12118
64. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
65. Петрова Е.Б., Митьковская Н.П., Патеюк И.В., Статкевич Т.В., Картун Л. В. Дисфункция эндотелия и особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне висцерального ожирения. *Кардиология в Беларуси* 2015; 6: 137–138. Petrova E.B., Mit'kovskaya N.P., Pateyuk I.V., Statkevich T.V., Kartun L. V. Dysfunction of endothelium and features of atherosclerotic time of coronary arteries in patients with post-infarct cardio sclerosis against the background of visceral obesity. *Kardiologiya v Belarusi* 2015; 6: 137–138.
66. Окрут И. Е., Конторщикова К. Н., Даутова Д. А. Влияние озонотерапии на концентрацию окиси азота при артериальной гипертензии. *Биорадикалы и антиоксиданты* 2016; 3. Okrut I. E., Kontorshchikova K. N., Dautova D.A. Effect of ozone therapy on nitric oxide concentration in arterial hypertension. *Bioradikaly i antioksidanty* 2016; 3.
67. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И. А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016; 10. Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endothelins are normal and pathologic. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2016; 10.
68. Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н., Желобов В.Г. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в диагностике функционального состояния почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"* 2016; 18 (5). Shul'kina S.G., Smirnova E.N., Zhelobov V.G. Clinical significance of endothelial

dysfunction markers in the diagnosis of functional kidney condition in patients with arterial hypertension combined with obesity. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"* 2016; 18 (5).

69. Park K.H., Park W. J. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardio-vascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(9): 1213–25, doi: 10.3346 / jkms.2015.30.9.1213.

70. Раваева М.Ю., Чуян Е.Н., Древетняк Н.А. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия 2013; 26 (4 (65)): 147–157. Ravaeva M. Yu., Chuyan E.N., Drevetnyak N.A.. Nitrogen oxide role in development of endothelialny dysfunction. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya* 2013; 26 (4 (65)): 147–157.

71. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., & Мжаванадзе Н.Д. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции in vitro. *Гены и клетки* 2019;14 (1): 22–32. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Korotkova N.V., & Mzhavanadze N.D. Study of molecular mechanisms of endothelial dysfunction in vitro. *Geny i kletki* 2019;14 (1): 22–32.

72. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. *Медпрактика*. М: 2004. ISBN5–901654–84–6: 1000

73. Окрут И.Е., Шакерова Д.А., Веселова Т.А. Эндотелиальная дисфункция и маркеры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при метаболическом синдроме. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского* 2012;2 (3): 216–221. Okrut I.E., Shakerova D.A., Veselova T.A. Endothelial dysfunction and markers of vascular-platelet hemostasis in metabolic syndrome. *Vestnik Nizhegorodskogo univesiteta im. N. I. Lobachevskogo* 2012;2 (3): 216–221.

74. Феоктистова, В. С., Вавилова, Т. В., Сироткина, О. В., Болдуева, С. А., Гайковская, Л. Б., Леонова, И. А., Ласковец, А. Б., Ермаков, А. И. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. *Клиническая лабораторная диагностика* 2015; 60 (4): 23–39. Feoktistova, V. S., Vavilova, T. V., Sirotkina, O. V., Boldueva, S. A., Gaykovaya, L. B., Leonova, I. A., Laskovets, A. B., Ermakov, A. I. A new approach to assessing endothelial dysfunction is to determine the number of circulating endothelial cells by flow cytometry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2015; 60 (4): 23–39.

75. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Медико-фармацевтический журнал Пульс* 2016; 18 (11):101–104. Afonas'eva T. M. Endotelialny dysfunction. Possibilities of early diagnostics. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal Pul's* 2016; 18 (11):101–104.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М. О. Самолюк, аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н. Ю. Григорьева, д. м. н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,

Для контактов:

Самолюк Марина Олеговна, e-mail: talantmxt@yandex.ru

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА Организации психологической и психиатрической помощи в условиях школы (Обзор)

УДК: 614.2:159.9

14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение; 19.00.07 — педагогическая психология; 14.01.06 — психиатрия
Поступила 05.02.2020 г.

Е.Д. Божкова, А.А. Коновалов*

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Охрана психического здоровья детей — важная задача, поскольку упущенные возможности психиатрической помощи в этом периоде очень трудно наверстать в будущем.

На базе исследований отечественных и зарубежных авторов последних лет проанализирован сложившийся к настоящему времени зарубежный опыт в сфере оказания психологической и психиатрической помощи детям в условиях школы. Изучение психологических и психиатрических диагностических мероприятий, профилактических мер и лечебных вмешательств представляет определенную ценность, прежде всего, с позиции применимости их в отечественной практике.

Сделан обзор современного состояния знаний о моделях оказания психиатрической помощи детям в условиях школы и определены возможности их использования в целях укрепления психического здоровья. Рассматриваются текущие практики с позиции возможностей повышения на их основе качества и доступности психиатрической помощи детям в условиях школы.

Услуги по охране психического здоровья, встроенные в систему образования, как за рубежом, так и в России синергично способствуют укреплению психического здоровья и повышению уровня образования. Школа как организованный коллектив предоставляет широкие организационные возможности по проведению диагностических и лечебных мероприятий, а также по выравниванию доступности психиатрической помощи. Однако в настоящее время признается, что образовательная система и система оказания психиатрической помощи являются структурно, административно и законодательно разобщенными.

Ключевые слова: психиатрия детского возраста; психиатрическая помощь в школе; психиатрическое сопровождение образования; зарубежный опыт психолого-психиатрической помощи; превентивная медицина.

ANALYSIS OF CURRENT INTERNATIONAL EXPERIENCE IN DEVELOPMENT OF MENTAL HEALTH SERVICE IN A SCHOOL SETTING (REVIEW)

E.D. Bozhkova, A.A. Konovalov*

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Protecting the mental health of children is an important task, since the missed opportunities for mental health care in this period are very difficult to catch up in the future.

Based on the research of domestic and foreign authors of recent years, the current foreign experience of the provision of mental health service for children at school is analyzed. The study of psychological and psychiatric diagnostic measures, preventive measures and medical interventions is of certain value, from the point of view of their applicability in domestic practice chiefly.

The review of the current state of knowledge of the models of psychiatric care for children at school is made and the possibilities of their application in order to improve mental health are identified. Current practices are considered for their perspective opportunities of improving the quality and accessibility of mental health service for children at school settings.

Mental health services being built into the educational system, both abroad and in Russia, contribute to improving mental health and raising the level of education synergistically. The school being an organized team provides broad organizational opportunities for conducting diagnostic and therapeutic measures and for equalizing the availability of mental health service. However, the educational system and mental health service are recognized to be structurally, administratively and legally fragmented.

Key words: child psychiatry; mental health service at school; psychiatric support of education; foreign experience in psychological and psychiatric care; preventive medicine.

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе задачи по охране психического здоровья актуальны на всех этапах человеческой жизни, но особенно — для детского населения, поскольку упущенные возможности психиатрической помощи в этом периоде очень трудно наверстать в будущем. Акселерация, раннее знакомство с информационными технологиями, изменение образа жизни детей, постоянно растущая образовательная нагрузка способствуют проявлениям профильной патологии и выступают триггерами для психических расстройств.

В большинстве стран мира дети проводят в школе значительную часть времени [1]. Охрана психического здоровья детей в школьном периоде тем более актуальна, что обеспечивает синергический эффект: с одной стороны, в оказании медицинской помощи и улучшении личного психического здоровья, с другой — в улучшении качества эмоционально-коммуникативной среды в детском коллективе и в результате — в повышении успеваемости и качества образовательного процесса. При отсутствии должного внимания к психическому здоровью школьников все эти аспекты страдают в равной степени.

Помимо неоспоримого фактора необходимости психиатрической помощи в школьном возрасте нужно учитывать широкие организационные возможности проведения диагностических и лечебных мероприятий в условиях школы, а также выравнивания доступности психиатрической помощи. Совокупность этих преимуществ наряду с постоянным усложнением структуры медицинской помощи и усилением патогенетических факторов, провоцирующих психические расстройства, позволяет предполагать высокий потенциальный эффект психолого-психиатрической помощи в условиях школы. Проведенные исследования нацеливают на дальнейшее изучение возможностей по кооперации усилий психиатрической службы и системы образования, в том числе с учетом зарубежного положительного опыта [2].

В настоящем обзоре изучен современный зарубежный опыт по охране психического здоровья в школьных условиях, выделены и описаны модели мероприятий по охране психического здоровья, отличающихся составом вовлеченных специалистов, принципами выбора целевых групп, методами лечения и оценки его результатов.

АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ШКОЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

4П-медицина — новая парадигма медицинской помощи. Начало XXI в. ознаменовалось бурным развитием информационных и биотехнологий, и все чаще говорится о начале новой эры медицины, в рамках которой происходит эволюция от традиционного «болезне-центристского» здравоохранения или медицины лечебной (cure-medicine), когда предоставление медицинских услуг происходит с участием в основном медицинского персонала к медицине превентивно-профилактической

и предиктивной (care-medicine), где главным объектом становится здоровый человек и донозологический подход [3]. Это привело к формированию принципиально новой концепции — 4П-медицины (прогностической, профилактической, персонализированной и партисипативной), социальный и экономический потенциал которой, по мнению, зарубежных ученых, резко возрастет в XXI в. [4]. Важный принцип этой концепции — партисипативность (соучастие), т.е. привлечение к охране здоровья, в том числе психического, максимального количества заинтересованных сторон — пациентов, их родственников, работников школ, социальных институтов и т.д.

В психиатрическом аспекте приоритетными целями выступит широкий мониторинг здоровья, выявление пограничной психопатологии и факторов риска, а также разработка комплекса мер профилактики.

Распространенность психических расстройств в школьном возрасте. Результаты полевых многоцентровых исследований в США показывают, что частота психических расстройств у детей школьного возраста составляет 8–18%, при этом признается значительная распространенность преморбидного дистресса, ухудшающего успеваемость и качество жизни [5]. Статистически частота психических расстройств у детей положительно коррелирует с педагогической запущенностью [6, 7] и оба фактора — с вероятностью асоциального поведения и криминализации [8–11]. Дети с психическими проблемами не обособлены в школе, поэтому корректирующие вмешательства в их отношении благотворно сказываются на всем коллективе [12].

Распространенность психических расстройств неодинакова у школьников разного возраста [5]. Наиболее частыми трудностями у детей школьного возраста являются деструктивное поведение и тревожные расстройства. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и расстройства аутистического спектра также создают особые трудности для школьников. Сепарационная тревога и оппозиционно-вызывающее расстройство наблюдаются в основном у детей младшего школьного возраста (6–10 лет), тогда как генерализованная тревога, расстройство поведения и депрессивные расстройства чаще встречаются у учащихся средних школ (11–18 лет). Частота расстройств пищевого поведения и психозов начинает быстро увеличиваться в подростковом возрасте.

Детские психические расстройства часто сохраняются и эволюционируют в старшем возрасте [13]. В комбинированных обследованиях психического здоровья детей и подростков Великобритании у половины детей с установленными психическими расстройствами после проведенной терапии симптоматика сохранилась в подростковом возрасте. В мультидисциплинарном исследовании Great Smoky Mountains [14] 36,7% детей имели по крайней мере одно заболевание, в том числе психическое, диагностированное к 16 годам. При этом у детей с пси-

хическими расстройствами, по сравнению с пациентами общесоматического профиля, было втрое больше шансов на выявление заболевания в последующих исследованиях, в том числе и во взрослом возрасте [15]. Крупные мультидисциплинарные эпидемиологические исследования среди взрослых также показывают, что психические расстройства у детей сохраняются и во взрослом возрасте [8, 16]. Примечательно, что расстройства поведения, которые часто не попадают в сферу внимания детской психиатрической помощи, было значимым предиктором всех психических расстройств (включая психозы) у взрослых в когорте из Данидина (Новая Зеландия) [8]. Четырнадцатилетнее проспективное когортное исследование подростков в Австралии [5] показало важность психиатрического вмешательства в детстве как профилактики выраженной психопатологии в пожилом возрасте.

Некоторые факторы развития психопатологии напрямую характерны для школьного коллектива. Проведенный в Великобритании опрос показал, что 46% детей школьного возраста подвергались издевательствам [17]. Вероятность суицидальных мыслей и попыток самоубийства более чем вдвое выше у подростков, которые сообщают о виктимизации со стороны сверстников [18]. Давление со стороны сверстников в дальнейшем выражается в увеличении распространенности тревоги, депрессии и самоповреждений во взрослом возрасте [19]. Диссонансные отношения между учителями и учениками также являются установленным предиктором возникновения психических расстройств у детей и низкой успеваемости [20, 21]. Социологические исследования среди педагогов сообщают, что стресс, вызванный деструктивным поведением учеников, является центральным фактором профессиональной деформации, эмоционального выгорания и ухода из профессии (так называемый каскад выгорания) [22, 23].

Системы скрининга и оценки необходимости вмешательства. Многие специалисты, работающие с детьми, выступают за использование системы мультискрининга для определения потребностей в психическом здоровье в школах. Этот скрининг включает в себя три этапа:

1-й этап — назначение тестирования для указанной группы;

2-й этап — обработка и интерпретация полученных данных специалистами по психическому здоровью с целью определить, какие учащиеся требуют помощи;

3-й этап — собеседования с нуждающимися в помощи учениками и организация этой помощи [24].

Оценка может включать компоненты, которые соответствуют различным типам вмешательств. Например, сотрудники могут заполнить шкалу школьного климата (измеряет восприятие учениками или учителями того, как окружающая среда в различных классах и школах влияет на образование), чтобы провести общешкольные мероприятия, или использовать скрининг детей с риском самоубийства [25].

Школы используют различные методы для выявления учащихся, которым нужны вмешательства: например, функциональная оценка поведения, рейтинговые оценки учителей или учащихся и систематический скрининг.

Отмечено, что скрининг создает риск как чрезмерной выявляемости детей (ложные срабатывания), так и ложноотрицательных результатов [26, 27]. Однако понимание этих рисков хорошо обученным персоналом и использование стандартизированных методов с осознанного согласия детей и опекунов, а также в контексте имеющихся возможностей обслуживания для тех, кто проверяет положительный результат, может обеспечить полезный механизм для школ по выявлению и поддержке учащихся с психологическими расстройствами [28].

Организация психиатрической помощи в условиях школы. Имеются существенные различия между принципами оказания медицинских и образовательных услуг. Эти различия касаются не только состава специалистов, но и механизмов финансирования, критериев доступности качества и результативности этих услуг.

Необходимость психиатрической помощи может быть недооценена: например, ребенок с депрессией будет восприниматься сверстниками и педагогами как отстающий по успеваемости, как имеющий когнитивные нарушения, плохую мотивацию и/или низкую самооценку.

Ответственность за психическое здоровье детей в школах делится между педагогами и врачами, но неодинаково в разных странах. На это влияют социокультурные различия и разные конфигурации здравоохранения и образования. Например, в США принятие «Закона об образовании для лиц с ограниченными возможностями» [29] возложило большую часть ответственности за психическое здоровье учащихся на систему образования, прежде всего в отношении детей, чье психическое здоровье приводит к отставанию в учебе. Тем не менее даже при положительном эффекте от «школьных» вмешательств (коррекционные педагоги [30] и школьные консультанты [31]) многие школы в значительной степени полагаются на специалистов-психиатров, которые административно и географически отделены от них [32, 33].

Услуги по охране психического здоровья в школах предоставляются как персоналом, так и в режиме аутсорсинга. Сотрудники школ, как правило, загружены работой, которая ограничивает для них возможность индивидуального подхода к ученикам. Например, школьные психологи в США часто проводят большую часть своего времени, выполняя обычное психологическое тестирование и оценку работы учеников, не применяя свои широкие навыки консультирования и вмешательства. Во многих странах сотрудники работают в основном со школьниками, испытывающими трудности в образовании, которые вызваны эмоциональными и поведенческими проблемами, и не имеют необходи-

мой квалификации по работе с психиатрическими отклонениями. Привлеченные специалисты по психическому здоровью в школах имеют разные специальности: социальные работники, специалисты по трудотерапии, психологи и психиатры [34]. Распространены три типовые модели интеграции:

- внешние специалисты заключают договоры о работе в школе;

- школа сотрудничает с психиатрической клиникой;

- в школе есть собственный медицинский центр, который оказывает психиатрическую помощь.

Признается успешным использование телемедицины в силу повсеместного дефицита детских психиатров [35], а также все больше внимания уделяется экономичным вариантам, таким как дополнительное обучение педагогов и школьных медсестер [36].

Хотя проводимые учителями мероприятия по укреплению психического здоровья и профилактике оказывают существенное влияние на психо-социализацию и успеваемость учащихся, признается их меньшая эффективность по сравнению с психиатрической помощью [37, 38]. Модели, которые интегрируют укрепление психического здоровья в естественный контекст обучения и включают в себя коучинг, чтобы повысить уверенность учителя в своих собственных способностях, требуют дальнейшего развития и оценки.

В США используется эмпирически выработанный многоуровневый подход [39, 40], включающий универсальные вмешательства для всех учащихся (universal approach), выборочные меры по оказанию помощи отобранным ученикам, которые сталкиваются с особыми рисками (selective approach), а также лечебные мероприятия для детей с наибольшими потребностями (indicative approach).

Предоставление психиатрических услуг в школах включает в себя укрепление психического здоровья, профилактику и лечение. Конечная цель состоит в том, чтобы способствовать благополучию учащихся, предотвращать развитие или обострение проблем психического здоровья и повышать эффективность образования — в системе [41, 42].

Профилактика психологических проблем у школьников. Всеобщее продвижение программ по охране психического здоровья часто фокусируется на таких аспектах, как социальные и эмоциональные навыки, позитивное поведение, социальная интеграция, эффективное решение проблем и позитивное взаимодействие с обществом [43–45]. Сравнительный метаанализ [46] подтвердил преимущества укрепления психического здоровья: в школах с программами социального эмоционального обучения в среднем по стандартным тестам наблюдалось увеличение успеваемости на 11–17% [47].

В ходе проведения общешкольных и классных мероприятий универсальные программы поддержки психического здоровья часто осуществляются педагогами [36], в особенности в начальной и средней школе [48]. Примером является программа

MindMatters, проводимая в конце 1990-х гг. в школах Австралии со значительными государственными инвестициями в обучение педагогов [49, 50]. Она включала социальные и эмоциональные учебные программы, развитие у учащихся навыков понимания себя и управления эмоциями, эффективного общения и управления стрессом.

Все большую поддержку получают вмешательства по управлению поведением с помощью общешкольных или классных мероприятий. В США отмечается успешность в долгосрочной перспективе таких программ, как «Я могу решить проблему (I Can Problem Solve)» [51] и «Игра хорошего поведения (Good Behavior Game)» [52]. Очень эффективной признана программа поддержки положительного поведения «Positive Behavior Interventions and Supports (PBIS)», обучающая, как определять, обучать и поощрять позитивное поведение [53, 54].

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РАЗВИТИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ У УЧАЩИХСЯ: ТРЕХУРОВНЕВЫЙ ПОДХОД

Школы являются оптимальной средой для организации профилактических мероприятий среди детей, поэтому упомянутый ранее трехуровневый подход стал общепринятой моделью для вмешательств, направленных на предотвращение развития психиатрических проблем у учащихся. Три компонента представлены разными типами вмешательств:

- универсальные вмешательства нацелены на всю школу или класс;

- выборочные вмешательства нацелены на подгруппы, чей риск развития психического расстройства значительно выше среднего;

- терапевтические (индивидуальные) вмешательства нацелены на молодых людей, уже проявляющих клинические симптомы [5]; они предусматриваются для эмоционального расстройства [55], тревожных расстройств [56], депрессий [57] и симптомов посттравматического стресса [58], а также при злоупотреблении психоактивными веществами [59, 60].

Исследования показывают, что оптимальным является лечение в школьных условиях, в том числе с применением групповых моделей [61].

Универсальные вмешательства. Такие подходы характеризуются рядом преимуществ: они наименее навязчивы, малозатратны и имеют наибольшие шансы на принятие в школьной среде [62]. Кроме того, эти вмешательства проще выполнимы и предоставляют потенциальную выгоду всем ученикам, а не изолированной группе [63].

Универсальные подходы были разработаны и оценены для широкого спектра проблем, включая девиантное поведение, а также тревожно-депрессивные расстройства [64]. Они были опробованы у детей разных возрастных групп, с различными методами лечения, такими как когнитивно-поведенческая терапия (cognitive behavioural therapy, CBT) и методы снижения стресса. Было проведено несколько систематических обзоров вмешательств на основе CBT в школах [65, 66] с основным упором на предотвра-

щение тревожных расстройств и депрессии [57]. В систематическом обзоре тревожных расстройств [56] исследователи оценили 12 рандомизированных контролируемых испытаний и зафиксировали, что универсальные программы имели наибольший эффект.

Вместе с тем влияние этих программ на профилактику депрессии признается незначительным. Рандомизированные контролируемые исследования [57, 67] показали, что универсальные вмешательства были менее эффективны, чем выборочные и индивидуальные программы. В одном из крупнейших исследований универсальных вмешательств для профилактики депрессии Beyondblue [68] было установлено, что курс из 30 занятий, проводимых учителями, не снижал уровень депрессии у подростков.

Другим широко используемым вмешательством в начальных школах является продвижение стратегий альтернативного мышления [69], в частности программа FRIENDS for Life из десяти уроков [38, 62].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что дети с низким риском возникновения проблем с психическим здоровьем могут получить больше пользы от универсальных вмешательств, чем дети с более высоким риском [38, 70]. К примеру, Resourceful Adolescent Programme — еще одно универсальное вмешательство, направленное на развитие у подростков навыков самооценки, разрешения конфликтов и управления стрессом и подтвердившее эффективность в отношении подростковой депрессии [71].

Выборочные подходы. В школах зарекомендовали себя мероприятия по устранению конкретных факторов риска, в частности меры по предотвращению употребления психоактивных веществ у подростков с высоким риском развития психопатологии [59]. Подобные мероприятия способствуют повышению осведомленности школьного персонала о поведенческих особенностях детей и подростков, свидетельствующих об употреблении психоактивных препаратов или риске развития зависимости.

Профилактические программы часто проводятся в классных комнатах или в небольших группах школьников с высоким риском агрессивного поведения, злоупотребления наркотиками и правонарушений (например, в рамках Программы Coping Power Program) [72]. Появляется также база данных о положительном эффекте работы с конкретными группами населения (к примеру, как молодежь из районов с низким уровнем дохода и беженцы) [73, 74].

Данные о выборочных программах по профилактике и раннему вмешательству в школе свидетельствуют об их достоверной эффективности в отношении специфических поведенческих трудностей для учащихся со стрессовой нагрузкой в качестве фактора риска (например, развод родителей) и для учащихся с тревожными или депрессивными расстройствами [56, 57, 75].

Терапевтические (индивидуальные) вмешательства. Во многих исследованиях положительно оцениваются школьные программы по лечению тревоги или депрессии, преднамеренного самоповреж-

дения и посттравматического стрессового расстройства [57, 58, 76, 77]. Данные программы обычно показывают лучшие результаты и более выраженное уменьшение симптомов депрессии, чем универсальные или выборочные [57]. Было проведено несколько научно обоснованных исследований по предотвращению суицидов [78]. Успешные вмешательства для лечения посттравматического стрессового расстройства включали 10 сеансов когнитивно-бихевиоральной терапии в школах для учащихся, переживших стрессовую ситуацию в анамнезе [58].

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММ СОХРАНЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ В ШКОЛАХ

Исследования в отношении школьных вмешательств имеют ограничения, включающие малый объем выборок, широкие различия в полученных данных и трудности в обобщении из-за факторов, уникальных для конкретных школьных условий. Кроме того, указывается, что достоверность этих методов лечения недостаточна [79], вмешательство должны быть проверены в реальных условиях с промежуточным контролем [80]. Многие из этих вопросов были освещены в систематическом обзоре успешных школьных психосоциальных вмешательств для учеников с СДВГ [81]. Еще одним недостатком признается отсутствие исследований экономической эффективности различных вмешательств [82]. Взаимодействие между родителями, детьми и учителями по вопросам психического здоровья и благополучия детей и подростков в систематических исследованиях оценивается как низкое [83]. Кроме того, не все вмешательства, проводимые в школах, дали положительные результаты, поэтому следует признать и контролировать возможность неблагоприятных последствий психолого-психиатрических мероприятий [84].

Общим препятствием для реализации основанных на фактических данных вмешательств в школах является слабая вовлеченность всех уровней школьных работников — учителей, консультантов и вспомогательного персонала [63, 85]. Существуют дополнительные барьеры для отдельных лиц (стигматизация, состояние психического здоровья), сообществ (географическое и социальное положение) и систем (финансирование, время ожидания, наличие обученного персонала) [86].

Индивидуальную работу с детьми в школах могут затруднять сложные этические соображения в части получения информированного согласия [87, 88], особенно когда ребенок может обратиться к школьной медсестре или консультанту без ведома или согласия родителей.

Важно развивать научный подход к сохранению психического здоровья в школах [89–91] во избежание низкой устойчивости результатов в силу недостаточной специфичности и неполноты охвата целевой группы [92–94]. Есть обоснованные мнения, что плохо подготовленные вмешательства часто имеют низкую эффективность [95, 96].

Проводимые исследования все больше фокусируются на универсальных или выборочных стратегиях (например, продвижение стратегий альтернативного мышления [97] и самоконтроль [98]) и показывают, что успешность мероприятий позволяет учителям устанавливать позитивные поведенческие нормы, что в свою очередь усиливает взаимодействие учителя и ученика [99–101].

Обучение учителей и применение методик обратной связи существенно оптимизируют совместную реализацию универсальных и выборочных вмешательств [102–106].

BRIDGE — комплексное исследование, в котором сочетались универсальные и целенаправленные вмешательства в городских школах США [107]. Применяемые стратегии были протестированы в 36 городских классах средней школы [100, 108–110]. Это исследование показало улучшение взаимоотношений между учителями и учениками, повышение самооценки учащихся и снижение виктимизации в комплексе с улучшением успеваемости [111, 112].

Важная задача для исследований — поиск мероприятий, которые легко организовать и интегрировать в обычное школьное расписание, особенно при возможности реализации за счет ресурсов школ [33, 102, 107].

Интегративные подходы к психическому здоровью в школах могут использовать теоретические модели менеджмента, например EPIS (разведка, подготовка, внедрение, устойчивость) [113, 114].

Совершенствование качества специализированной помощи в школе является многообещающим фактором охраны психического здоровья. Например, E. Nadeem с соавт. [115] определили 14 факторов улучшения качества такой помощи, включая личные занятия, телефонные консультации, повышение качества обучения сотрудников.

Представляются крайне важными межведомственная кооперация, использование социальных сетей [116, 117] и метаанализ данных схожих исследований [118]. Заявляется, что для достижения положительного влияния на психическое здоровье детей необходимо разработать систему встроенных во вмешательства оценок с целью мониторинга выбранных программ [91, 86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Услуги по охране психического здоровья, встроенные в систему образования, как за рубежом, так и в России синергично способствуют укреплению психического здоровья и повышению уровня образования. Однако в настоящее время признается, что образовательная система и система оказания психиатрической помощи являются структурно, административно и законодательно разобщенными [119]. Дефицит ресурсного обеспечения не позволяет школам и органам образования проводить полноценные мероприятия по обеспечению психического здоровья детей и подростков. Вопрос «совместной ответственности» за психическое здоровье школьников

является во всем мире предметом обсуждения [120].

Очевидно также, что имеет место дефицит знаний как у учителей в сфере охраны психического здоровья, так и у психологов и психотерапевтов — в сфере школьной специфики [121]. Разрабатываются практические руководства для развития навыков взаимного консультирования [122, 123]. При этом обучение учителей навыкам укрепления психического здоровья может не только помочь в идентификации и коррекции детей, которые в этом нуждаются, но и снизить уровень собственного стресса [39, 86]. Учитывая постоянный рост затрат на консультации психиатров для детей школьного возраста, перемещение вмешательств по охране психического здоровья может принести экономический эффект [124–126].

Будущие исследования должны быть сосредоточены на внедрении и поддержании интегрированных вмешательств с привлечением междисциплинарных команд специалистов как на уровне класса либо школы, так и на индивидуальном уровне.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Безруких М. М. Здоровье школьников, проблемы, пути решения. *Сибирский педагогический журнал* 2012; 9: 1116. Bezrukikh M. M. Schoolchildren health, problems, solutions. *Sibirskiy pedagogicheskiy zhurnal* 2012; 9: 1116.
2. Fazel M., Patel V., Thomas S., Tol W. Mental health interventions in schools in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 388–398, [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(14\)70357-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(14)70357-8).
3. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N. D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med* 2013; 10(6): 565–576, <https://doi.org/10.2217/pme.13.57>.
4. Gefenas E., Cekanauskaite A., Tuzaitė E., Dranseika V., Characiejus D. Does the "new philosophy" in preventive, preventive and personalised medicine require new ethics? *EPMA J* 2011; 2(141): 141–147, <https://doi.org/10.1007/s13167-011-0078-x>.
5. Costello E. J., Egger H., Angold A. 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 972–986, <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000172552.41596.6f>.
6. Riglin L., Frederickson N., Shelton K. H., Rice F. A longitudinal study of psychological functioning and academic attainment at the transition to secondary school. *J Adolesc* 2013; 36: 507–517, <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2013.03.002>.
7. Ricardo-Ramírez C., Álvarez-Gómez M., Rodríguez-Gázquez Mde L. Sociodemographic characteristics and mental disorders in children and adolescents. *Rev Colomb Psiquiatr* 2015; 44(2): 115–120, <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.01.002>.
8. Kim-Cohen J., Caspi A., Moffitt T. E., Harrington H., Milne B. J., Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 709–717, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.709>.
9. Collishaw S. Annual research review: secular trends in child and adolescent mental health. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56(3): 370–393, <https://doi.org/10.1111/jcpp.12372>.
10. Whear R., Marlow R., Boddy K., Ukoumunne O. C., Parker C.,

Ford T., Thompson-Coon J., Stein K. Psychiatric disorder or impairing psychology in children who have been excluded from school: a systematic review. *School Psych Int* 2014; 35: 530–543, <https://doi.org/10.1177/0143034313517451>.

11. Mental health and wellbeing in children and adolescents. *Lancet* 2014; 383: 1183, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60587-0).

12. Goodman A., Goodman R. Population mean scores predict child mental disorder rates: validating SDQ prevalence estimators in Britain. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 100–108, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02278.x>.

13. Patton G. C., Coffey C., Romaniuk H., Mackinnon A., Carlin J. B., Degenhardt L., Olsson C. A., Moran P. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. *Lancet* 2014; 383: 1404–1411, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62116-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62116-9).

14. Copeland W. E., Angold A., Shanahan L., Costello E. J. Longitudinal patterns of anxiety from childhood to adulthood: the Great Smoky Mountains Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 21–33, <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.09.017>.

15. Pawliczek W., Kaźmierczak-Mytkowska A., Srebnicki T., Wolańczyk T. The prevalence of mental disorders among children and youth staying in residential institutions, children's homes — a review of epidemiological studies. *Psychiatr Pol* 2018; 52(2): 345–353, <https://doi.org/10.12740/pp/75738>.

16. Kessler R. C., Avenevoli S., Costello E. J., Georgiades K., Green J. G., Gruber M. J., He J. P., Koretz D., McLaughlin K. A., Petukhova M., Sampson N. A., Zaslavsky A. M., Merikangas K. R. Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(4): 372–380, <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.160>.

17. HM Government. Department for Children, Schools, and Families. *Working together to safeguard children: a guide to inter-agency working to safeguard and promote the welfare of children*. Nottingham, UK; 2015.

18. Van Geel M., Vedder P., Tanilon J. Relationship between peer victimization, cyberbullying, and suicide in children and adolescents: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 435–442, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4143>.

19. Meltzer H., Vostanis P., Ford T., Bebbington P., Dennis M. S. Victims of bullying in childhood and suicide attempts in adulthood. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 498–503, <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.11.006>.

20. Lang I. A., Marlow R., Goodman R., Meltzer H., Ford T. Influence of problematic child-teacher relationships on future psychiatric disorder: population survey with 3-year follow-up. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 336–341, <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.120741>.

21. Abry T., Rimm-Kaufman S. E., Curby T. W. Are all program elements created equal? Relations between specific social and emotional learning components and teacher-student classroom interaction quality. *Prev Sci* 2017; 18(2): 193–203, <https://doi.org/10.1007/s11121-016-0743-3>.

22. Bernotaite L., Malinauskiene V. Workplace bullying and mental health among teachers in relation to psychosocial job characteristics and burnout. *Int J Occup Med Environ Health* 2017; 30(4): 629–640, <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.00943>.

23. Jennings P. A., Frank J. L., Snowberg K. E., Coccia M. A., Greenberg M. T. Improving classroom learning environments by Cultivating Awareness and Resilience in Education (CARE): results of a randomized controlled trial. *Sch Psychol Q* 2013; 28: 374–390, <https://doi.org/10.1037/spq0000035>.

24. Walker H., Small J., Sevenson H., Seeley J., Feil E. *Multiple-gating approaches in universal screening within school and community settings*. In: Kettler R. J., Glover T. A., Albers C. A., Feeney-Kettler K. A. (editors). Universal screening in educational settings: evidence-based decision making for schools. American Psychological Association; Washington; 2013; p. 47–75, <https://doi.org/10.1037/14316-003>.

25. Labouliere C. D., Kleinman M., Gould M. S. When self-reliance is not safe: associations between reduced help-seeking and subsequent mental health symptoms in suicidal adolescents. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(4): 3741–3755, <https://doi.org/10.3390/ijerph120403741>.

26. Borg A. M., Salmelin R., Kaukonen P., Joukamaa M., Tamminen T. Feasibility of the Strengths and Difficulties Questionnaire in assessing children's mental health in primary care: Finnish parents', teachers' and public health nurses' experiences with the SDQ. *J Child Adolesc Ment Health* 2014; 26(3): 229–238, <https://doi.org/10.2989/17280583.2014.923432>.

27. Laido Z., Voracek M., Till B., Pietschnig J., Eisenwort B., Dervic K., Sonneck G., Niederkrotenthaler T. Epidemiology of suicide among children and adolescents in Austria, 2001–2014. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129(3–4): 121–128, <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1092-8>.

28. Burns J. R., Rapee R. M. Screening for mental health risk in high schools: the development of the Youth RADAR. *Psychol Assess* 2016; 28(10): 1220–1231, <https://doi.org/10.1037/pas0000237>.

29. *US Department of Education Individuals with Disabilities Education Improvement Act (IDEA)*. URL: <http://idea.ed.gov/>.

30. Franklin C. G. S., Kim J. S., Ryan T. N., Kelly M. S., Montgomery K. L. Teacher involvement in school mental health interventions: a systematic review. *Child Youth Serv Rev* 2012; 34: 973–982, <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2012.01.027>.

31. Pearce P., Sewell R., Cooper M., Osman S., Fugard A. J. B., Pybis J. Effectiveness of school-based humanistic counselling for psychological distress in young people: Pilot randomized controlled trial with follow-up in an ethnically diverse sample. *Psychol Psychother* 2017; 90(2): 138–155, <https://doi.org/10.1111/papt.12102>.

32. Perou R., Bitsko R. H., Blumberg S. J., Pastor P., Ghandour R. M., Gfroerer J. C., Hedden S. L., Crosby A. E., Visser S. N., Schieve L. A., Parks S. E., Hall J. E., Brody D., Simile C. M., Thompson W. W., Baio J., Avenevoli S., Kogan M. D., Huang L. N. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mental health surveillance among children—United States, 2005–2011. *MMWR Suppl.* 2013 17; 62(2): 1–35.

33. Atkins M. S., Frazier S. L. Expanding the toolkit or changing the paradigm: are we ready for a public health approach to mental health? *Perspect Psychol Sci.* 2011; 6: 483–87, <https://doi.org/10.1177/1745691611416996>.

34. Allen-Meares P., Montgomery K. L., Kim J. S. School-based social work interventions: a cross-national systematic review. *Social Work (United States)* 2013; 58: 253–62, <https://doi.org/10.1093/sw/swt022>.

35. Grady B. J., Lever N., Cunningham D., Stephan S. Telepsychiatry and school mental health. *Child Adolesc Psychiatr Clin.* 2011; 20: 81–94, <https://doi.org/10.1016/j.chc.2010.09.004>.

36. Kaess M., Brunner R., Parzer P., Carli V., Apter A., Balazs J. A., Bobes J., Coman H. G., Cosman D., Cotter P., Durkee T., Farkas L., Feldman D., Haring C., Iosue M., Kahn J. P., Keeley H., Podlogar T., Postuvan V., Resch F., Sáiz P. A., Sisask M., Tubiana A., Värnik P., Sarchiapone M., Hoven C. W., Wasserman D. Risk-behaviour screening for identifying adolescents with mental health problems in Europe. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23(7): 611–20, <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0490-y>.

37. Kellam S. G., Mackenzie A. C., Brown C. H. The good behavior

game and the future of prevention and treatment. *Addict Sci Clin Pract.* 2011; 6: 73–84, <https://doi.org/10.1007/s11121-012-0296-z>

38. Stallard P., Skryabina E., Taylor G. Classroom-based cognitive behaviour therapy (FRIENDS): a cluster randomised controlled trial to Prevent Anxiety in Children through Education in Schools (PACES) *Lancet Psychiatry.* 2014; 1: 185–92, [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(14\)70244-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(14)70244-5)

39. National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on the Prevention of Mental Disorders and Substance Abuse Among Children, Youth, and Young Adults: research advances and promising interventions. *Journal of Child and Family Studies* 2009; 19(5), 675–676. doi:10.1007/s10826-009-9341-3

40. *Mental, neurological, and substance use disorders: disease control priorities.* Patel V., Chisholm D., Dua T. (editors). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank; 2016, https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0426-7_bm.

41. Barret S., Eber L., Weist M. *Advancing education effectiveness: interconnecting school mental health and school-wide positive behavior support.* Barret S., Eber L., Weist M. (editors). University of Oregon, Eugene; 2013.

42. Lean D., Colucci V. *School-based mental health: a framework for intervention.* Rowman & Littlefield Education; Plymouth, UK; 2013.

43. Weare K., Nind M.. Mental health promotion and problem prevention in schools: what does the evidence say? *Health Promot Int.* 2011; 26(1): i29–69, <https://doi.org/10.1093/heapro/dar075>

44. Sklad M., Diekstra R., Ritter M. D., Ben J., Gravesteyn C. Effectiveness of school-based universal social, emotional, and behavioral programs: do they enhance students' development in the area of skill, behavior, and adjustment? *Psychol Schls.* 2012; 49: 892–909, <https://doi.org/10.1002/pits.21641>

45. Painter K., Phelan J. C., DuPont-Reyes M.J., Barkin K. F., Vilatoro A. P., Link B. G. Evaluation of Antistigma Interventions With Sixth-Grade Students: A School-Based Field Experiment. *Psychiatr Serv.* 2017; 68(4): 345–352, <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201600052>

46. Payton J., Weissberg R., Durlak J. A., Dymnicki A. B., Taylor R. D., Schellinger K. B., Pachan M. *The positive impact of social and emotional learning for kindergarten to eighth-grade students: findings from three scientific reviews.* Collaborative for Academic, Social, and Emotional Learning; Chicago; 2008. URL: <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED505370.pdf>.

47. Durlak J. A., Weissberg R. P., Dymnicki A. B., Taylor R. D., Schellinger K. B. The impact of enhancing students' social and emotional learning: a meta-analysis of school-based universal interventions. *Child Dev.* 2011; 82: 405–32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01564.x>

48. Cheyne G., Schlosser A., Nash P., Glover L. Targeted group-based interventions in schools to promote emotional well-being: a systematic review. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2014; 19: 412–38, <https://doi.org/10.1177/1359104513489565>

49. Rowling L. School mental health promotion: MindMatters as an example of mental health reform. *Health Promot J Austr.* 2007; 18: 229–35, <https://doi.org/10.1071/he07229>.

50. Langford R., Bonell C. P., Jones H. E., Poulou T., Murphy S. M., Waters E., Komro K. A., Gibbs L. F., Magnus D., Campbell R. The WHO Health Promoting School framework for improving the health and well-being of students and their academic achievement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; Apr 16 (4), <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008958.pub2>.

51. Shure M. B. I can problem solve (ICPS): an interpersonal cognitive problem solving program for children. *Residential Treatment*

for Children & Youth 2001; 18(3): 3–14, http://dx.doi.org/10.1300/j007v18n03_02.

52. McIntosh K., Mercer S. H., Nese R. N., Ghemraoui A. Identifying and Predicting Distinct Patterns of Implementation in a School-Wide Behavior Support Framework. *Prev Sci.* 2016; 17(8):992–1001, <https://doi.org/10.1007/s11121-016-0700-1>

53. Kamps D. School-wide positive behavioural intervention and support programme reduces behaviour problems in elementary school children. *Evid Based Ment Health.* 2013; 16(2):49, <https://doi.org/10.1136/eb-2012-101174>

54. Flannery K. B., Fenning P., Kato M. M., McIntosh K. Effects of school-wide positive behavioral interventions and supports and fidelity of implementation on problem behavior in high schools. *Sch Psychol Q.* 2014; 29(2): 111–124, <https://doi.org/10.1037/spq0000039>

55. Reddy L. A., Richardson L. School-based prevention and intervention programs for children with emotional disturbance. *Educ Treat Child* 2006; 29: 379–404.

56. Birrell L., Newton N. C., Slade T., Chapman C., Mewton L., McBride N., Hides L., Chatterton M. L., Allsop S., Healy A., Mather M., Quinn C., Mihalopoulos C., Teesson M. Evaluating the Long-Term Effectiveness of School-Based Depression, Anxiety, and Substance Use Prevention Into Young Adulthood: Protocol for the Climate School Combined Study. *JMIR Res Protoc.* 2018; 7(11): e11372, <https://doi.org/10.2196/11372>.

57. Paula C. S., Mari J. J., Bordin I. A. S., Miguel E. C., Fortes I., Barroso N., Rohde L. A., Coutinho E. S. F. Early vulnerabilities for psychiatric disorders in elementary schoolchildren from four Brazilian regions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018; 53(5): 477–486, <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1503-4>

58. Stein B., Jaycox L., Kataoka S., Wong M., Tu W., Elliott M. N., Fink A. Mental health intervention for schoolchildren exposed to violence. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 603–11, <https://doi.org/10.1001/jama.290.5.603>

59. Conrod P. J., Castellanos-Ryan N., Mackie C. Long-term effects of a personality-targeted intervention to reduce alcohol use in adolescents. *J Consult Clin Psychol.* 2011; 79: 296–306, <https://doi.org/10.1037/a0022997>

60. Faggiano F., Minozzi S., Versino E., Buscemi D. Universal school-based prevention for illicit drug use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12): CD003020, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003020.pub3>

61. McMillan J. M., Jarvis J. M. Mental health and students with disabilities: a review of literature. *Aust J Guid Couns.* 2013; 23: 236–51, <https://doi.org/10.1017/jgc.2013.14>

62. Kidger J., Evans R., Tilling K., Hollingworth W., Campbell R., Ford T., Murphy S., Araya R., Morris R., Kadir B., Moure Fernandez A., Bell S., Harding S., Brockman R., Grey J., Gunnell D. Protocol for a cluster randomised controlled trial of an intervention to improve the mental health support and training available to secondary school teachers — the WISE (Wellbeing in Secondary Education) study. *BMC Public Health* 2016 18; 16(1): 1089, <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3756-8>

63. Manassis K. Anxiety prevention in schools. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 164–65, [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(14\)70285-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(14)70285-8)

64. Johnson M. H., George P., Armstrong M. I., Lyman D. R., Dougherty R. H., Daniels A. S., Delphin-Rittmon M. E. Behavioral management for children and adolescents: assessing the evidence. *Psychiatr Serv.* 2014; 65: 580–90, <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300253>

65. Luxford S., Hadwin J. A., Kovshoff H. Evaluating the Effectiveness of a School-Based Cognitive Behavioural Therapy Intervention for

Anxiety in Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(12): 3896–3908, <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2857-7>

66. Miller L.D., Shumka E., Baker H. Special applications: a review of cognitive behavioral mental health interventions for children in clinical and school-based settings. In: Lee S.A., Edget D.M. (editors). *Cognitive behavioral therapy: applications, methods and outcomes.* Nova Science Publishers, Inc; New York, USA; 2012; p. 1–36.

67. Clarke C., Hill V., Charman T. School based cognitive behavioural therapy targeting anxiety in children with autistic spectrum disorder: a quasi-experimental randomised controlled trial incorporating a mixed methods approach. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(12): 3883–3895, <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2801-x>

68. Zetterström Dahlqvist H., Landstedt E., Almqvist Y.B., Gillander Gådin K.A non-randomised pragmatic trial of a school-based group cognitive-behavioural programme for preventing depression in girls. *Int J Circumpolar Health* 2017; 76(1): 1396146, <https://doi.org/10.1080/22423982.2017.1396146>

69. Paulus F.W., Ohmann S., Popow C. Practitioner Review: School-based interventions in child mental health. *J Child Psychol Psychiatry* 2016; 57(12): 1337–1359, <https://doi.org/10.1111/jcpp.12584>

70. Merry S.N., Hetrick S., Cox G., Brudevold-Iversen T., Bir J., McDowell H. Cochrane review: psychological and educational interventions for preventing depression in children and adolescents. *Evid Based Child Health* 2012; 7: 1409–685, <https://doi.org/10.1002/ebch.1867>

71. Stallard P., Buck R. Preventing depression and promoting resilience: feasibility study of a school-based cognitive-behavioural intervention. *Br J Psychiatry Suppl.* 2013; 54: s18–23, <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.119172>

72. Zetterström Dahlqvist H., Landstedt E., Gillander Gådin K. What students do schools allocate to a cognitive-behavioural intervention? Characteristics of adolescent participants in Northern Sweden. *Int J Circumpolar Health* 2015; 74(1): 29805, <https://doi.org/10.3402/ijch.v74.29805>

73. Farahmand F.K., Grant K.E., Polo A.J., Duffy S.N. School-based mental health and behavioral programs for low-income, urban youth: a systematic and meta-analytic review. *Clin Psychol: Sci Pract.* 2011; 18: 372–90, <https://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2011.01265.x>

74. Tyrer R., Fazel M. School and community-based interventions for refugee and asylum seeking children: a systematic review. *PLoS One* 2014; 2: e89359, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089359>

75. Cairns K.E., Yap M.B., Pilkington P.D., Jorm A.F. Risk and protective factors for depression that adolescents can modify: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2014; 169: 61–75, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.006>

76. Katz C., Bolton S.L., Katz L.Y., Isaak C., Tilston-Jones T., Sareen J. A systematic review of school-based suicide prevention programs. *Depress Anxiety* 2013; 30: 1030–45, <https://doi.org/10.1002/da.22114>

77. De Silva S., Parker A., Purcell R., Callahan P., Liu P., Hetrick S. Mapping the evidence of prevention and intervention studies for suicidal and self-harming behaviors in young people. *Crisis* 2013; 34: 223–32, <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000190>

78. Martin F., Oliver T. Behavioral activation for children and adolescents: a systematic review of progress and promise. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 28(4): 427–41, <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1126-z>

79. Schoenwald S.K., Garland A.F. A review of treatment adherence measurement methods. *Psychol Assess* 2013; 25: 146–56, <https://doi.org/10.1037/a0029715>

80. Neil A.L., Christensen H. Australian school-based prevention and early intervention programs for anxiety and depression: a systematic review. *Med J Aust.* 2007; 186: 305–08, <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2007.tb00906.x>

81. Richardson M., Moore D., Gweman-Jones R., Thompson-Coon J., Ukoumunne O., Rogers M. Non pharmacological interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) delivered in school settings: systematic reviews of quantitative and qualitative research. *Health Technology Assessment* 2015; 19(45): 1–470, <http://dx.doi.org/10.3310/hta19450>.

82. Bywater T., Sharples J. Effective evidence-based interventions for emotional well-being: lessons for policy and practice. *Res Pap Educ.* 2012; 27: 389–408, <https://doi.org/10.1080/02671522.2012.690242>.

83. Collishaw S., Goodman R., Ford T., Rabe-Hesketh S., Pickles A. How far are associations between child, family and community factors and child psychopathology informant-specific and informant-general? *J Child Psychol Psychiatry.* 2009; 50: 571–80, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.02026.x>

84. Stallard P., Sayal K., Phillips R. Classroom based cognitive behavioural therapy in reducing symptoms of depression in high risk adolescents: pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2012; 345: e6058, <https://doi.org/10.1136/bmj.e6058>

85. Catalano R.F., Fagan A.A., Gavin L.E. Worldwide application of prevention science in adolescent health. *Lancet.* 2012; 379: 1653–64, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60238-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60238-4)

86. Schwan V., Rodger S. Children first: it's time to change! Mental health promotion, prevention and treatment informed by public health, and resiliency approaches. *Can J School Psychology.* 2013; 28: 136–66, <https://doi.org/10.1177/0829573513475773>

87. O'Connor C.A., Dyson J., Cowdell F., Watson R. Do universal school-based mental health promotion programmes improve the mental health and emotional wellbeing of young people? A literature review. *J Clin Nurs.* 2018 Feb; 27(3–4): e412–e426, <https://doi.org/10.1111/jocn.14078>.

88. Devries K.M., Child J.C., Elbourne D., Naker D., Heise L. «I never expected that it would happen, coming to ask me such questions»: Ethical aspects of asking children about violence in resource poor settings. *Trials.* 2015 Nov 11; 16:516, <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1004-7>

89. Blase K., Fixsen D. *Core Intervention Components: Identifying and operationalizing what makes programs work.* US Department of Health and Human Services; Washington DC: 2013.

90. Werner-Seidler A., Perry Y., Calear A.L., Newby J.M., Christensen H. School-based depression and anxiety prevention programs for young people: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2017 Feb; 51:30–47, <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.10.005>.

91. Sugai G., Stephan S. *Considerations for a school mental health implementation framework.* OSEP Technical Assistance Center on Positive Behavioral Interventions and Supports; University of Oregon, Eugene: 2013.

92. Fernando L.M.N., Sim W.H., Jorm A.F., Rapee R., Lawrence K.A., Yap MBH. Parenting Resilient Kids (PaRK), an online parenting program to prevent anxiety and depression problems in primary school-aged children: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018; 19(1): 236, <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2605-8>.

93. Wiltsey Stirman S., Kimberly J., Cook N., Calloway A., Castro F., Charns M. The sustainability of new programs and innovations: a review of the empirical literature and recommendations for future research. *Implement Sci.* 2012; 7: 17, <https://doi.org/10.1186/1748-5908-7-17>

94. Lendrum A., Humphrey N., Wigelsworth M. Social and emo-

tional aspects of learning (SEAL) for secondary schools: implementation difficulties and their implications for school-based mental health promotion. *Child Adolesc Ment Health* 2013; 18: 158–64, <https://doi.org/10.1111/camh.12006>

95. Kalibala S., Woelk G. B., Gloyd S., Jani N., Kay L., Sarna A., Okal J., Ndwiaga C., Haberland N., Sinai I. Experiences in implementation and publication of operations research interventions: gaps and a way forward. *J Int AIDS Soc.* 2016; 19(5 Suppl 4): 20842, <https://doi.org/10.7448/ias.19.5.20842>.

96. Orton E., Whitehead J., Mhizha-Murira J., Clarkson M., Watson M. C., Mulvaney C. A., Staniforth J. U., Bhuchar M., Kendrick D. School-based education programmes for the prevention of unintentional injuries in children and young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 27: 12 CD010246, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010246.pub2>.

97. Bermejo-Martins E., López-Dicastillo O., Mujika A. An exploratory trial of a health education programme to promote healthy lifestyles through social and emotional competence in young children: Study protocol. *J Adv Nurs.* 2018; 74(1): 211–222, <https://doi.org/10.1111/jan.13402>

98. Mooney P., Ryan J. B., Uhing B. M., Reid R., Epstein M. H. A review of self-management interventions targeting academic outcomes for students with emotional and behavioral disorders. *J Behav Education* 2005; 14: 203–21, <https://doi.org/10.1007/s10864-005-6298-1>

99. Griggs M. S., Rimm-Kaufman S. E., Merritt E. G., Patton C. L. The Responsive Classroom approach and fifth grade students' math and science anxiety and self-efficacy. *Sch Psychol Q.* 2013; 28(4): 360–373, <https://doi.org/10.1037/spq0000026>

100. Allen J. P., Pianta R. C., Gregory A., Mikami A. Y., Lun J. An interaction-based approach to enhancing secondary school instruction and student achievement. *Science* 2011; 333: 1034–37, <https://doi.org/10.1126/science.1207998>

101. Rivers S. E., Brackett M. A., Reyes M. R., Elbertson N. A., Salovey P. Improving the social and emotional climate of classrooms: a clustered randomized controlled trial testing the RULER approach. *Prev Sci.* 2013; 14: 77–87, <https://doi.org/10.1007/s11121-012-0305-2>

102. Becker K. D., Bradshaw C. P., Domitrovich C., Jalongo N. S. Coaching teachers to improve implementation of the good behavior game. *Adm Policy Ment Health* 2013; 40: 482–93, <https://doi.org/10.1037/e601972013-001>.

103. Reinke W., Stormont M., Webster-Stratton C., Newcomer L., Herman K. The incredible years teacher classroom management program: Using coaching to support generalization to real-world classroom settings. *Psychol Schls.* 2012; 49: 416–28, <https://doi.org/10.1002/pits.21608>.

104. Fernández-Andrés M. I., Pastor-Cerezuela G., Sanz-Cervera P., Tárraga-Mínguez R. A comparative study of sensory processing in children with and without Autism Spectrum Disorder in the home and classroom environments. *Res Dev Disabil.* 2015; 38: 202–12, <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.12.034>.

105. Mikami A. Y., Gregory A., Allen J. P., Pianta R. C., Lun J. Effects of a teacher professional development intervention on peer relationships in secondary classrooms. *School Psych Rev.* 2011; 40: 367–85.

106. Raver C. C., Jones S. M., Li-Grining C. P., Metzger M., Smallwood K., Sardin L. Improving preschool classroom processes: preliminary findings from a randomized trial implemented in Head Start settings. *Early Child Res Q.* 2008; 23(1): 10–26, <https://doi.org/10.1016/j.ecresq.2007.09.001>.

107. Cappella E., Hamre B. K., Kim H. Y. Teacher consultation and coaching within mental health practice: classroom and child effects

in urban elementary schools. *J Consult Clin Psych.* 2012; 80: 597–610, <https://doi.org/10.1037/a0027725>.

108. Hamre B. K., Pianta R. C. Can instructional and emotional support in the first-grade classroom make a difference for children at risk of school failure? *Child Dev.* 2005; 76: 949–67. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2005.00889.x>.

109. Votruba-Drzal E., Miller P. Reflections on quality and dosage of preschool and Children's development. *Monogr Soc Res Child Dev.* 2016; 81(2): 100–13, <https://doi.org/10.1111/mono.12244>.

110. Pianta R. C., Allen J. P. Building capacity for positive youth development in secondary schools: teachers and their interactions with students. *Oxford University Press* 2008; 26: 21–39. <http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195327892.003.0002>.

111. Tseng V., Seidman E. A systems framework for understanding social settings. *Am J Community Psychol.* 2007; 39: 217–28, <https://doi.org/10.1007/s10464-007-9101-8>.

112. Seidman E., Tseng V. Changing social settings: a framework for action. In: Aber M. S., Maton K. I., Seidman E. (editors). *Empowering settings and voices for social change.* Oxford University Press; New York; 2011; p. 12–37, <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195380576.003.0002>.

113. Aarons G. A., Hurlburt M., Horwitz S. M. Advancing a conceptual model of evidence-based practice implementation in public service sectors. *Adm Policy Ment Health* 2011; 38: 4–23, <https://doi.org/10.1007/s10488-010-0327-7>.

114. Pearson M., Chilton R., Woods H. B. Implementing health promotion in schools: protocol for a realist systematic review of research and experience in the United Kingdom (UK) *Syst Rev.* 2012; 1: 48, <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-48>.

115. Nadeem E., Olin S. S., Hill L. C., Hoagwood K. E., Horwitz S. M. Understanding the components of quality improvement collaboratives: a systematic literature review. *Milbank Q.* 2013; 91: 354–94, <https://doi.org/10.1111/milq.12016>.

116. Palinkas L. A., Holloway I. W., Rice E., Fuentes D., Wu Q., Chamberlain P. Social networks and implementation of evidence-based practices in public youth-serving systems: a mixed-methods study. *Implement Sci.* 2011; 6: 113–23, <https://doi.org/10.1186/1748-5908-6-113>.

117. Nembhard I. M. All teach, all learn, all improve?: The role of interorganizational learning in quality improvement collaboratives. *Health Care Manage R.* 2012; 37: 154–64, <https://doi.org/10.1097/hmr.0b013e31822af831>.

118. Eisenberg D., Hunt J., Speer N., Zivin K. Mental health service utilization among college students in the United States. *J Nerv Ment Dis.* 2011; 199(5): 301–8, <https://doi.org/10.1097/nmd.0b013e3182175123>

119. Resch F. Child and adolescent psychiatry — a panorama. *Neuropsychiatr* 2017; 31(3): 127–132, <https://doi.org/10.1007/s40211-017-0239-9>.

120. Hawkins J. D., Oesterle S., Brown E. C., Abbott R. D., Catalano R. F. Youth problem behaviors 8 years after implementing the communities that care prevention system: a community-randomized trial. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 122–29, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4009>.

121. Mian A. I., Milavić G., Skokauskas N. Child and Adolescent Psychiatry Training: A Global Perspective. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am.* 2015 Oct; 24(4): 699–714, <https://doi.org/10.1016/j.chc.2015.06.011>.

122. Müller-Luzi S., Schmid M. Success factors and stumbling blocks in the cooperation with child and adolescent psychiatry/psychotherapy from the perspective of social pedagogues. *Prax*

Kinderpsychol Kinderpsychiatr 2017; 66(8): 576–598, <https://doi.org/10.1080/0145935x.2011.553577>.

123. *Massachusetts General Hospital School psychiatry program*, 2010. URL: <http://www.schoolpsychiatry.org>.

124. Snell T., Knapp M., Healey A. Economic impact of childhood psychiatric disorder on public sector services in Britain: estimates from national survey data. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 977–85, <https://doi.org/10.1111/jcpp.12055>.

125. Gray J. A. The shift to personalised and population medicine. *Lancet* 2013; 382: 200–01, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61590-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61590-1).

126. Viner R. M., Ozer E. M., Denny S. Adolescence and the social determinants of health. *Lancet* 2012; 379: 1641–52, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60149-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60149-4).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е. Д. Божкова, к. м. н., и. о. зав. кафедрой общей и клинической психологии, зав. научной частью ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А. А. Коновалов, д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Коновалов Алексей Андреевич, email: kononov.alexey@gmail.com

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТЕХНОЛОГИЯ ФОТОТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ АСФИКСИЕЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

УДК: 615.831:616–001.8
03.01.02 — биофизика
Поступила 31.01.2020 г.

А. П. Баврина*, С. Л. Малиновская

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — оценка возможностей использования фототерапии, основанной на облучении поврежденных тканей низкоинтенсивным широкополосным светом, при асфиксии в эксперименте.

Материалы и методы. Изучены показатели спонтанной окислительной модификации белков (ОМБ) в сердечной и легочной тканях крыс, а также в сыворотке крови после экспериментальной асфиксии. Исследования проведены в группах без облучения и сразу после облучения низкоинтенсивным широкополосным красным светом. Интенсивность свободно-радикального окисления оценивали по содержанию продуктов ОМБ — алифатических альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера. Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ SPSS Statistic v. 21.

Результаты. Исследование продуктов ОМБ в тканях крыс при экспериментальной асфиксии показало статистически значимое увеличение их содержания. Последующее освещение низкоинтенсивным красным светом приводило к снижению содержания продуктов ОМБ в сердечной, легочной тканях и сыворотке крови до значений, близких к нормальным.

Заключение. Облучение низкоинтенсивным широкополосным красным светом тканей крыс после асфиксии обеспечивает восстановление содержания продуктов спонтанной ОМБ до уровней, соответствующих интактным животным. Данный факт позволяет обосновать целесообразность использования низкоинтенсивного красного света при коррекции нарушений, вызванных асфиксией.

Ключевые слова: красный свет; окислительная модификация белков; асфиксия.

PHOTOTHERAPY TECHNOLOGY FOR CORRECTION OF VIOLATIONS CAUSED BY ASPHYXIA (EXPERIMENTAL RESEARCH)

A. P. Bavrina*, S. L. Malinovskaya

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation was assessment of possibilities of phototherapy application based on exposure of damaged by asphyxia tissue to low-intensity broadband red light and to evaluate its possibilities in experiment.

Materials and Methods. There were studied the parameters of spontaneous protein oxydative modification (POM) in heart and lung tissues and in blood serum after experimental asphyxia. The studies were conducted without and in the presence of radiation with low-intensity broadband red light. The intensity of free-radical oxidation was assessed by the content of protein oxidative modification (POM) products: a neutral and basic aliphatic aldehyde- and ketone-dinitrophenylhydrazones. The statistical program SPSS was used for statistical processing of the results.

Results. The study of the products of POM in rat tissues after experimental asphyxia showed a statistically significant increase in their content in the absence of irradiation with low-intensity red light. The subsequent illumination with low-intensity red light led to a decrease in the content of POM products in the heart, lung tissues and blood serum to values close to normal.

Conclusion. Irradiation with low-intensity broadband red light after asphyxia ensures the restoration of the content of products of spontaneous POM in the tissues of rats to levels corresponding to intact animals. This fact allows us to substantiate the expediency of using low-intensity red light in the correction of violations caused by asphyxia.

Key words: red light; protein oxydative modification; asphyxia.

ВВЕДЕНИЕ

Внешняя и внутренняя гипоксия занимают ведущую патогенетическую роль при сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 2]. Одним из факторов в развития последствий гипоксии считают оксидативный стресс [3], маркеры которого в настоящий момент являются универсальными при диагностике различных заболеваний [4]. Одним из современных маркеров оксидативного стресса служат продукты окислительной модификации белков (ОМБ). На сегодняшний день накоплен многочисленный экспериментальный материал, показывающий восстанавливающее действие низкоинтенсивного красного света при развитии разных патологий [5–7], однако исследований возможностей использования данного типа излучения для коррекции нарушений, вызванных асфиксией, не существует. В связи с вышесказанным изучение возможности компенсации оксидативного стресса, вызванного асфиксией, путем облучения низкоинтенсивным красным светом представляется актуальным.

Цель исследования — оценка возможностей использования фототерапии, основанной на облучении поврежденных тканей низкоинтенсивным широкополосным светом, при асфиксии в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на беспородных белых крысах массой 180–250 г. Моделирование асфиксии выполняли с помощью мягкой конусообразной запаянной трубки, диаметр которой соответствовал диаметру трахеи крыс. Трубку вводили через ротовое отверстие и перекрывали поступление воздуха через трахею и носоглотку. Было выделено три группы животных: интактная ($n=26$) — не подвергалась ни асфиксии, ни воздействию широкополосного красного света; контрольная ($n=25$) — двухминутная асфиксия и опытная ($n=25$) — двухминутная асфиксия с последующим воздействием широкополосным красным светом.

Во время процедуры облучения животных наркотизировали и фиксировали. Для наркотизации во всех экспериментах использовали Золетил 100 (Франция). Продолжительность асфиксии определена экспериментально: было установлено, что асфиксия в течение двух минут приводит к значительным изменениям показателей ЭКГ у крыс, увеличение же длительности вызывает гибель животных [7]. Облучение области сердца и легких широкополосным красным светом интенсивностью 5 мВт/см² и длиной волны 640 нм начинали сразу после асфиксии, длительность сеанса фототерапии составляла 20 мин. Облучение выполняли через трахею с помощью полимерного световода (доза облучения составила 6 Дж/см²). Вывод животных из эксперимента осуществляли путем декапитации через час после начала эксперимента.

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с нормативами, указанными в руководстве «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011); с национальным стандартом РФ ГОСТ 33044–2014 «Принципы над-

лежащей лабораторной практики»; с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ПИМУ.

Продукты ОМБ определяли по методу L. Levine, адаптированному Е.Е. Дубининой [8]. Метод основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразонов. Согласно Е.Е. Дубининой, на длинах волн 356 и 363 нм регистрируются алифатические альдегид-динитрофенилгидразоны нейтрального характера, 370 нм — алифатические кетон-динитрофенилгидразоны нейтрального характера, 430 и 530 нм — алифатические альдегид- и кетон-динитрофенилгидразоны основного характера. Продукты ОМБ измеряют в единицах оптической плотности на грамм белка (содержание общего белка, определенного биуретовым методом).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программы SPSS Statistic v. 21. Статистическую значимость показателей в группах оценивали по критериям Стьюдента. Соответствие опытных данных нормальному распределению проверяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении экспериментов содержание продуктов ОМБ исследовалось в сердечной и легочной тканях, непосредственно страдающих от гипоксии при асфиксии, а также в сыворотке крови. В легочной ткани асфиксия вызывала значительное повышение уровней конечных продуктов ОМБ в контрольной группе, что было характерно для продуктов как нейтрального, так и основного характера (табл. 1). Для всех видов продуктов окисления (алифатических альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера) данные изменения носили статистически значимый характер. Освещение легких широкополосным красным светом с помощью световода, вводимого через трахею, вызывало статистически значимое снижение накопления конечных продуктов ОМБ в легочной ткани.

Исследование продуктов спонтанной ОМБ нейтрального и основного характера в сердечной ткани крыс показало сходную тенденцию (табл. 2). Воздействие низкоинтенсивным электромагнитным излучением на область сердца животных после асфиксии оказывало существенное влияние на восстановление показателей спонтанной ОМБ в сердечной ткани до нормальных значений. В контрольной группе животных, не получавших сеанса облучения широкополосным красным светом, наблюдалось значительное повышение содержания конечных продуктов окисления белков в сердечной мышце.

Наряду с непосредственно страдающими от гипок-

Таблица 1

Содержание продуктов окислительной модификации белков в легочной ткани крыс, ед. опт. пл./г ($M \pm \sigma$)

Длина волны, нм	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа
356	0,26 $\pm$ 0,01	0,43 $\pm$ 0,03*	0,30 $\pm$ 0,07
363	0,27 $\pm$ 0,01	0,48 $\pm$ 0,05*	0,28 $\pm$ 0,08
370	0,32 $\pm$ 0,01	0,50 $\pm$ 0,01*	0,36 $\pm$ 0,02
430	0,13 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,07*	0,17 $\pm$ 0,03*
530	0,020 $\pm$ 0,002	0,041 $\pm$ 0,009*	0,021 $\pm$ 0,009

* — статистически значимые различия в сравнении с интактной группой, $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Содержание продуктов окислительной модификации белков в сердечной ткани крыс, ед. опт. пл./г ($M \pm \sigma$)

Длина волны, нм	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа
356	0,048 $\pm$ 0,002	0,087 $\pm$ 0,004*	0,046 $\pm$ 0,006
363	0,049 $\pm$ 0,002	0,089 $\pm$ 0,005*	0,047 $\pm$ 0,001
370	0,055 $\pm$ 0,001	0,091 $\pm$ 0,001*	0,059 $\pm$ 0,009
430	0,028 $\pm$ 0,004	0,052 $\pm$ 0,002*	0,030 $\pm$ 0,004*
530	0,011 $\pm$ 0,006	0,035 $\pm$ 0,001*	0,012 $\pm$ 0,004

* — статистически значимые различия в сравнении с интактной группой, $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Содержание продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови крыс, ед. опт. пл./г ($M \pm \sigma$)

Длина волны, нм	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа
356	0,40 $\pm$ 0,05	0,85 $\pm$ 0,04*	0,46 $\pm$ 0,01
363	0,40 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,07*	0,47 $\pm$ 0,03
370	0,45 $\pm$ 0,05	0,83 $\pm$ 0,01*	0,48 $\pm$ 0,01
430	0,20 $\pm$ 0,08	0,32 $\pm$ 0,01*	0,22 $\pm$ 0,09
530	0,008 $\pm$ 0,001	0,062 $\pm$ 0,002*	0,013 $\pm$ 0,003*

* — статистически значимые различия в сравнении с интактной группой, $p \leq 0,05$.

сии тканями исследование параметров спонтанной ОМБ проводилось в сыворотке крови лабораторных животных (табл. 3), так как кровь, обеспечивая взаимосвязь всех органов и систем организма, непосредственно реагирует на дефицит кислорода [9].

Сывороточный уровень конечных продуктов окисления белка имел тенденцию, характерную для сердечной и легочной тканей: уровень алифатических альдегид- и кетон-динитрофенилгидразонов в сыворотке крови контрольной группы в среднем превышал содержание данных веществ в сыворотке крови интактной группы в 2 раза. При этом различия между всеми показателями оказались статистически значимыми. Значения в опытной группе были сходными со значениями у интактных крыс, что свидетельствует о положительном влиянии низкоинтенсивного электромагнитного излучения на процессы свободнорадикального окисления белков.

Таким образом, установлено, что изменение уровней содержания конечных продуктов окисления белков в легочной и сердечной тканях в от-

вет на асфиксию сопровождается повышением содержания данных продуктов в сыворотке крови и снижением — при последующем воздействии низкоинтенсивным электромагнитным излучением. Воздействие светом приводит к нормализации продуктов спонтанной ОМБ во всех исследуемых тканях (между показателями интактной и контрольных групп отсутствуют статистически значимые различия). Наиболее изменчивыми на фоне наложения асфиксии оказались алифатические кетон-динитрофенилгидразоны основного характера (определяемые при $\lambda=530$ нм), содержание которых в сыворотке крови крыс контрольной группы превышало таковое в опытной группе в 4,8 раза. Для сердечной и легочной тканей разница была несколько ниже и составила в среднем 2,4 раза.

Подобные эффекты нормализации уровня продуктов свободнорадикального окисления под действием интенсивного красного света наблюдались нами и в предыдущих работах [10, 11]. По нашему мнению, снижение уровня продуктов ОМБ в тканях

определяется следующими процессами, протекающими под действием низкоинтенсивного красного света: активацией супероксиддисмутазы, NO-синтазы [12], глутатионтрансферазы [13]; фотореактивацией цитохром с-оксидазы, приводящей к повышению продукции АТФ митохондриями [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные данные показали, что облучение низкоинтенсивным широкополосным красным светом сразу после асфиксии обеспечивает восстановление содержания продуктов спонтанной ОМБ в тканях крыс до уровней, соответствующих интактным животным. Данный факт позволяет обосновать целесообразность использования низкоинтенсивного красного света для коррекции нарушений, вызванных асфиксией.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Токарев А. Р., Киреев С. С. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий* 2016; 23(2): 233–239. Tokarev A. R., Kireev S. S. Hypoxia in hypertension (a brief review of the literature). *Vestnik novykh meditsinskiykh tekhnologiy* 2016; 23(2): 233–239.
2. Апресян А. Г., Добкес А. Л., Ермолов С. Ю., Ермолова Т. В., Манасян С. Г., Сердюков С. В. Нарушения внутрипеченочной микроциркуляции крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и хронических заболеваниях печени. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe* 2017; 3–1: 56–62. Apresyan A. G., Dobkes A. L., Ermolov S. Yu., Ermolova T. V., Manasyan S. G., Serdyukov S. V. Violations of the intrahepatic microcirculation in diseases of the cardiovascular system and chronic liver diseases. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe* 2017; 3–1: 56–62.
3. Хайбуллина З. Р., Собиржанова Ч. К. Некоторые аспекты действия сверхмалых доз антиоксидантов при экспериментальной гипоксии плода. *Вестник НГПУ* 2014; 1: 211–221. Khaybullina Z. R., Sobirzhanova Ch. K. Some aspects of the action of ultra-low doses of antioxidants in experimental fetal hypoxia. *Vestnik NGPU* 2014; 1: 211–221.
4. Муравлева Л. Е., Молотов-Лучанский В. Б., Ключев Д. А. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования. *Фундаментальные исследования* 2010; 1: 74–78. Muravleva L. E., Molotov-Luchanskiy V. B., Klyuev D. A. Oxidative modification of proteins: problems and research prospects. *Fundamental'nye issledovaniya* 2010; 1: 74–78.
5. Bavrina A. P., Monich V. A., Malinovskaya S. L. Modification in oxidative processes in muscle tissues exposed to laser- and light-emitting diode radiation. *Lasers in Med Sci* 2017; 33(1): 159–164.
6. Баврина А. П., Малиновская С. Л., Алакаев Р. Р., Монич В. А. Технология комплексной фототерапии для компенсации нарушений, вызванных высокоинтенсивным лазерным излучением. *Современные технологии в медицине* 2015; 7(4): 78–83. Bavrina A. P., Malinovskaya S. L., Alakaev R. R., Monich V. A. Complex phototherapy technology to compensate for disturbances caused by high-intensity laser radiation. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* 2015; 7(4): 78–83.
7. Баврина А. П., Монич В. А., Дружинин Е. А., Нестеров С. Л. Коррекция нарушений работы сердца крыс при воздействии низкоинтенсивным красным светом после моделирования асфиксии. *Медицинский академический журнал* 2010; 10(5): 44. Bavrina A. P., Monich V. A., Druzhinin E. A., Nesterov S. L. Correction of impaired functioning of the heart of rats when exposed to low-intensity red light after modeling asphyxiation. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal* 2010; 10(5): 44.
8. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы Медицинской Химии* 1995; 41(1): 24–26. Dubinina E. E., Burmistrov S. O., Khodov D. A. Oxidative modification of human serum proteins, method for its determination. *Voprosy Meditsinskoj Khimii* 1995; 41(1): 24–26.
9. Титов В. Н., Лисицын Д. М., Разумовский С. Д. Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности. Олеиновая жирная кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 2005; 4: 3–10. Titov V. N., Lisitsyn D. M., Razumovskiy S. D. Methodological issues and the diagnostic value of determining lipid peroxidation in low density lipoproteins. Oleic fatty acid as a biological antioxidant (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2005; 4: 3–10.
10. Баврина А. П., Малиновская С. Л., Ермолаев В. С., Монич В. А. Нормализация процессов свободнорадикального окисления в мышечной ткани при развитии лучевой болезни воздействием низкоинтенсивного красного света в эксперименте. *Современные технологии в медицине* 2014; 2: 32–37. Bavrina A. P., Malinovskaya S. L., Ermolaev V. S., Monich V. A. Normalization of the processes of free radical oxidation in muscle tissue during the development of radiation sickness by exposure to low-intensity red light in the experiment. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* 2014; 2: 32–37.
11. Малиновская С. Л., Баврина А. П., Соловьева Т. И., Рахчеева М. В., Яковлева Е. И., Монич В. А. Оценка биологического действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения на миокард при экспериментальной ишемии. *Современные технологии в медицине* 2015; 6(2): 49–54. Malinovskaya S. L., Bavrina A. P., Solov'eva T. I., Rakhcheeva M. V., Yakovleva E. I., Monich V. A. Assessment of the biological effect of low-intensity electromagnetic radiation on the myocardium during experimental ischemia. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* 2015; 6(2): 49–54.
12. Moriyama Y., Nguyen J., Akens M., et al. In vivo effects of low level laser therapy on inducible nitric oxide synthase. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 227–231.
13. Bavrina A. P., Monich V. A., Malinovskaya S. L. Photomodification of glutathione s-transferase activity by low-intensity light against various stress factors. *Biophysics* 2017; 62(5): 705–707.
14. Mason M. G., Nicholls P., Wilson M. T., et al. Nitric oxide inhibition of respiration involves both competitive (heme) and noncompetitive (copper) binding to cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: P. 708–713.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А. П. Баврина, к. б. н., доцент кафедры медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

С. Л. Малиновская, д. б. н., профессор кафедры медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов:

Баврина Анна Петровна, e-mail: annabavr@rambler.ru

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАПИЛЛОМАТОЗА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

УДК: 616.233–006.52–053.3:616.98
14.02.02 – эпидемиология
Поступила 13.02.2020 г.

Л. Ю. Послова^{*1, 2}, В. Е. Пивиков², Н. Б. Тумакова², В. Г. Игумнова², А. Р. Катмарчиев², Н. Ю. Орлинская¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

Цель исследования — изучить заболеваемость папилломатозом трахеобронхиального дерева (ПТБД) среди детей первых трех месяцев жизни и определить возможный генез данной патологии у новорожденных.

Материалы и методы. Исследованы дети с ПТБД (n=44). Использовались в комплексе следующие методы: эпидемиологические описательно-оценочные; лабораторные — микробиологические, включая ПЦР; серологические — иммуноферментный анализ; гистологические и цитологические (в том числе исследование мазков по Папаниколу); иммуногистохимические; инструментальные — бронхоскопия с биопсией или удалением папиллом трахеи и бронхов; рентгенологические.

Результаты. Установлено наличие приобретенного внутриутробно и/или постнатально ПТБД, протекающего в тяжелой форме и угрожающего жизни ребенка. Распространенность ПТБД составила 9,9 на 1000 пациентов, летальность — 28,6% случаев. Среди детей с ПТБД преобладали новорожденные (61,8%), в том числе недоношенные новорожденные (57,1%). Наиболее часто заболевание выявлялось у детей до трех месяцев жизни (77,2%), находившихся в отделении реанимации новорожденных.

У 100% новорожденных с ПТБД отмечали перинатальное поражение центральной нервной системы; у 60% — врожденные пороки развития; у 58,8% — внутриутробную инфекцию; у 65,7% — респираторный дистресс-синдром, потребовавший в 80% искусственной вентиляции легких, с дальнейшим развитием пневмонии в 88,6% и бронхолегочной дисплазии — в 68,6%.

Проверка гипотезы о возможном инфекционном агенте в развитии ПТБД у новорожденных, получающих длительную искусственную вентиляцию легких, не подтвердила этиологическую роль вирусов папилломы человека типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58, РС-вируса и других изученных инфекционных агентов.

По результатам исследований методом ПЦР у новорожденных с ПТБД наиболее часто определялись *Streptococcus pneumoniae* (46,15%), *Staphylococcus aureus* (30,8%), *Ureaplasma urealyticum* (36,8%), *Mycoplasma spp.* (26,9%); на вирус Эпштейна-Барр приходилось 23,1%, на цитомегаловирус — 15,4%, *Candida spp.* — 12,8%. Данное исследование показало всю сложность и неоднозначность проблемы ПТБД у новорожденных.

Ключевые слова: папилломатоз трахеобронхиального дерева; новорожденные; внутриутробные инфекции; вирус папилломы человека.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF PAPILLOMATOSIS OF TRACHEOBRONCHIAL TREE IN CHILDREN IN THE FIRST THREE MONTHS OF LIFE

L.Yu. Poslova^{*1, 2}, V.E. Pivikov², N.B. Tumakova², V.G. Igumnova², A.R. Katmarchiev², N.YU. Orlinskaya¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

²Nizhny Novgorod regional Children Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

The aim of study is to analyze the incidence of papillomatosis of the tracheobronchial tree (PTBT) among children during the first three months of life and the determination of the possible genesis of this pathology in newborns.

Materials and methods. The children with PTBT (n = 44) were studied. The study included the following methods: epidemiological descriptive and evaluative method; laboratory — microbiological, including studies of polymerase chain reaction (PCR), serological — enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), histological and cytological (including the study of smears according to Papanicolaou), immunohistochemical (IHC); instrumental — bronchoscopy with biopsy or removal of papillomas of the trachea and bronchi, x-ray examinations.

Results. We found out the presence of PTBT in the children acquired in utero and/or postnatally presenting severe or life threatening. The prevalence of PTBT was 9.9 per 1000 patients, mortality — 28.6%. The highest proportion was among children under three months of life (77.2%) being treated in the neonatal intensive care unit.

Among babies with PTBT, newborn babies predominated (61.8%), including premature babies (57.1%). Newborns with PTBT were characterized by the presence of perinatal injury of the CNS (100%); congenital malformations (60%); IUI (58.8%); ARDS (65.7%), 80% of them required mechanical lung ventilation with further development of pneumonia in 88.6% and BPD in 68.6%.

The hypothesis of the presence of some possible infectious agent in the development of PTBT in newborns receiving long-term mechanical ventilation, the etiological role of HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58, PC virus and other studied infectious agents was not confirmed. According to the results of PCR studies in newborns with PTBT *Streptococcus pneumoniae* (46.15%), *Staphylococcus aureus* (30.8%), *Ureaplasma* (36.8%), *Mycoplasma* (26.9%) were most often deter-

mined; EBV accounted for 23.1%, CMV — 15.4%, Candida — 12.8%. This study showed the complexity and ambiguity of the problem of PTBT in newborns.

Key words: tracheobronchial tree papillomatosis, newborns, risk factor, intrauterine infections, human papilloma virus.

ВВЕДЕНИЕ

Папиллома — доброкачественная фиброэпителиальная опухоль, развивающаяся из плоского или переходного эпителия [1, 2]. В педиатрической практике наиболее изучен ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз (ЮРРП), который вызывают преимущественно вирусы папилломы человека (ВПЧ) типов 6 и 11. Заболевание может возникать и у новорожденных [1–5]. Для ЮРРП характерны бурный рост папиллом, частое рецидивирование и распространение на все отделы гортани, трахеи и иногда — легких. Основными причинами папилломатоза нижних дыхательных путей являются трахеотомия и хроническое канюленосительство (90%), но заболевание может быть обусловлено и интубацией трахеи у больного ЮРРП [4, 5]. При лечении ЮРРП применяют противовирусные и иммуностропные препараты [6].

Имеются сведения о распространенности папилломатоза дыхательных путей: разные отделы гортани — в 75% случаев; гортань, трахея и бронхи — в 25%; трахея, бронхи и легкие — в 1,1% [6]. Частота вовлечения трахеи при ЮРРП варьирует от 2 до 17% [2, 4]. Изолированное поражение трахеи, бронхов и легких встречается чрезвычайно редко [4, 5]. Получены данные о крайне высокой частоте (до 42%) инфицированности ВПЧ верхних дыхательных путей у детей без клинических признаков ЮРРП. Это может свидетельствовать о том, что к росту папиллом, помимо самого факта инфицирования, приводят иные, пока не установленные, причины [1]. Случаи папилломатоза трахеобронхиального дерева (ТБД) с вовлечением трахеи и бронхов у новорожденных детей с выраженными дыхательными нарушениями, находящих на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), изучены мало.

В ходе клинико-эпидемиологического мониторинга в отделении реанимации новорожденных (ОРН) крупной многопрофильной детской больницы, проводимого совместно с врачами-эпидемиологами, реаниматологами, неонатологами и эндоскопистами, обращено внимание на случаи своеобразного поражения ТБД у новорожденных детей. При проведении бронхоскопических обследований обнаружены папилломатозные образования ТБД. Выдвинута гипотеза об инфекционной природе возникновения папилломатоза ТБД (ПТБД), включая возможность внутриутробного или внутрибольничного инфицирования, и организовано многолетнее комплексное проспективное исследование.

Цель исследования — изучение заболеваемости папилломатозом трахеобронхиального дерева среди детей первых трех месяцев жизни и определение возможного генеза данной патологии у новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 44 ребенка с ПТБД, подтвержденным бронхоскопически, госпитализированных в ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (ГБУЗ НО «НОДКБ»). Период наблюдения — 14 лет (2003–2016 гг.). Показаниями для проведения диагностических бронхоскопий новорожденным были тяжелое клиническое течение болезни, сопровождающееся длительно сохраняющимися выраженными дыхательными нарушениями, чаще обнаруженными с рождения; трудности (часто невозможность) перевода больных на самостоятельное дыхание, что требовало длительной ИВЛ. Бронхоскопии проводились через 10–50 дней от начала ИВЛ с целью выявления врожденной или другой патологии. Диагноз ПТБД устанавливали на основании клинической картины, акушерско-гинекологического анамнеза матерей, результатов инструментальных, лабораторных и морфологических обследований.

Применяли различные методы исследования: эпидемиологические описательно-оценочные; лабораторные — микробиологические, включая ПЦР; серологические — иммуноферментный анализ; гистологические и цитологические (в том числе исследование мазков по Папаниколау); иммуногистохимические; инструментальные — бронхоскопии с биопсией или удалением папиллом трахеи и бронхов; рентгенологические.

Исследования проводили на двух лабораторных базах: научно-практическая лаборатория отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва) и четыре лаборатории ГБУЗ НО «НОДКБ». Методом ПЦР качественно и количественно выявляли ВПЧ а-группы (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66), ВПЧ типов 6 и 11, ВПЧ HR; цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6), вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1 и HSV-2), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Chlamydia spp.*, *Pneumocystis carinii*, *Chlamydia*, *Mycoplasma spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. Методом иммуноферментного анализа устанавливали цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, HSV-1 и HSV-2, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Ureaplasma urealyticum*. В работе использовали наборы реагентов производства Центрального НИИ эпидемиологии (Москва), в том числе для определения ВПЧ-скрин качественный, ВПЧ-скрин количественный, ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ HR); тест-системы «АмплиСенс» («АмплиСенс ВПЧ 6/11-EPH», «АмплиСенс ВПЧ 6/11-FI», «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-EPH», «АмплиСенс ВПЧ ВКР-генотип-FRT» (12 генотипов — 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66)).

Распределение больных с ПТБД (по результатам бронхоскопии) по отделениям

Количество детей в отделениях, абс. число/%	Возраст больных	Диагнозы
Реанимация новорожденных, 34/77,2%	13–73 дня	Папилломатоз трахеи и бронхов
Патологии раннего возраста, 4/9,1%	63 дня, 7 мес, 11 мес, 2 года 5 мес	Папилломатоз трахеи и бронхов
Отоларингологическое, 4/9,1%	4 года, 6 лет, 11 лет, 17 лет	Папилломатоз гортани и трахеи
Пульмонологическое, 1/2,3%	4 года	Папилломатоз бронхов
Изоляционно-диагностическое, 1/2,3%	1 год 7 мес	Папилломатоз бронхов

Имуногистохимические исследования проводили в лаборатории патологоанатомического отделения, где определяли следующие микроорганизмы — ВПЧ 6, 11, 16, 18; ВПЧ общий, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) — с применением диагностикомов: «Антитела к HPV/Papillomavirus (type 6, 11, 18)-4C4»; «Антитела к HPV 16/CINtec p16 INK4a Histology Kit»; «Антитела к HPV/Human Papilloma Virus-Clone K1H8 (type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58)»; «Антитела к Respiratory syncytial virus-Clones 5H5N, 2G122, 5A6, 1C3».

Был разработан алгоритм лабораторных обследований детей разных возрастов с ПТБД и без ПТБД (материал из различных биотопов — пробы крови, фрагменты папиллом, содержимое ТБД и др.), их матерей, медицинских работников ОРН (соскобы эпителия цервикального канала), а также объектов внешней среды в отделении ОРН (смывы с бронхоскопов, аппаратов ИВЛ, отсосов, предметов ухода, рук медперсонала и др.). Всего выполнено 3220 исследований.

Обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ Statistica 6.0, прикладных компьютерных программ пакета Microsoft Office 2010. При статистической обработке данных применяли методы вариационной статистики (относительные показатели рассчитывались с определением доверительных границ колебаний показателей с вероятностью безошибочного прогноза 95%), методы оценки достоверности различий показателей (параметрические — t-критерий Стьюдента и непараметрические — критерий χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения по результатам бронхоскопии выявлено 44 ребенка с ПТБД. Все случаи заболевания распределяли по разным отделениям. Наибольший удельный вес составляли новорожденные дети ($n=35$), из которых 34 ребенка (77,2%) были из ОРН, а один — из отделения патологии раннего возраста (см. таблицу).

Распространенность заболевания среди госпитализированных новорожденных за период наблюдения составила 9,9 на 1000 детей (ДИ 95% — 6,6–13,2). Среди 35 новорожденных с ПТБД умерли 10 детей, летальность составила 28,6% (ДИ 95% — 13,4–43,8).

При оценке годовых показателей распространенности максимальный был определен в 2004 г. — 27,7

на 1000 новорожденных. В последние годы наблюдения отмечено снижение частоты выявления новорожденных с ПТБД, что может быть связано с уменьшением количества детей, нуждающихся в принудительной ИВЛ, и, в свою очередь, обусловлено изменением и усовершенствованием технологии ведения детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) на современном этапе.

При проведении бронхоскопий новорожденным выявлены папилломатозные образования в области трахеи (чаще бифуркации) и разных бронхов (главных, сегментарных, верхнедолевых, среднедолевых, нижнедолевых, промежуточных и базальных):

- по размеру и форме (сосочковидные, полиповидные на широком основании — подушкообразные, кольцевидные, полушаровидные, продолговатые, продольные, плоские тяжи, в виде валика, дорожки, цепочки, ленты);
- по цвету (белесоватые, белесовато-розовые);
- по консистенции (эластичные, с некрозом вершечек, подвижные при дыхательных экскурсиях);
- по распространенности: единичные, множественные, распространенные, с обширным разрастанием по всей длине бронха (62%), которые суживали или полностью закрывали его просвет, с тотальным поражением (44,2%).

В динамике отмечался прогрессивный рост ткани по типу экзофитного и инфильтративного, требовавший неоднократных лечебных бронхоскопий (до 6 раз) для достижения проходимости бронхов. В целом трахея и бронхи были поражены в 55,9% случаев, изолированно трахея — в 2,9%, только бронхи — в 41,2%.

Клинико-эпидемиологическая характеристика новорожденных с ПТБД была следующей: лидировала возрастная группа до 1 мес жизни (61,8%), доля детей в возрасте от одного до двух месяцев составила 29,4%, от двух до двух с половиной месяцев — 8,8%; по сроку гестации недоношенные дети составили 57,1%; по половому признаку преобладали мальчики (60%); преобладали дети с массой тела при рождении 3001–4000 г (40,0%), дети с массой тела 1501–2500 г составили 34,3%. Не было выявлено связи случаев ПТБД с конкретным родильным домом.

По частоте клинических форм и симптомов, установленных у новорожденных с ПТБД в родильном доме, преобладали перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) — 71,4% и РДС — 65,7%; также отмечались гипоксия плода (42,9%),

желтуха (37,1%). Аспирация в родах и асфиксия регистрировались в 23,5%. У 62% новорожденных было менее 7 баллов по шкале Апгар. Реанимационные мероприятия проводились 94,3% новорожденных с ПТБД. РДС тяжелой степени с рождения в 80% потребовал ИВЛ, остальные дети получали кислородотерапию. Таким образом, с рождения состояние детей было тяжелым, ведущим патологическим синдромом выступала дыхательная недостаточность (в основном III степени), потребовавшая ИВЛ.

Анализ клинических форм и симптомов, выявленных у новорожденных с ПТБД в детском стационаре, показал следующее: ППЦНС регистрировалось в 100% случаев, гидроцефалия — в 28,6%, анемия — в 57,1%. Самой частой была патология бронхолегочной системы: ателектазы легких — 25,7%, бронхолегочная дисплазия (БЛД) — 68,6%, пневмонии — 88,6% (в 74,2% случаев характер инфицирования не уточнен). Таким образом, тяжесть состояния детей определяли стойкие респираторные расстройства, обусловленные РДС, пневмонией тяжелого течения, формированием БЛД, длительной зависимостью от кислорода.

Диагноз внутриутробной инфекции был установлен у 58,8% новорожденных с ПТБД, врожденные пороки развития — у 60,0%, гнойно-воспалительные заболевания — у 42,9% (из них конъюнктивиты — 26,7%). Отмечалась колонизация различными бактериями и грибами рода *Candida spp.*

При выявлении ПТБД в связи с отсутствием положительной клинико-лабораторной и рентгенологической динамики, безуспешностью попыток перевода с ИВЛ на самостоятельное дыхание и с учетом большой вероятности вирусной этиологии заболевания (приобретенной внутриутробно, а возможно, и постнатально) в комплекс лечебных мероприятий сразу включали терапию интерферонами, которые характеризуются противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным, противоопухолевым действием. Назначали роферон подкожно или внутримышечно с последующей коррекцией дозы в динамике; затем в лечение подключали виферон (кипферон) в свечах, реаферон ингаляционно. На фоне такого лечения в короткий срок получали терапевтический эффект: отмечались существенное улучшение клинического состояния больных в виде уменьшения дыхательных нарушений; возможность отмены длительной ИВЛ; регресс папиллом в дальнейшем (при контрольных бронхоскопиях папилломатоз не выявлялся). По-видимому, адекватная иммунотерапия способствовала подавлению активности и элиминации вирусных возбудителей, влияя на течение патологического процесса.

Клинико-эпидемиологическая характеристика матерей новорожденных с ПТБД была следующей: преобладавала возрастная группа до 35 лет (77,8%); преобладали матери с первой беременностью (51,4%) и первыми родами (58,8%); патология беременности отмечалась у 82,9% женщин, отклонения в родовой деятельности — у 60,0%. Во время беремен-

ности 57,1% матерей болели инфекционными болезнями, среди которых лидировали инфекции вирусной этиологии (55,0%), в том числе ОРВИ (35%), и инфекции половых путей (35%). При лабораторном обследовании 22,9% беременных были инфицированы: в 50,0% — уреоплазмами, в 25% — микоплазмами, в 12,5% выявились цитомегаловирус и ВПЧ. При сборе анамнеза в 53,3% случаев было отмечено наличие папилломатозных образований на коже в различных частях тела у матерей, а также в 40% — на коже и слизистых у отцов.

При организации исследования обсуждалась неинфекционная (БЛД) и инфекционная природа ПТБД. Рассматривалась роль различных инфекционных агентов — ВПЧ, РС-вируса, способных вызывать пролиферативные процессы в дыхательных путях, а также других вирусных (HSV-1 и HSV-2, цитомегаловирус и др.), бактериальных и грибковых возбудителей. Для дифференциальной диагностики были выбраны следующие патологические состояния: папилломавирусная инфекция (HPV-инфекция), в том числе ЮРРП, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, БЛД. Это было обусловлено наличием общих характеристик: возрастные особенности (неонатальный период); сходство клинических проявлений; поражение нижних дыхательных путей, обуславливающее тяжелую дыхательную недостаточность, обструкцию нижних дыхательных путей, развитие пневмонии, приводящее к длительной кислородозависимости и ИВЛ; эпителиотропность и цитопатическое действие вирусов (ВПЧ, РС-вирус); схожесть морфологических признаков — сосочкообразные разрастания эпителия и воспаление; возможность вертикальной передачи (трансплацентарно, интранатально) и постнатального инфицирования (воздушно-капельный, контактный и другие пути) [7–15].

У всех обследованных пациентов при бронхоскопии выявлен ПТБД. При гистологическом исследовании папилломатоз был подтвержден у детей до трех месяцев в 90,3% случаев и у детей старше трех месяцев — в 57,1%; при исследовании мазков по Папаниколау положительные результаты получены в 66,7% случаев среди детей до трех месяцев.

При цитологическом исследовании мазков бронхиального секрета установлено наличие клеток плоского и метаплазированного эпителия с ороговением цитоплазмы, клеток бронхиального эпителия с признаками пролиферации, нейтрофилов, кокковой микрофлоры, дрожжеподобных грибов.

При морфологическом исследовании удаленных образований были выявлены пролиферация клеток эпителия; папилломатозные разрастания; соединительнотканые образования, покрытые многослойным плоским эпителием с участками мерцательного эпителия и очаговой инфильтрацией; многочисленные плоскоклеточные папилломы с инфильтрацией подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками, изъязвлением и воспалением, некрозами, митозами (бурный рост), воспалением и колониями бактерий, выраженным ан-

гиоматозом в строме, склерозированием и хроническим воспалением, лимфоидной инфильтрацией в строме; метаплазия однослойного цилиндрического эпителия в многослойный плоский эпителий. В целом по результатам гистологических исследований биоптатов картина соответствовала плоско-клеточным папилломам слизистой ТБД.

По результатам иммуногистохимических исследований биологического материала от больных с ПТБД искомые возбудители — ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58 и РС-вирус — не были определены (кроме одного случая выявления ВПЧ общего) (рис. 1, 2).

По результатам ПЦР ВПЧ типов 6 и 11 и вирусы а-группы не обнаружены. Из выявленных микроорганизмов наиболее часто определялись *Streptococcus pneumoniae* (46,15%), *Staphylococcus aureus* (30,8%), *Ureaplasma urealyticum* (36,8%), *Mycoplasma spp.* (26,9%); на вирус Эпштейна-Барр приходилось 23,1%, цитомегаловирус — 15,4%, *Candida spp.* — 12,8%.

При направленном обследовании матерей детей с ПТБД в 50% обнаружены ВПЧ HR, в 41,7% — ВПЧ-скрин качественно, в 33,3% — ВПЧ а-группы; ВПЧ типов 6 и 11 не обнаружены. Среди медицинских работников ОРН инфицированность ВПЧ составила 22,9% (по ВПЧ-скрин качественно), инфицированность ВПЧ типов 6 и 11 — 5,7%. По результатам исследований смывов с аппаратуры и объектов окружающей среды ВПЧ не обнаружены, выявлены грибы рода *Candida spp.* (7,8%) и цитомегаловирус (2,6%). Среди обследованных объектов 37,5% положительных результатов приходилось на отсосы для санации, 18,75% — на руки медсестер после санации дыхательных путей, 5,9% — на аппараты ИВЛ. Таким образом, вышеперечисленные объекты можно рассматривать как факторы внутрибольничной передачи различных микроорганизмов, в том числе и вирусов.

ОБСУЖДЕНИЕ

У новорожденных имеет место приобретенный внутриутробно и/или постнатально ПТБД, который

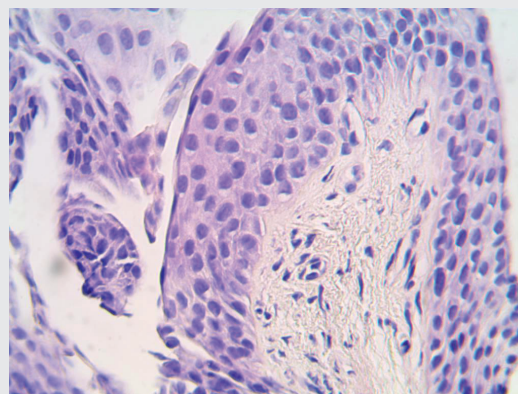
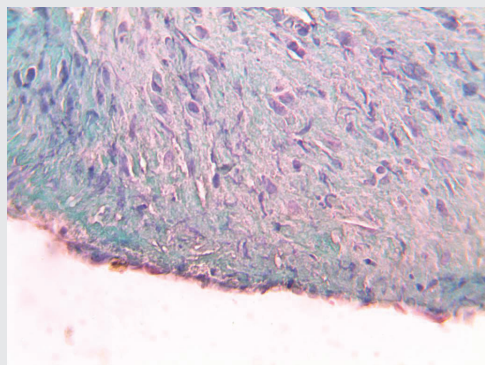


Рис. 1. Пациент Ф. Папилломатозные разрастания, покрытые многослойным плоским эпителием с инфильтрацией подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками; окраска гематоксилином и эозином (×200)

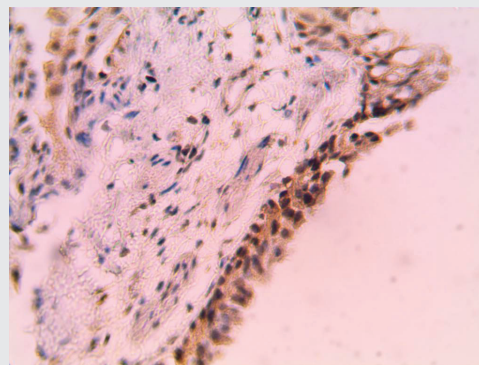
протекает в тяжелой форме и угрожает жизни ребенка.

С большой вероятностью можно предположить роль инфекционного агента в генезе этого заболевания, на что указывают сходство клинической картины и морфологические изменения при ряде инфекционных болезней вирусной этиологии, а также терапевтический эффект при использовании противовирусных препаратов.

Возникновение ПТБД может быть связано с длительным раздражением слизистой оболочки дыхательных путей различными вредными агентами, которые снижают ее защитные реакции: инфекционные заболевания, аллергические реакции, дисбаланс нейрогуморальной и эндокринной систем организма; воздействие повреждающих факторов (кислорода при ИВЛ, лекарственных препаратов и др.); травмирование слизистой оболочки при проведении различных медицинских манипуляций (ИВЛ, интубаций, санаций дыхательных путей и др.), приводящее к вторичным изменениям слизистой оболочки



а



б

Рис. 2. Пациент Ф. Выявлена отрицательная иммуногистохимическая реакция:

а — на общий ВПЧ (×200); б — на РС-вирус (×200)

и способствующее колонизации ее микроорганизмами, запускающими пролиферативные процессы. Можно также предположить роль инфекционных агентов в качестве кофакторов развития ПТБД: например, интеграция определенных вирусов (ВПЧ) в геном может вызывать генетическую нестабильность и неконтролируемое деление клеток, делая их более уязвимыми для других вирусов.

В нашем исследовании не выявлена этиологическая роль ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58, РС-вируса и других изученных инфекционных агентов в развитии ПТБД у новорожденных детей, получающих длительную ИВЛ. Возможно, отрицательные результаты были связаны с ограниченным количеством искомых возбудителей (например, немногочисленность типов ВПЧ).

Проведенное исследование показало всю сложность и неоднозначность проблемы развития ПТБД у новорожденных. Она имеет комплексный характер, требует дальнейших аналитических эпидемиологических исследований, накопления и осмысления данных по этиологии и патогенезу заболевания, разработки новых и совершенствования имеющихся подходов к лечению, основанных в первую очередь на современных достижениях иммунологии, химиотерапии, генной инженерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлен факт выявления приобретенного внутриутробно и/или постнатально ПТБД у детей, протекающего в тяжелой форме и угрожающего жизни ребенка. Распространенность ПТБД составила 9,9 на 1000 пациентов, летальность — 28,6%. Наибольший удельный вес был у детей до трех месяцев жизни (77,2%), находившихся в отделении реанимации новорожденных.

Среди детей с ПТБД преобладали новорожденные (61,8%), в том числе недоношенные новорожденные (57,1%); мальчики (60%). Новорожденные с ПТБД характеризовались наличием ППЦНС (100%); врожденных пороков развития (60%); внутриутробных инфекций (58,8%); РДС (65,7%), потребовавшего в 80% ИВЛ, с дальнейшим развитием пневмонии в 88,6% и БЛД — в 68,6%.

По результатам проведенных исследований методом ПЦР у новорожденных детей с ПТБД наиболее часто определялись *Streptococcus pneumoniae* (46,15%), *Staphylococcus aureus* (30,8%), *Ureaplasma urealyticum* (36,8%), *Mycoplasma spp.* (26,9%); на вирус Эпштейна-Барр приходилось 23,1%, цитомегаловирус — 15,4%, *Candida spp.* — 12,8%. Такая микробиологическая картина соответствует данным современной литературы, представляющим инфицированность новорожденных и этиологию пневмоний.

Проверка гипотезы о возможном инфекционном агенте в развитии ПТБД у новорожденных, получающих длительную ИВЛ, не подтвердила этиологическую роль ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58, РС-вируса и других изученных инфекционных агентов.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лекомцева О.И., Бриткова Т.А. Случай папилломатоза гортани у ребенка 10 месяцев жизни. *Детские инфекции* 2011; 4: 71–72. Lekomtseva O.I., Britkova T.A. A case of laryngeal papillomatosis in a child is 10 months of life. *Detskiye infektsii* 2011; 4: 71–72.
2. Katsenos S., Becker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 162–171.
3. Вепрейчик Г.И., Ситников В.П. Папилломавирусная инфекция верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики. *Вестник оториноларингологии* 2010; 2: 74–78. Vergeychik G.I., Sitnikov V.P. Papilloma-virus infection of the upper respiratory tract and anogenital zone in children. Routes of transmission and prevention options. *Vestnik otorinolaringologii* 2010; 2: 74–78.
4. Свистушкин В.М., Егоров В.И., Мустафаев Д.М., Волкова К.Б. Папилломатоз гортани — возможно ли решение? *РМЖ* 2014; 9: 662–665. Svistushkin V.M., Egorov V.I., Mustafaeve D.M., Volkova K.B. Laryngeal papillomatosis — is there a solution? *Papillomatoz gortani — vozmozno li reshenie?* *RMZh* 2014; 9: 662–665.
5. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стрыгина Ю.В. Частота инфицированности слизистой оболочки глотки вирусами папилломы человека у детей, страдающих папилломатозом гортани. *Российская оториноларингология* 2008; 6(37): 128–133. Soldatskiy Yu.L., Onufrieva E.K., Strygina Yu.V. The frequency of infection of the pharyngeal mucosa with human papilloma viruses in children with laryngeal papillomatosis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* 2008; 6(37): 128–133.
6. Сидоренко С.И. Опыт лечения ювенильного респираторного папилломатоза в детском возрасте. *Вестник оториноларингологии* 2011; 6: 76–77. Sidorenko S.I. Experience in the treatment of juvenile respiratory papillomatosis in childhood. *Vestnik otorinolaringologii* 2011; 6: 76–77.
7. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Верченко Е.Г. Применение силденафила в комплексном лечении тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенного ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013; 4: 30–36. Alyamovskaya G.A., Keshishyan E.S., Verchenko E.G. The use of sildenafil in the complex treatment of severe bronchopulmonary dysplasia in a premature baby. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2013; 4: 30–36.
8. Корсунский А.А., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации Московской программы. *Педиатрическая фармакология* 2012; 9(3): 22–30. Korsunskiy A.A., Ovsyannikov D. Yu., Degtyarev D. N. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection in children at risk of severe course: the first results of the Moscow program. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2012; 9(3): 22–30.
9. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей в клинической практике. *Педиатрия* 2014; 3 (93): 34–40. Ovsyannikov D. Yu., Degtyarev D.N., Korsunskiy A. A. Respiratory syncytial viral bronchiolitis in premature infants in clinical practice. *Pediatriya* 2014; 3 (93): 34–40.

10. Овсянников Д. Ю. Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: данные отечественных и зарубежных исследований. *Педиатрия* 2012; 2(91): 102–107. Ovsyannikov D. Yu. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia: data from domestic and foreign studies. *Pediatrics* 2012; 2(91): 102–107.

11. Павлинова Е. Б., Кривцова Л. А., Синеви́ч О. Ю. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. *Педиатрия* 2012; 2(91): 23–29. Pavlinova E. B., Krivtsova L. A., Sinevich O. Yu. Prediction of the risk of developing bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Pediatrics* 2012; 2(91): 23–29.

12. Ровный В. Б., Ибрагимова О. М., Лобзин Ю. В. Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте. *Детские инфекции* 2013; 4: 19–23. Rovnyy V. B., Ibragimova O. M., Lobzin Yu. V. Acute respiratory syncytial viral infection in children in the age aspect. *Detskie infektsii* 2013; 4: 19–23.

13. Checchia P. A., Nalysnyk L., Fernandes A. W. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and metaanalysis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(5): 580–588.

14. Hayes D. Jr., Meadows J. T., Murphy B. S. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 128–133.

15. Silva C., Dias L., Baltieri S. Respiratory syncytial virus outbreak in neonatal intensive care unit: Impact of infection control measures plus palivizumab use. *Antimicrob. Resist Infect Control* 2012; 1(1): 16. doi:10.1186/2047-2994-1-16.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Л. Ю. Послова, к. м. н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; зав. эпидемиологическим отделом ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

В. Е. Пивиков, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных; врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

Н. Б. Тумакова, врач-неонатолог ГБУЗ НО ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

В. Г. Игумнова, зав. отделением эндоскопических методов исследования ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

А. Р. Катмарчиев, зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (до 2016 г.);

Н. Ю. Орлинская, д. м. н., доцент, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Послова Людмила Юрьевна, e-mail: pok195@yandex.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ МОДИФИЦИРОВАННОЙ И СТАНДАРТНОЙ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ЖЕНЩИН

УДК: 616.718.19–009.7–073.756.8

14.01.13 — лучевая диагностика; лучевая терапия; 14.01.01 — акушерство и гинекология

Поступила 08.02.2020 г.

К. А. Завылова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — оценить возможности модифицированного протокола магнитно-резонансной томографии (мМРТ) в диагностике экстрагенитальной патологии у пациентов с хронической тазовой болью (ХТБ) в смежных с областью малого таза анатомических зонах.

Материалы и методы. В исследование были включены 82 женщины репродуктивного возраста (средний возраст — 35,2 года) с жалобами на ХТБ. Первым этапом всем пациентам после клиничко-лабораторного обследования по клиническим показаниям выполнено УЗИ малого таза и брюшной полости с доплерометрией. Обследование пациентов проходило в несколько этапов. В начале всем пациентам было выполнено клиничколабораторное обследование, УЗИ органов малого таза и брюшной полости с доплерометрией. Далее была проведена МРТ по стандартному, а затем по модифицированному протоколу. Окончательный диагноз устанавливали на основании результатов комплексного обследования.

Результаты. По данным мМРТ у 13 пациентов (15,9%) выявлено варикозное расширение тазовых вен, у 25 (30,5%) — спаечный процесс в нижнем этаже брюшной полости, у 25 (30,5%) — вертеброгенные факторы развития ХТБ, у 7 (8,5%) — сакроилеит, у 7 (8,5%) — заболевания кишечника. В 5 случаях не выявлено изменений в исследуемых структурах, смежных с областью малого таза.

При сравнении со стандартным МР-протоколом малого таза доказана высокая диагностическая ценность модифицированного протокола в выявлении вертеброгенных факторов развития ХТБ: чувствительность — 92,6% (ДИ 81,3–92,6%) и точность — 97,6% (ДИ 90,1–97,6%).

Заключение. Разработанный протокол бесконтрастной МРТ малого таза для высокопольного МР-томографа (1,5 Тл) дает возможность получать в рамках одного исследования МР-изображения малого таза и смежных анатомических областей без дополнительной модернизации оборудования и программного обеспечения. Использование модифицированного протокола повышает качество лучевой диагностики экстрагенитальной патологии при ХТБ, что позволяет рекомендовать его для внедрения в клиническую практику в комплексе с другими методами клиничко-инструментального обследования. Стандартная МРТ малого таза обладает высокой диагностической способностью в выявлении основных гинекологических факторов развития ХТБ, но не позволяет оценить характер изменений в смежных анатомических областях ввиду ограничения зоны сканирования. мМРТ превосходит УЗИ и рентгенографию в выявлении многих семиотических признаков и может служить уточняющим методом в алгоритме неинвазивной лучевой диагностики у пациентов с ХТБ.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль; модифицированная МРТ; метод DIXON; субтракция.

COMPARATIVE ASSESSMENT BETWEEN MODIFIED AND STANDARD MRI IN DIAGNOSIS OF EXTRAGENITAL FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC PELVIC PAIN IN WOMEN

K. A. Zavylova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Aim of studies — to assess the possibilities of the modified MRI (mMRI) protocol were evaluated in making the diagnosis of extragenital pathology in patients with chronic pelvic pain (CPP) in the anatomical zones adjacent to the pelvic region,

Materials and methods. The study included 82 women of reproductive age (mean age 35.2 years) with complaints of CPP. Patient examination was carried out in several stages. At the beginning, all patients underwent a clinical laboratory examination, ultrasound of the pelvic organs and abdominal cavity with dopplerometry. Then, an MRI was performed according to the standard, and then according to the modified protocol. The final diagnosis was made based on the results of a comprehensive examination.

Results. According to mMRI data, 13 patients (15.9%) showed pelvic varicose veins, 25 (30.5%) had adhesions in the lower abdominal cavity, 25 (30.5%) had vertebrogenic factors for the development of CPP, and 7 (8.5%) — sacroileitis, 7 (8.5%) — intestinal diseases. In 5 cases, no changes were detected in the studied structures adjacent to the pelvic region. Compared with the standard pelvic MR protocol, the high diagnostic value of the modified protocol in identifying vertebrogenic factors for the development of CPP is proved: sensitivity — 92.6% (CI 81.3–92.6%) and accuracy — 97.6% (CI 90.1–97.6%).

Conclusion. The developed protocol of non-contrast MRI of the small pelvis for a high-field MR-Tomograph (1.5 T) makes it possible to obtain MR images of the small pelvis and adjacent anatomical areas without additional equipment and software upgrades within the framework of one study. Using a modified protocol improves the quality of radiation diagnosis of extragenital pathology in CPP. Standard pelvic MRI has a high diagnostic ability in identifying the main gynecological factors for the development of CPP, but it does not allow to assess the nature of changes in adjacent anatomical areas due to the limitations of the scan area. mMRI is superior to ultrasound and radiography in the detection of many semiotic symptoms and can serve as a refinement method in the algorithm for non-invasive radiation diagnostics in patients with CPP.

Key words: chronic pelvic pain; modified MRI; DIXON method, subtraction..

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), хроническая тазовая боль (ХТБ) — это самостоятельное заболевание, проявляющееся постоянными болями в нижних отделах живота, нижней части спины и крестце, с рецидивирующим или непрерывным течением, продолжающееся не менее 6 мес [1].

По данным Международного сообщества тазовой боли (International Pelvic Pain Society), около 15% женщин страдают ХТБ [2]. Среди причин обращения к гинекологу ХТБ занимает 10% [3].

У большинства пациенток, как правило, нельзя выделить единственный этиологический фактор ХТБ. Обычно кроме гинекологических факторов выявляется хотя бы одно ассоциированное состояние, такое как варикозное расширение вен малого таза, синдром раздраженной кишки, интерстициальный цистит (женский уретральный синдром), спайки в полости таза, дисфункция крестцово-подвздошных сочленений с вторичным миофасциальным синдромом тазового дна [4–7].

Целью объективного обследования пациентов с ХТБ является обнаружение всех возможных невралгических, суставных, мышечных, сосудистых, органных источников боли [8].

В диагностике заболеваний у пациентов с ХТБ из лучевых методик исследования на первом этапе используют УЗИ малого таза с доплерографией и стандартную цифровую рентгенографию для оценки состояния костей таза и илеосакральных сочленений. Однако довольно часто при выявленных патологических изменениях с целью уточнения их характера требуется проведение МРТ [8, 9].

В последнее время в лучевой диагностике вырос интерес к МРТ в режиме скрининга нескольких смежных анатомических областей. МРТ малого таза и смежных областей повышает выявляемость и уточняет характеристику не только патологических изменений органов малого таза, обнаруженных при УЗИ, но и позволяет оценить состояние опорно-двигательного аппарата, нижнего этажа брюшной полости, сосудов и при этом не обладает лучевой нагрузкой [10, 11].

Несмотря на преимущества МРТ в диагностике различных гинекологических и экстрагенитальных факторов развития ХТБ, до сих пор до конца не определено ее место в алгоритме обследования данных пациентов.

Цель исследования — оценить возможности модифицированного протокола МРТ в диагностике экстрагенитальной патологии у пациентов с хрониче-

ской тазовой болью в смежных с областью малого таза анатомических зонах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое нерандомизированное проспективное исследование проводилось на базе кафедры лучевой диагностики ФПКВ Приволжского исследовательского медицинского университета и Регионального диагностического центра (Н. Новгород). Обследовано 82 женщины с ХТБ в возрасте от 18 до 47 лет (средний возраст — 35,2 года). Первым этапом всем пациенткам после клинико-лабораторного обследования по клиническим показаниям выполнено УЗИ малого таза и брюшной полости с доплерометрией на аппарате ACUSON X600 (Siemens, Германия).

Вторым этапом всем пациенткам с ХТБ проведена МРТ на высокопольном МР-томографе Magnetom Essenza 1,5 Тл (Siemens, Германия) по стандартному протоколу, включающему T1-взвешенные изображения (ВИ) в режиме градиентного эхо (T1 VIBE), T2-ВИ, T2-ВИ в режиме подавления сигнала от жировой ткани (T2 FS) в трех плоскостях сканирования (аксиальной, сагиттальной и горизонтальной) и диффузионно-взвешенные изображения (DWI) в аксиальной плоскости сканирования.

Третьим этапом позиционировались срезы для импульсных последовательностей из модифицированного протокола, включающих программы из стандартного протокола на область малого таза и дополнительные программы: времяпролетную МР-ангиографию (TOF) в 2D-режиме сканирования; T2 с режимом компенсации двигательных артефактов радиальным методом сканирования (BLADE). Дополнительно к программам стандартного протокола в процессе мМРТ добавляли последовательное сканирование следующих анатомических областей: средний и нижний этажи брюшной полости (от уровня почечных артерий до области входа в полость малого таза); пояснично-крестцовый отдел позвоночника; крестцово-подвздошные сочленения, тазобедренные суставы, лобковый симфиз. Параметры импульсных последовательностей для протоколов МР-исследования у пациенток с ХТБ представлены в табл. 1.

Окончательный диагноз устанавливали на основании результатов комплексного обследования, которое включало клинико-неврологическое обследование, гинекологический осмотр, УЗИ малого таза и брюшной полости, рентгенографию илеосакральных сочленений и пояснично-крестцового отдела позвоночника, фиброколоноскопию и лапароско-

Таблица 1

Основные параметры импульсных последовательностей модифицированного протокола МРТ малого таза и смежных анатомических областей

Параметры									
Зона сканирования	Последовательность	Толщина среза/ межсрезовое расстояние, мм	Количество срезов	TR/TE	FOV, мм2	Матрица (размер вокселя), мм3	Плоскость сканирования	Число накоплений сигнала/PAT	Время одной последовательности
Малый таз	TOF 2D	3,0/-0,99	63	32/9,6	250x250	256x256 (1,0x1,0x3,0)	Корональная	1/1	9 мин 10 с
	T2 BLADE	4,0/-0,4	31	4210/133	340x340	320x320 (1,1x1,1x4,0)	Сагиттальная, аксиальная, корональная	1/2	2 мин 10 с
	T2 FS TSE	4,0/-0,4	31	3350/75	340x340	320x320 (1,0x1,0x4,0)	Корональная	1/1	3 мин 30 с
	DWI (B=50, 500, 1000)	5,0/-1,0	45	3100/95	250x250	128x128 (2,0x2,0x5,0)	Аксиальная	10/2	5 мин 15 с
	T1 VIBE	2,5/-0,5	60	5,6/2,3	376x258	320x240 (1,6x1,2x2,5)	Сагиттальная, аксиальная, корональная	2/1	1 мин 40 с
Брюшная полость	T2 HASTE	5,0/0	33	1300/80	450x450	320x240 (1,9x1,4x5,0)	Корональная	1/1	1 мин 0 с*
	T2 FS HASTE	5,0/0	33	2400/80	450x450	320 x 240 (1,9x1,4x5,0)	Корональная	1/1	1 мин 20 с*
Крестцово- подвздошные сочленения	T1 TSE	5,0/0	20	580/9,3	280x280	38x307 (0,9x0,7x5,0)	Корональная	3/2	2 мин 30 с
	T2 STIR SPACE	1,5/-0,3	60	3800/270	300x300	320x288 (1,0x1,0x1,5)	Корональная	1,9/3	5 мин 50 с
Пояснично- крестцовый отдел	T2 SPACE	2,0/0	30	1200/210	280x280	320x256 (1,0x1,0x2,0)	Корональная	1,5/1	2 мин 20 с
	T2 TSE	4,0/0	15	2040/107	280x280	384x307 (0,9x0,7x4,0)	Сагиттальная	2/2	1 мин 50 с
	T2 STIR	4,0/0	15	5500/105	280x280	384x307 (0,9x0,7x4,0)	Сагиттальная	2/2	2 мин 30 с
	T1 TSE	4,0/0	15	1140/9,3	280x280	384x307 (0,9x0,7x4,0)	Сагиттальная	1/2	1 мин 0 с
	T2 TSE	4,0/0 мм	10	3200/140	220x176	320x256 (0,9x0,7x4,0)	Аксиальная	2/1	3 мин 20 с

* — при интервале между задержками дыхания 15 с. Здесь: TR — время повторения импульса; TE — время эхо-сигнала; FOV — поле обзора; PAT — параллельный сбор данных. T2 STIR — последовательность инверсии-жироподавления; SPACE — последовательность в 3D-режиме сканирования; T2 HASTE — сочетание турбо-спин-эхо-последовательности с методикой половинного Фурье-преобразования. Остальные обозначения см. в тексте

пию с морфологическим исследованием операционного материала (по показаниям).

Полученные томограммы при мМРТ сохраняли в отдельную папку, для того чтобы при оценке иметь возможность изолированного просмотра серий томограмм из стандартного и модифицированного протоколов. При сохранении данные пациента подвергали предварительной анонимизации с целью предотвращения идентификации личности и независимого ана-

лиза томограмм по двум разными протоколам (стандартному и модифицированному) двумя рентгенологами.

От каждой пациентки получено информированное согласие.

В результате исследования малого таза и смежных зон получается в среднем 730 томограмм в различных плоскостях.

При статистической обработке данных использо-

вали прикладные программы Microsoft Excel и статистический пакет Stadia 8.0. Полученные данные в виде частотных таблиц сопряженности признаков оценивались с помощью критерия Пирсона (χ^2) для определения значимости различий между количеством выявленных факторов развития ХТБ разными диагностическими тестами. Метод Пирсона вычисляет статистику критерия χ^2 и ее вероятность p , которая говорит о том, насколько справедливо предположение, что H_0 -гипотеза имеет место. Проверяемая нулевая гипотеза (H_0 -гипотеза) сформулирована так: нет различия между признаками (между сравниваемыми методами диагностики ХТБ) или нет связи между наличием фактора и наличием эффекта. Если расчетная вероятность статистики критерия χ^2 $p < 0,05$ (или $< 0,01$, или $< 0,001$), то H_0 -гипотеза отвергалась при данном уровне значимости α ($\alpha = 0,05$, или $0,01$, или $0,001$) и принималась альтернативная гипотеза H_1 : есть различие между признаками (сравниваемыми методами) или есть связь между наличием фактора и результирующим эффектом.

Сравнительная оценка возможностей диагностических тестов (УЗИ, рентгенографии, МРТ по стандартному протоколу и мМРТ) производилась посредством таких критериев, как чувствительность, специфичность, точность метода, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов (с доверительными интервалами, ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 26 случаях (31,7%) из 82 обследованных на Т2 FS ВИ томограммах в области крестцово-подвздошных сочленений отмечались артефакты от неоднородного жироводавления, что снижало точную диагностику патологических изменений. В модифицированном протоколе мМРТ был использован метод T2 DIXON, позволяющий получить однородное подавление сигнала от жировой ткани на всей области сканирования, в отличие от T2 FS TSE.

В 19 случаях (22,3%) из 82 обследованных при МРТ по стандартному протоколу в области нижнего этажа брюшной полости отмечались признаки динамической нерезкости за счет артефактов от дыхательных движений передней брюшной стенки и/или активной перистальтики кишечника, ограничивающие визуализацию толстого кишечника и структур малого таза в зоне исследования. Использование в протоколе мМРТ режима BLADE-сканирования, подключение дыхательного навигатора и добавление второй радиочастотной катушки, устанавливаемой на область брюшной полости, позволило устранить данный вид артефактов на томограммах. Режим BLADE-сканирования снижает чувствительность детектора движений в процессе сканирования за счет сбора данных в концентрические прямоугольные полосы, которые вращаются вокруг k-пространства. Центральная часть k-пространства оцифровывается в течение каждого поступления полосы. Средняя полоса применяется для фазирования, перевода и коррекции вращения.

По результатам комплексного обследования было

выделено 5 групп пациенток: 1-я группа ($n=27$, 32,9%) — установлены вертеброгенные факторы развития ХТБ; 2-я ($n=6$, 7,3%) — наблюдался сакроилеит; 3-я ($n=11$, 13,4%) — отмечены заболевания кишечника; 4-я ($n=16$, 19,5%) — диагностировано варикозное расширение тазовых вен; 5-я ($n=27$, 32,9%) — выявлены признаки спаечного процесса в нижнем этаже брюшной полости.

У **пациенток 1-й группы** не получилось дифференцировать вертеброгенные факторы развития ХТБ по результатам УЗИ ввиду ограничения поля обзора. Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника в 9 случаях из 27 (33,3%) выявила косвенные признаки наличия грыж межпозвонковых дисков L1–S1. Информативность рентгенографии в диагностике вертеброгенных факторов ХТБ составила: чувствительность — 33,3%, специфичность — 89,1%; точность — 70,7%. Неудовлетворительная чувствительность была связана с отсутствием четкой визуализации мягких тканей и низкой контрастностью рентгенограмм. Во всех случаях после рентгенографии была необходимость дальнейшего лучевого обследования пациентов как при неуточненной патологии, так при выявленных вертеброгенных факторах для уточнения характера изменений и диагностики сопутствующей гинекологической патологии.

При помощи МРТ по стандартному протоколу установили дегенеративно-дистрофические изменения только у 11 пациенток из 27 (40,7%).

У 25 пациенток из 82 обследованных (30,5%) по данным мМРТ были выявлены вертеброгенные факторы развития ХТБ. Среди них у 18 (72%) обнаружены протрузии дисков L1–S1, у 6 (24%) диагностирована сакрализация/люмбализация, у 4 (16%) — синовит дугоотростчатых суставов, у 4 (16%) — арахноидальные синовиальные кисты (ввиду сочетания у пациентов одновременно нескольких экстрагенитальных факторов развития ХТБ общая сумма выявленных методом мМРТ патологических изменений превышает 100%).

Для достоверной оценки уровня дегенеративных изменений, а также размеров протрузий и взаимоотношения диска с спинномозговыми корешками в модифицированный протокол МРТ для пациенток 1-й группы включены T1 TSE, T2 TSE, T2 FS TSE последовательности для пояснично-крестцового отделов позвоночника. T2-ВИ и T2 FS ВИ в корональной проекции позволили диагностировать сакрализацию или люмбализацию L5, S1 позвонков (рис. 1).

Дополнительно на мМРТ были выявлены изменения, повлиявшие на дальнейшую тактику лечения. Так, на фоне дегенеративных изменений дисков поясничного отдела в 4 случаях определялись признаки формирования экструзии с миграцией и тенденцией к секвестрации. Пациентки направлены на консультацию к нейрохирургу и в дальнейшем им рекомендовано оперативное вмешательство. В одном случае в поясничном позвонке обнаружена крупная гемангиома, зацементированная впоследствии.

В диагностике вертеброгенных факторов развития

ХТБ МРТ по модифицированному протоколу показала высокую чувствительность — 92,6% (ДИ 81,3–92,6%), специфичность — 100% (ДИ 94,5–100%) и точность — 97,6% (ДИ 90,1–97,6%) (табл. 2).

Обнаружены статистически значимые различия в выявляемости вертеброгенных факторов между рентгенографией пояснично-крестцового отдела позвоночника, МРТ по стандартному протоколу сканирования и мМРТ ($p < 0,01$) (табл. 3).

У **пациенток 2-й группы** по данным мМРТ выявлен сакроилеит.

Рентгенография позволила диагностировать заболевание только в одном случае, в то время как у 4 пациенток отмечались «псевдопоражения»: за воспалительный процесс принимались дегенеративные изменения илеосакральных сочленений (рис. 2).

На МРТ малого таза по стандартному протоколу ввиду ограничения поля обзора только у одного пациента выявлены признаки воспалительных изменений крестцово-подвздошных суставов.

Информативность мМРТ в диагностике сакроилеита составила: чувствительность — 100% (ДИ 63,5–100%); точность — 98,8% (ДИ 92,6–98,8%); специфичность — 98,7% (ДИ 95,3–98,7%).

У **пациенток 3-й группы** по данным комплексного обследования выявлены признаки поражения кишечника, верифицированные методом колоноскопии у 5 человек.

В 4 случаях по данным мМРТ было исключено наличие инвазии эндометриоза в стенку прямой кишки, выявленное по результатам УЗИ: фиброзные изменения при ретроцервикальном эндометриозе ими-

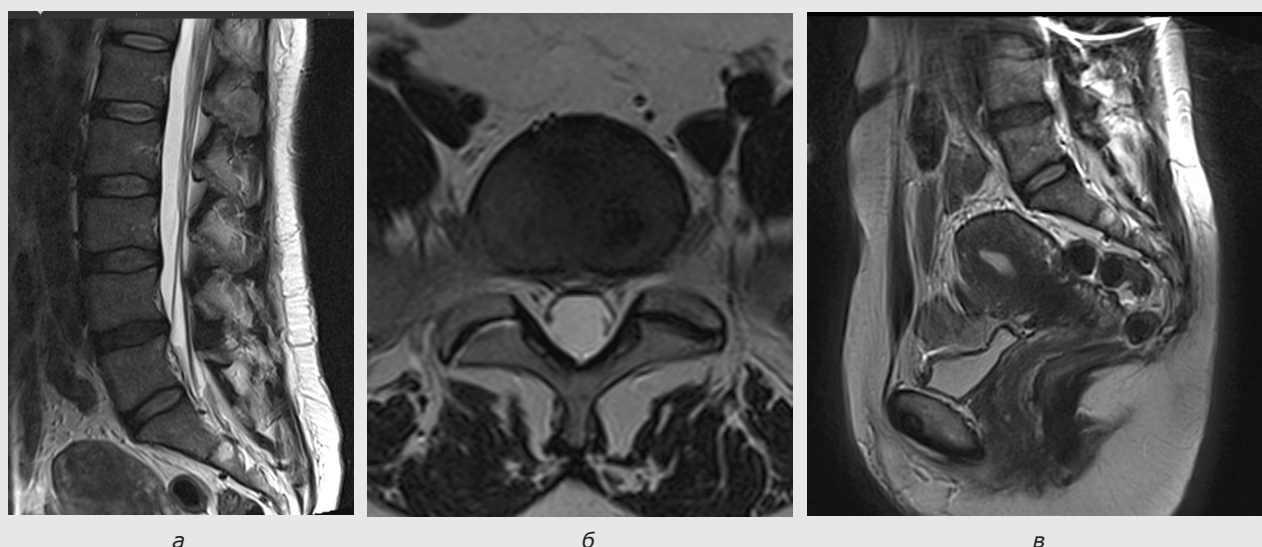


Рис. 1. МР-томограммы поясничного и крестцового отделов позвоночника в Т2-ВИ (а) — в сагиттальной плоскости, в Т2-ВИ — в аксиальной плоскости (б)

Протрузия диска L4-L5. На Т2-ВИ томограмме малого таза в сагиттальной плоскости (в) стандартное поле обзора ограничивает визуализацию структур поясничного отдела позвоночника

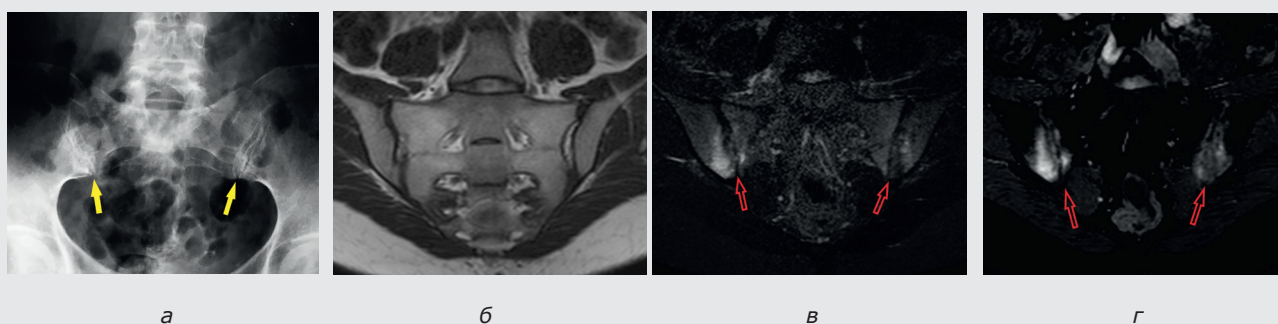


Рис. 2. Цифровая рентгенограмма в прямой проекции (а); МР-томограмма в корональной проекции в Т2-ВИ (б); в Т2 STIR ВИ (в) и в Т2 DIXON субтракция «только вода» и «только жир» (г)

На рентгенограмме и МР-томограмме в Т2-ВИ определяется неравномерное расширение суставных щелей обоих крестцово-подвздошных сочленений (желтые стрелки). На МР-томограммах в Т2 STIR ВИ и в Т2 DIXON субтракция в боковых массах крестца и субхондральных отделах подвздошных костей определяются зоны отека — двусторонний сакроилеит (красные стрелки)

Таблица 2

Эффективность методов лучевой диагностики при визуализации экстрагенитальных факторов развития ХТБ, % (n=82)

Показатели	Методы	Se	Sp	PPV	NPV	Ac
Сакроилеит	РГ	16,67	94,94	20,00	93,75	89,41
	MPT (СП)	16,67	100,00	100,00	93,83	93,90
	мМРТ	100,00	98,67	87,50	100,00	98,78
Вертеброгенные факторы	РГ	33,33	89,09	60,00	73,13	70,73
	MPT (СП)	40,74	96,36	84,62	76,81	78,05
	мМРТ	92,59	100,00	100,00	96,49	97,56
ВБВТ	УЗИ	56,25	98,48	90,00	90,28	90,24
	MPT (СП)	31,25	98,46	83,33	85,33	85,19
	мМРТ	81,25	96,97	86,67	95,52	93,90
Спаечный процесс	УЗИ	62,96	89,09	73,91	83,05	80,49
	MPT (СП)	70,37	96,36	90,48	86,98	87,80
	мМРТ	92,59	98,18	96,15	96,43	96,34
Заболевания кишечника	УЗИ	18,18	97,18	50,00	88,46	86,59
	MPT (СП)	27,27	98,59	75,00	89,74	89,02
	мМРТ	63,64	100,00	100,00	94,67	95,12

Примечание: мМРТ — МРТ по модифицированному протоколу сканирования; МРТ (СП) — МРТ по стандартному протоколу сканирования; РГ — рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза; ВБВТ — варикозная болезнь вен таза; Se — чувствительность; Sp — специфичность; PPV — прогностичность положительного результата; NPV — прогностичность отрицательного результата; Ac — точность метода.

Таблица 3

Оценка значимости различий выявляемости факторов развития ХТБ разными методами

Показатели	Сравниваемые методы	χ^2	P (χ^2)	Различия	Уровень значимости
Сакроилеит	РГ — мМРТ	4,7	0,03	Есть	<0,05
	РГ — МРТ	0	1	Нет	>0,05
	MPT(СП) — мМРТ	4,7	0,03	Есть	<0,05
Вертеброгенные факторы	РГ — мМРТ	0,2	0,64	Нет	>0,05
	РГ — МРТ	9,5	0,003	Есть	<0,01
	MPT(СП) — мМРТ	6,9	0,008	Есть	<0,01
ВБВТ	УЗИ — мМРТ	0,45	0,5	Нет	>0,05
	УЗИ — МРТ(СП)	1,83	0,18	Есть	<0,05
	MPT(СП) — мМРТ	3,9	0,04	Есть	<0,05
Спаечный процесс	ЛС — мМРТ	0,11	0,74	Нет	>0,05
	ЛС — МРТ(СП)	1,9	0,17	Нет	>0,05
	MPT(СП) — мМРТ	1,1	0,29	Нет	>0,05
Заболевания кишечника	ФКС — мМРТ	0,9	0,32	Нет	>0,05
	ФКС — МРТ(СП)	4,9	0,03	Есть	<0,05
	УЗИ — мМРТ	3,4	0,04	Есть	<0,05

Примечание: мМРТ — МРТ по модифицированному протоколу сканирования; МРТ (СП) — МРТ по стандартному протоколу сканирования; РГ — рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза; ЛС — лапароскопия; ФКС — фиброколоноскопия; ВБВТ — варикозная болезнь вен таза.

тировали патологический процесс на эхограммах. При МРТ по модифицированному протоколу между листком брюшины и стенкой кишки удалось визуализировать сохранный мезоректальную клетчатку. В одном случае был диагностирован первичный аппендагит жирового привеска сигмовидной кишки (рис. 3).

Информативность мМРТ в диагностике заболеваний кишечника составила: чувствительность — 63,4% (ДИ 38,7–63,4%); точность — 95,1% (ДИ 88,4–95,1%); специфичность — 100% (ДИ 96,1–100%).

У **пациенток 4-й группы** по итогам комплексного обследования диагностировано варикозное расширение тазовых вен. На УЗИ с доплерографией патология верно обнаружена в 9 случаях (56,3%); а с помощью МРТ по стандартному протоколу — в 5 (31,3%).

При выполнении мМРТ за счет включения в протокол сканирования программ бесконтрастной МР-венографии в режиме TOF 2D у 2 пациенток дополнительно установлено ретроаортальное расположение левой почечной вены с признаками ее компрессии

позади аорты (см. табл. 1, рис. 4). В 3 случаях выявлен синдром Мея–Тернера.

Информативность мМРТ в диагностике варикозной болезни вен малого таза составила: чувствительность — 81,3% (ДИ 60,1–91,2%); точность — 93,9% (ДИ 85,7–97,8%); специфичность — 97,0% (ДИ 91,8–99,4%).

У **пациенток 5-й группы** по данным комплексного обследования выявлены признаки спаечного процесса.

По данным УЗИ и МРТ по стандартному протоколу спаечный процесс был выявлен в 17 (20,7%) и 19 (23,2%) случаях соответственно. По результатам мМРТ за счет использования программы T2 SPACE BI (см. табл. 1) в 6 случаях дополнительно были выявлены признаки спаечного процесса в ретроцервикальной области.

Информативность мМРТ в диагностике спаечного процесса составила: чувствительность — 92,6% (ДИ 80,3–96,1%); точность — 96,3% (ДИ 88,3–98,6%); специфичность — 98,2% (ДИ 92,2–99,9%).

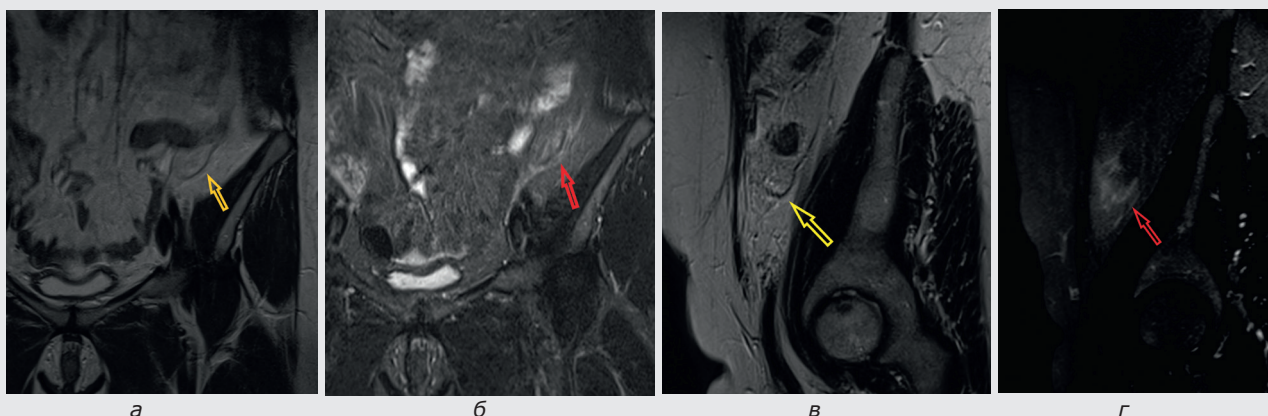


Рис. 3. МР-томограммы нижнего этажа брюшной полости в T2-ВИ (а) и T2 FS ВИ (б) — в коронарной плоскости; в T2 ВИ (в) и T2 FS ВИ (г) — в сагиттальной плоскости

На T2 ВИ визуализируется округлое образование с высоким МР-сигналом (желтые стрелки), несколько ниже МР-сигнала от неизменной жировой ткани, с тягистостью за счет воспаления, окруженного кольцевидной зоной гипоинтенсивного МР-сигнала толщиной 2–3 мм. На T2 FS ВИ визуализируется образование с повышенным МР-сигналом, окруженное кольцевидной зоной гиперинтенсивного МР-сигнала (красная стрелка) толщиной 2–3 мм с тягистостью



Рис. 4. МР-ангиография нижней полой вены. Синдром щелкунчика (задний вариант)

На T2 ВИ (а) и МР-ангиограмме (б) в аксиальной плоскости определяется ретроаортальное расположение левой почечной вены. На 3D реконструкции МР-ангиограмм во фронтальной (в) и аксиальной (г) плоскостях левая почечная вена в области сдавления — 2,5 мм в d (зеленая стрелка), до аорты — 9 мм в d (желтая стрелка)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный протокол бесконтрастной МРТ малого таза для высокопольного МР-томографа дает возможность получать в рамках одного исследования МР-изображения малого таза и смежных анатомических областей без дополнительной модернизации оборудования и программного обеспечения.

МРТ по модифицированному протоколу превосходит УЗИ, рентгенографию и стандартное МР-обследование малого таза в установлении многих экстрагенитальных факторов ($p < 0,05$). В некоторых случаях выявленные симптомы клинически значимые и могут повлиять на дальнейшую тактику ведения данных пациентов.

Использование протокола повышает качество лучевой диагностики экстрагенитальной патологии при ХТБ. Его можно рекомендовать для внедрения в клиническую практику в комплексе с другими методами клинично-инструментального обследования. МРТ часто выступает в качестве уточняющей методики исследования после УЗИ брюшной полости и малого таза, а в ряде случаев позволяет отказаться от проведения УЗИ. Тем не менее основным в диагностике заболеваний органов малого таза и брюшной полости является именно УЗИ.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Безнощенко Г.Б., Московенко Н.В., Кравченко Е.Н., Кропмаер К.П., Цыганкова О.Ю., Безнощенко А.Б., Леванович Е.М., Грицюк И.М. Хроническая боль при сочетанной патологии тазовых органов у женщин. *Таврический медико-биологический вестник* 2017; 20(2): 7–12. Beznoshchenko G.B., Moskovento N.V., Kravchenko E.N., Kropmaer K.P., Tsygankova O. Ju., Beznoshchenko A.B., Levonovich E.M., Gritsyuk I. M. Chronic pain with combined pathology of the pelvic organs at women. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2017; 20(2): 7–12.
- Осипова Н.А., Зазерская И.Е. Клинично-патфизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической тазовой боли в гинекологической практике. *Consilium Medicum* 2015; 17(6): 56–60. Osipova N.A., Zazerskaya I. E. Clinico-pathophysiological and pharmacological aspects of chronic pelvic pain in gynecological practice. *Consilium Medicum* 2015; 17(6): 56–60.
- Сибирская Е.В., Мовсесян М.Х., Мовсесян Э.Х. Симптом хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом и миомой матки (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2018; 24(5): 95–100. <http://doi.org/10.17116/repro20182405195>. Sibirskaya E.V., Movsesyan M. Kh., Movsesyan E. Kh. Chronic pelvic pain in women with endometriosis and uterine myoma (a review). *Problemy reproduktivnoy* 2018; 24(5): 95–100.
- Williams R.E., Hartmann K.E., Sandler R.S., Miller W.C., Steege J.F. Prevalence and characteristics of irritable bowel syndrome among women with chronic pelvic pain. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 104(3): 452–458.
- Haggerty C.L., Peipert J.F., Weitzen S., Hendrix S.L., Holley R.L., et al. Predictors of chronic pelvic pain in an urban population of women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Sexually transmitted diseases* 2005; 32(5): 293–299.
- Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив* 2019; 91(5): 84–88. <http://doi.org/10.2644/2/00403660.2019.05.000208>. Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskiy arkhiv* 2019; 91(5): 84–88. <http://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000208>.
- Пучкова Е.Н., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике тазового инфильтративного эндометриоза. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2014; 3: 24–34. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2014-0-3-24-34>. Puchkova E.N., Merzhina E.A., Sinitsyn V. E. Capabilities of magnetic resonance imaging to diagnose infiltrating pelvic endometriosis. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2014; 3: 24–34. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2014-0-3-24-34>.
- Juhan-Duguet V. Chronic pelvic pain: An imaging approach. *Diagn Interv Imaging* 2015; 96(10): 997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.07.010>.
- Dessouky R., Xi Y., Scott K.M., Khaleel M., Gill K., Jones S., Khalifa D.N., Tantawy H.I., Aidaros M., Chhabra A. Magnetic Resonance Neurography in Chronic Lumbosacral and Pelvic Pain: Diagnostic and Management Impact-Institutional Audit. *World Neurosurgery* 2018; 114: 77–113. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.072>.
- Rotman J.A., Kierans A.S., Lo G., Gavlin A., Guniganti P. Imaging of chronic male pelvic pain: what the abdominal imager should know. *Abdominal Radiology* 2019; 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02353-0>.
- Баринов А.Н. Диагностика и лечение тазовой боли. *Медицинский совет* 2015; 10: 66–76. Barinov A. N. Diagnosis and treatment of pelvic pain. *Meditinskiy sovet* 2015; 10: 66–76.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

К.А. Завылова, аспирант кафедры лучевой диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; врач МРТ ООО «Региональный диагностический центр»

Для контактов:

Завылова Ксения Александровна, e-mail: stayerK@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ БИОМАРКЕРА GDF-15 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ

УДК: 616.132–036.11–006–07

14.01.05 — кардиология

Поступила 07.02.2020 г.

Шаленкова М.А.^{*1}, Иванов А.В.¹, Терехова В.В.²¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Маркер системного воспаления и фиброза GDF-15 является прогностическим маркером течения как острого коронарного синдрома (ОКС), так и онкологических заболеваний (ОЗ).

Цель исследования — выявить особенности содержания GDF-15 у больных ОКС с наличием ОЗ в анамнезе.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование, включавшее 88 больных ОКС (средний возраст — 65,5±8,8 года), из которых у 34 человек было верифицированное ОЗ (основная группа). 54 пациента с изолированным ОКС составили контрольную группу. Уровень GDF-15 в крови у больных обеих групп оценивали в 1-е сутки госпитализации, для сравнения анализировали уровень маркеров NT-proBNP и hs-CRP как наиболее изученных.

Кроме того, оценивали 95 показателей (клинических и лабораторно-инструментальных) и наличие осложнений.

Результаты и обсуждение. У больных основной группы по сравнению с контрольной начало заболевания было атипичным, с одышкой и/или общей слабостью (35±8,2 и 11±4,3% соответственно; $p=0,01$), чаще регистрировалась ОШ III–IV класса по Killip (29±7,8 и 7±3,4%; $p=0,014$), был ниже средний уровень Hb (125,6±27,9 и 141±16,6 г/л; $p=0,003$) и средняя величина ФВ ЛЖ (47,7±6,1 и 50,7±7,2%; $p=0,02$).

У больных обеих групп медиана содержания GDF-15 составила 1,6 [1,2; 2,25] нг/мл, что было выше его принятого референсного значения (<1,2 нг/мл).

Установлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем GDF-15 и СКФ_{СКД-EP} ($R=-0,21$; $p=0,049$), ФВ ЛЖ ($R=-0,22$; $p=0,04$), NT-proBNP ($R=0,37$; $p=0,0004$), hs-CRP ($R=0,22$; $p=0,037$).

У больных с осложненным течением ОКС ($n=46$), по сравнению с пациентами с неосложненным течением ($n=42$), была статистически значимо выше медиана GDF-15 (1,8 [1,3; 2,8] и 1,5 [1,2; 1,9] нг/мл соответственно; $p=0,044$). У больных ОШ III–IV класса по Killip ($n=14$), по сравнению с пациентами с ОШ I–II класса по Killip ($n=74$), была статистически значимо выше медиана GDF-15 (2,35 [2,1; 12,5] и 1,5 [1,2; 2,0] нг/мл соответственно; $p=0,0006$).

В группе больных ОКС с ОЗ медиана содержания GDF-15 была статистически значимо выше, чем в группе без ОЗ (1,95 [1,3; 2,8] и 1,45 [1,2; 2,0] нг/мл соответственно; $p=0,028$). При этом была установлена статистически значимая корреляция между наличием ОЗ и уровнем GDF-15 ($R=0,24$; $p=0,026$).

У больных с летальным исходом ($n=4$), по сравнению с выписанными ($n=84$), была статистически значимо выше медиана содержания GDF-15 (81 [3,1; 170,4] и 1,5 [1,2; 2,2] нг/мл соответственно; $p=0,0077$).

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение роли GDF-15 в комплексной оценке состояния больных ОКС с ОЗ и возможностей его использования в прогнозировании течения ОКС у таких больных в анамнезе.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; онкологические заболевания; GDF-15.

THE PARTICULARITIES OF BIOMARKER GDF-15 CONCENTRATION IN PATIENTS PRESENTING ACUTE CORONARY SYNDROME AND CANCER IN ANAMNESIS

M. A. Shalenkova^{*1}, A. V. Ivanov¹, V. V. Terekhova²¹ Municipal clinical hospital № 38, Nizhny Novgorod² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The marker of systemic inflammation and fibrosis GDF-15 (growth differentiation factor 15) is a prognostic marker for the acute coronary syndrome (ACS) and various oncological diseases (OD).

Aim of study was to identify the features of the concentration of GDF-15 in patients with ACS and OD in anamnesis.

Materials and methods. It was a single-center prospective study included 88 patients with ACS, 38,6±5,2% of them had verified OD (the main group). The average age of patients is 65.5 ± 8.8 years. The level of GDF-15 in the blood was evaluated on the first day of hospitalization. Statistical processing of the results was carried out using the program Statistica 10.0. The level of statistical significance adopted $p<0,05$.

Results and discussion. In patients with ACS and OD ($n=34$), compared with patients with ACS without OD ($n=54$), the

onset of the disease was more often atypical with shortness of breath or general weakness ($35 \pm 8,2$ и $11 \pm 4,3\%$, respectively, $p = 0.01$), Killip class III–IV class AHF was more often recorded ($29 \pm 7,8$ и $7 \pm 3,4\%$, $p = 0.014$), the average Hb level was lower (125.6 ± 27.9 and 141 ± 16.6 g / l, $p = 0.003$) and the mean LVEF (47.7 ± 6.1 and $50.7 \pm 7.2\%$, $p = 0.02$). In the group of patients with ACS ($n = 88$), the median concentration of GDF-15 was 1.6 [1.2 – 2.25] ng / ml, which was higher than its accepted reference value (<1.2 ng / ml). Statistically significant correlations between the level of GDF-15 and GFR CKD-EPI ($R = -0.21$ $p = 0.049$), LVEF ($R = -0.22$ $p = 0.04$), NT-proBNP ($R = 0.37$ $p = 0.0004$), hs-CRP ($R = 0.22$ $p = 0.037$). In the subgroup of patients with a complicated course of ACS ($n = 46$), compared with the subgroup of an uncomplicated course ($n = 42$), the median GDF-15 was significantly higher (1.8 [1.3 – 2.8] and 1.5 [1.2 – 1.9] ng / ml, respectively, $p = 0.044$). In the subgroup of patients with AHF Killip III–IV ($n = 14$), compared with AHF Killip I–II ($n = 74$), the median GDF-15 was significantly higher (2.35 [2.1 – 12.5] and 1.5 [1.2 – 2] ng / ml, respectively $p = 0.0006$). In the group of patients with ACS with OD, the median content of GDF-15 was significantly higher than in the group without OD (1.95 [1.3 – 2.8] and 1.45 [1.2 – 2.0] ng / ml, respectively, $p = 0.028$). In this case, a statistically significant correlation was established between the presence of OD and the level of GDF-15 ($R = 0.24$; $p = 0.026$). In the group of patients with fatal outcome ($n = 4$), compared with the discharged patients ($n = 84$), the median concentration of GDF-15 was significantly higher (81 [3.1 – 170.4] and 1.5 [1.2 – 2.2] ng / ml, respectively, $p = 0.0077$).

Conclusion. Further study of the role of GDF-15 in a comprehensive assessment of the condition and the possibility of its use in predicting the course of ACS in patients with OD in anamnesis is necessary.

Key words: acute coronary syndrome, cancer, GDF-15.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) на фоне активного онкологического заболевания (ОЗ) встречается в 1,9–4,2% случаев. При этом в доступной литературе нет данных о частоте развития ОКС у больных с «излеченным» ОЗ, т.е. после завершения противоопухолевой терапии [1, 2].

К.М. Sturgeon с соавт. [3] проанализировали данные 3,5 млн. больных с ОЗ и показали, что они имеют высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ОКС; при этом максимальный риск смерти от ССЗ у них приходился на первые 6 мес и после 5 лет от момента подтверждения диагноза «Онкологическое заболевание» и после проведения противоопухолевой терапии.

М. Iannascone с соавт. [4] было показано, что наличие ОЗ является сильным независимым предиктором смерти и повторного инфаркта миокарда (ИМ) (OR=2,1; 1,8–2,5; $p < 0,001$) при ОКС.

Острый коронарный синдром часто развивается при прогрессировании ОЗ, проведении химио- и лучевой терапии, а также при хирургических вмешательствах [3, 5]. В то же время в действующих рекомендациях по ведению пациентов с ОКС с подъемом (ОКСпST) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) не представлено четкой позиции по ведению таких больных с ОЗ в анамнезе [6, 7].

В настоящее время ведущим звеном патогенеза ОКС считается воспаление в сосудистом русле (воспалительная теория атерогенеза) [8]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием в инфаркт зависимой коронарной артерии [9]. В то же время патогенез ОКС на фоне ОЗ часто связан со спазмом коронарной артерии, тромбозом и радиационным поражением (при проведении наддиафрагмальной лучевой терапии), изменениями в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, развитием кардиотоксичности при проведении химио- и лучевой терапии, наличием анемии [3, 10].

Для прогнозирования развития и течения ССЗ,

в том числе ОКС, у больных ОЗ активно изучаются различные биомаркеры. Одним из них является GDF-15 — фактор роста и дифференцировки 15 (англ. growth differentiation factor 15). Это маркер воспаления (в том числе в атеросклеротической бляшке) и апоптоза клеток, в первую очередь атипичных. Показано, что GDF-15 отражает прогрессирование ОЗ, эффективность противоопухолевой терапии, развитие кардиотоксичности на фоне химиотерапии [11]. В то же время установлено, что GDF-15 активно экспрессируется в сердце при ишемическом повреждении кардиомиоцитов, прогрессировании фиброза и ремоделировании миокарда [11]. В одном из исследований [12] показано, что GDF-15 может быть использован для оценки прогноза при ОКС.

Однако уровень GDF-15 не исследовался у больных ОКС с наличием ОЗ в анамнезе. В связи с этим **целью работы** стало изучение особенностей содержания биомаркера GDF-15 у больных острым коронарным синдромом с онкологическим заболеванием в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 4 этапа, включая ретроспективный и проспективный анализ данных на базе Регионального сосудистого центра № 2 Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко Н. Новгорода с января 2018 г. по май 2019 г. (рис. 1).

Критерии включения в исследование: наличие ОКСпST/ОКСбпST: ангинозная боль >20 мин и давностью <24 ч; высокочувствительный тропонин I $>0,1$ нг/мл и/или ЭКГ-критерии ОКСпST [6]/ОКСбпST [7]); возраст пациентов ≤ 85 лет; для основной группы — верифицированное ОЗ в стадии подготовки к лечению, в период лечения и после его завершения (<10 лет).

Критерии исключения: возраст >85 лет; раковая кахексия; хроническая сердечная недостаточность III стадии; хроническая болезнь почек C5 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²); острое инфекционное заболева-

ние; психические заболевания; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

На 1-м этапе исследования ретроспективно проанализированы 1523 истории болезни с шифром ОКС пациентов, поступивших за период с января по сентябрь 2018 г. Из них были выбраны 54 пациента с ОЗ в анамнезе и включены в группу ОКС с ОЗ. На 2-м этапе исследования (с октября 2018 г. по май 2019 г.) проспективно проанализированы пациенты, поступившие с диагнозом ОКС ($n=776$), из них еще 34 пациента с ОЗ в анамнезе включены в эту же группу. Таким образом, группу ОКС с ОЗ составили 88 пациентов. Группа ОКС без ОЗ ($n=88$) была сформирована методом копи-пара в соотношении 1:1 по полу, возрасту и структуре ОКС. На 3-м этапе проводилось сравнение данных групп по анамнестическим, клиническим, лабораторным, инструментальным параметрам с целью выявления особенностей клинического течения ОКС у больных с ОЗ в анамнезе.

На 4-м этапе исследования (см. рис. 1), результаты которого представлены в данной статье, анализировали уровень биомаркера GDF-15 в двух группах больных (средний возраст — $65,5 \pm 8,8$ лет): основной — ОКС с ОЗ ($n=34$, $39 \pm 5,2\%$) и контрольной — ОКС без ОЗ ($n=54$, $61 \pm 5,2\%$). При поступлении ОКСбпST был у 50% всех обследованных на 4-м этапе больных ($n=44$).

Наиболее частыми локализациями ОЗ были легкие, молочные железы, предстательная железа, также часто отмечались онкогематологические заболевания, что составило $71 \pm 7,8\%$ больных основной группы. Число пациентов с Т1–2 составило $50 \pm 8,6\%$, Т3–4 — $27 \pm 7,6\%$. Поражение лимфатических узлов отмечалось в $38 \pm 8,3\%$ случаев, отдаленные метастазы — в $15 \pm 6,1\%$. На момент госпитализации с ОКС у $59 \pm 8,4\%$ больных основной группы не было завершено лечение ОЗ, у остальных противоопухолевая терапия проводилась в период 2–8 лет до развития ОКС (средний срок — $4,0 \pm 1,8$ года). Противоопухолевое лечение включало оперативное вмешательство — у $62 \pm 8,3\%$ больных, химиотерапию — у $41 \pm 8,4\%$, лучевую терапию — у $18 \pm 6,6\%$. Комбинированное лечение получали $29 \pm 7,8\%$ пациентов; наиболее часто применялось оперативное вмешательство с курсами химиотерапии.

Обследование и лечение больных, включенных в исследование, было выполнено в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями ведения пациентов ОКСбпST [6] и ОКСбпST [7].

У всех больных с ОКС ($n=88$) оценивали 95 показателей, включая жалобы, данные анамнеза, клинические, лабораторно-инструментальные данные и другие, а также частоту развития сердечно-

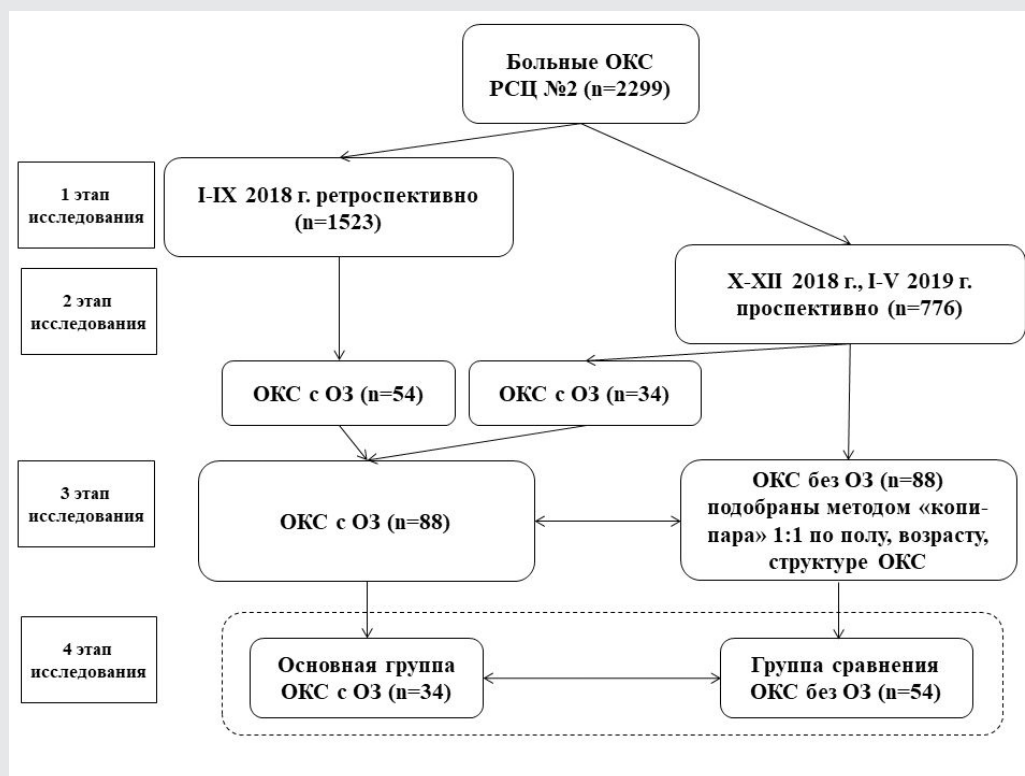


Рис. 1. Дизайн исследования; РСЦ — региональный сосудистый центр; ОКС — острый коронарный синдром; ОЗ — онкологическое заболевание

сосудистых осложнений (ССО), в том числе неургентных (ранней постинфарктной стенокардии, острой аневризмы ЛЖ, пароксизма наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий) и ургентных (кардиогенного шока, отека легких, тромбоза стента, острого почечного повреждения, разрыва миокарда), и исходов заболевания в период госпитализации.

Также у всех больных в первые сутки госпитализации исследовали в крови содержание GDF-15, N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP). Последние два являются наиболее изученными для мультимаркерной оценки больных с сочетанной патологией (ОКС с ОЗ в анамнезе) [8–12], поэтому они были взяты для сравнения с GDF-15.

Пробирки с кровью подвергались центрифугированию с дальнейшим замораживанием в специальных условиях. Определение исследуемых биомаркеров проводилось одномоментно в лицензированной Централизованной лаборатории «АБК-Мед» (Н. Новгород) в соответствии с инструкциями по применению наборов реагентов фирм-производителей. Содержание GDF-15 (нг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора фирмы Cloud-Clone Corp. (Китай); оптическую плотность — спектрофотометром Sunrise (Tecan, Австрия); NT-proBNP в сыворотке — методом одностадийного твердофазного иммуноферментного анализа с применением двух типов моноклональных антител к NT-proBNP с помощью набора фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск); hs-CRP в сыворотке (мг/л) — методом иммунотурбидиметрии на анализаторе Cobas (Roche Diagnostics International, Швейцария). Границы референсных значений для GDF-15—0,15–1,2 нг/мл [11, 12], NT-proBNP — 0–200 пг/мл, hs-CRP — 0–5 мг/л.

Для оценки риска смерти и повторного ИМ использовали шкалу GRACE [6, 7].

У 82±4,1% больных выполнена селективная коронарография. За гемодинамически значимый стеноз коронарной артерии был принят уровень поражения >50% [6, 7].

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 10.0. Вид распределения признака определялся с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения, в виде медианы (Me) и процентильного интервала [25; 75] в случае ненормального распределения. Качественные показатели представлены в виде процентных долей и стандартного отклонения доли (%). При сравнении количественных признаков независимых групп использовался критерий Манна–Уитни, для категориальных показателей — двусторонний критерий χ^2 Пирсона. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R) Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении больные ОКС с ОЗ ($n=34$), по сравнению с больными ОКС без ОЗ ($n=54$), статистически значимо чаще указывали в качестве ведущей жалобы одышку и/или общую слабость ($35 \pm 8,2$ и $11 \pm 4,3\%$ соответственно; $p=0,01$).

У больных основной группы, по сравнению с контрольной, была выше частота ишемической болезни сердца в анамнезе ($74 \pm 7,5$ и $48 \pm 6,7\%$ соответственно; $p=0,03$), перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) ($38 \pm 8,3$ и $19 \pm 5,3\%$ соответственно; $p=0,04$). При этом группы были сопоставимы по возрасту, частоте проводимых ранее чрескожных коронарных вмешательств, наличию сахарного диабета, фибрилляции предсердий, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Установлено, что у больных основной группы, по сравнению с контрольной, был статистически значимо выше уровень систолического АД ($149,2 \pm 22,2$ и $138,2 \pm 22,4$ мм рт.ст. соответственно; $p=0,009$), диастолического АД ($87,1 \pm 9,9$ и $80 \pm 10,9$ мм рт.ст. соответственно; $p=0,007$), частоты дыхательных движений ($18,9 \pm 2,5$ и $17,8 \pm 1,6$ в минуту соответственно; $p=0,04$), чаще были проявления острой сердечной недостаточности (ОЧН) III–IV класса по Killip ($29 \pm 7,8$ и $7 \pm 3,4\%$ соответственно; $p=0,014$). У этих больных были ниже средний уровень гемоглобина ($125,6 \pm 27,9$ и $141 \pm 16,6$ г/л соответственно; $p=0,003$) и средняя величина фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($47,7 \pm 6,1$ и $50,7 \pm 7,2\%$ соответственно; $p=0,02$).

В то же время больные обеих групп были сопоставимы по уровню электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}), мочевины, креатинина, скорости клубочковой фильтрации ($СКФ_{СКД-EP}$), баллам по шкале GRACE ($131 \pm 34,2$ и $132 \pm 29,7$ балла; $p=0,8$), по числу коронарных артерий с гемодинамически значимым стенозом и виду окклюзии, числу и виду установленных стентов.

При проведении специального лабораторного исследования установлено, что медиана содержания GDF-15 ($1,6$ [1,2; 2,25] нг/мл) у всех больных была выше его принятого референсного значения $<1,2$ нг/мл. На высокий уровень GDF-15 при ОКС указывается, в частности, в работе [12]. По данным [13], уровень GDF-15 $\geq 1,6$ нг/мл у больных ОКС соответствовал 5% риску смерти в течении 1 года наблюдения.

Проведен также анализ содержания NT-proBNP и hs-CRP у всех исследуемых больных. Медиана содержания NT-proBNP в крови составила $601,4$ [134,5; 1221,1] пг/мл, что соответствует данным литературы [14]. Медиана содержания hs-CRP — $9,4$ [5,9; 19,1] мг/л — была выше данных, представленных в литературе [15], что, возможно, связано с наличием ОЗ у 34 больных ОКС.

Установлено, что все исследуемые биомаркеры у больных ОКС ($n=88$) статистически значимо положительно коррелировали друг с другом: GDF-15 и NT-proBNP ($R=0,37$; $p=0,0004$), GDF-15 и hs-CRP

Содержание GDF-15, NT-proBNP, величина ФВ ЛЖ и количество баллов по шкале GRACE у больных с ОЧН I–II класса и III–IV класса по Killip

Показатели	ОЧН I–II (n=74)	ОЧН III–IV (n=14)	p
GDF-15, нг/мл	2,35 [2,1; 12,5]	1,5 [1,2; 2,0]	0,0006
NT-proBNP, пг/мл	534,6 [103,5; 1190,4]	1040,9 [607,7; 2185,5]	0,016
GRACE, баллы	126,1±29,5	161±24,2	0,0002
ФВ ЛЖ, %	50,4±6,7	44,9±6	0,005

Примечание: ОЧН — острая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

($R=0,22$; $p=0,037$), NT-proBNP и hs-CRP ($R=0,44$; $p=0,00002$), что может свидетельствовать об их взаимосвязи и роли в патогенезе ОКС. Наиболее сильные корреляционные связи были установлены между GDF-15 и NT-proBNP, NT-proBNP и hs-CRP.

Дополнительно проанализировали корреляционные связи между GDF-15 и 95 исследованными показателями (см. «Материалы и методы») у всех больных ОКС. При этом статистически значимые корреляционные связи установлены между уровнем GDF-15 и СКФ_{СКД-EP1} ($R=-0,21$; $p=0,049$), а также некоторыми показателями эхоКГ: конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($R=0,26$; $p=0,014$), конечно-систолическим объемом ЛЖ ($R=0,3$; $p=0,004$), ФВ ЛЖ ($R=-0,22$; $p=0,04$), систолическим давлением в легочной артерии ($R=0,31$; $p=0,003$).

У больных с ОКСnST ($n=44$) и ОКСбпST ($n=44$) статистически значимых различий по содержанию GDF-15 в крови выявлено не было.

При выписке из стационара ($n=84$) или по данным патологоанатомического исследования в случае летального исхода ($n=4$) в качестве окончательного диагноза установлены: ИМ — в $80\pm4,3\%$ случаев (в $69\pm5,5\%$ был Q-ИМ) и нестабильная стенокардия — в $20\pm4,3\%$ случаев.

Медиана содержания GDF-15 у больных с диагнозом ИМ ($n=70$) $1,6$ [$1,3$; $2,3$] и нестабильной стенокардии ($n=18$) $1,4$ [$1,2$; $2,2$] ($p=0,5$) не отличалась. Также медиана содержания GDF-15 была сопоставима у больных Q-ИМ ($n=48$) — $1,5$ [$1,2$; $2,2$] и не Q-ИМ ($n=22$) — $1,9$ [$1,3$ – $2,3$] ($p=0,2$). В то же время в подгруппе больных с ИМ, по сравнению с подгруппой больных нестабильной стенокардией, была статистически значимо выше медиана NT-proBNP (611 [$229,3$; $1426,8$] и $161,2$ [$23,9$; $894,3$] пг/мл соответственно; $p=0,01$) и hs-CRP ($11,7$ [$6,7$; 29] и $6,7$ [$3,6$; $8,4$] мг/л соответственно; $p=0,004$), что соответствует данным литературы [15].

В зависимости от наличия/отсутствия ССО все больные с ОКС ($n=88$) имели осложненное ($n=46$) или неосложненное ($n=42$) течение заболевания. Установлено, что при осложненном течении медиана содержания GDF-15 ($1,8$ [$1,3$; $2,8$] и $1,5$ [$1,2$; $1,9$] нг/мл соответственно; $p=0,044$) и NT-proBNP ($953,97$ [$500,64$; $1913,8$] и $273,46$ [$85,08$; $655,4$] пг/мл соответственно, $p=0,0004$) была статистически значимо выше, чем при неосложненном. При

этом медиана содержания GDF-15 была выше у больных ОКС с ургентными осложнениями ($n=29$), по сравнению с пациентами с неургентными осложнениями ($n=17$) ($2,2$ [$1,5$; $5,8$] и $1,3$ [$1,2$; $1,8$] нг/мл соответственно; $p=0,002$). Уровень hs-CRP бал одинаковым вне зависимости от вида осложнений.

Далее всех больных ОКС ($n=88$) разделили на подгруппы в зависимости от класса ОЧН по Killip: ОЧН I–II ($n=74$) и ОЧН III–IV ($n=14$). В подгруппе ОЧН III–IV класса по Killip, по сравнению с подгруппой больных с ОЧН I–II класса, были статистически значимо выше медиана содержания GDF-15 ($p=0,0006$), NT-proBNP ($p=0,016$), количество баллов по шкале GRACE ($p=0,0002$) и ниже — величина ФВ ЛЖ ($p=0,005$) (табл. 1), что соответствует данным литературы [13, 14].

В основной группе больных (ОКС с ОЗ, $n=34$) медиана содержания GDF-15 была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (ОКС без ОЗ, $n=54$) ($1,95$ [$1,3$; $2,8$] и $1,45$ [$1,2$; $2,0$] нг/мл соответственно; $p=0,028$) (рис. 2). По данным M. Putt с соавт. [16], более высокий уровень GDF-15 может свидетельствовать о кардиотоксичности перенесенной химиолучевой терапии, даже после ее завершения и восстановления нормальных значений других биомаркеров, таких как NT-proBNP.

Установлено, что медиана содержания NT-proBNP в группе основной группы больных ($947,3$ [$517,8$; $1598,2$] пг/мл) была практически в 2 раза выше, чем в контрольной ($491,1$ [$85,1$; $1069,1$] пг/мл; $p=0,006$), что, возможно, связано с повреждением миокарда при проведении противоопухолевой терапии, развитием кардиотоксичности [17] и более частыми явлениями ОЧН.

Медиана содержания hs-CRP также была статистически значимо выше в основной группе больных, по сравнению с контрольной ($14,1$ [$8,15$; $36,75$] и $7,8$ [$4,4$; $16,2$] мг/л соответственно; $p=0,01$), что может указывать на наличие системного воспаления и повышенный риск развития ССО [18].

Таким образом, больные ОКС с ОЗ имели статистически значимо более высокие уровни всех исследуемых в работе биомаркеров, чем больные ОКС без ОЗ, что может свидетельствовать о наличии и сохранении изменений в миокарде ЛЖ после проведения противоопухолевого лечения [17].

При отдельном анализе корреляционных связей

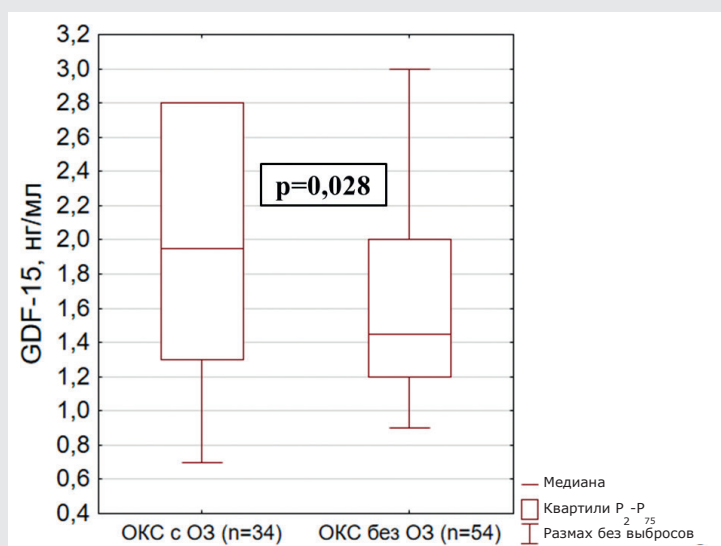


Рис. 2. Содержание GDF-15 в группах больных ОКС с ОЗ (n=34) и ОКС без ОЗ (n=54); ОКС – острый коронарный синдром; ОЗ – онкологическое заболевание

между изучаемыми биомаркерами в обеих группах установлено, что лишь в группе больных ОКС с ОЗ была статистически значимая связь только между содержанием GDF-15 и NT-proBNP ($R=0,5$; $p=0,0028$).

Кроме того, установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между наличием ОЗ у больных ОКС и уровнем GDF-15 ($R=0,24$; $p=0,026$), NT-proBNP ($R=0,3$; $p=0,0049$), hs-CRP ($R=0,27$; $p=0,01$), несмотря на то, что больные с ОКС с ОЗ были неоднородны по виду ОЗ, времени верификации диагноза и давности проведения противоопухолевой терапии.

За время госпитализации летальный исход был у 4 больных ОКС ($4,5 \pm 2,2\%$) из 88. Медиана содержания GDF-15 у них была статистически значимо выше по сравнению с 84 больными, выписанными из стационара (81 [3,1; 170,4] и 1,5 [1,2; 2,2] нг/мл соответственно; $p=0,0077$). При этом максимальные уровни GDF-15 были зафиксированы у больных, умерших на второй день госпитализации (n=2).

Кроме того, медиана содержания NT-proBNP в группе больных с летальным исходом (2099,1 [1091,3; 3105,8] пг/мл) была в 3,5 раза выше, чем у выписанных из стационара (581,4 [118,96–1196,1] пг/мл; $p=0,023$), а медиана содержания hs-CRP в этих подгруппах не отличалась (10,6 [5,78; 248,4] и 9,4 [5,9; 19,1] мг/л, соответственно; $p=0,8$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные ОКС с ОЗ в анамнезе имеют особенности клинической картины и содержания в крови биомаркера GDF-15, что свидетельствует о целесообразности выделения их в отдельную группу для оптимизации ведения независимо от давности проведения и вида противоопухолевой терапии. Необходимо дальнейшее изучение роли GDF-15 в ком-

плексной оценке состояния больных ОКС с ОЗ и возможностей его использования в прогнозировании течения ОКС таких больных в анамнезе.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vicinelli P., Martinoni A., Villani C., Zuccari M., Morra S., Di Credico G., D'Urbano M. Acute coronary syndrome and cancer: which therapeutic option first? *G Ital Cardiol (Rome)* 2015; 16(5): 316–319.
2. Лубоятникова Е.С., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Российский кардиологический журнал* 2017; 3(143): 140–144, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-140-144>. Luboyatnikova E.S., Duplyakov D.V. Acute coronary syndrome in malignancy patients. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2017; 3(143): 140–144, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-140-144>.
3. Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M., Zhou S., Trifiletti D.M., Jiang C., Kelly S.P., Zaorsky N.G. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019; 40(48): 3889–3897, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>.
4. Iannaccone M., D'Ascenzo F., Vadalà P., Wilton S.B., Noussan P., Colombo F., et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018; 7(7): 631–638, <https://doi.org/10.1177/2048872617706501>.
5. Баллюзек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных. *Российский кардиологический журнал* 2014; 5(109): 75–80, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-75-80>. Balluzek M.F., Ionova A.K. Cardio-oncology in treatment and rehabilitation programs of oncological patients. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2014; 5(109): 75–80, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-75-80>.
6. Рекомендации по ведению пациентов с острым инфарктом

миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23(5): 103–158, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2018; 23(5): 103–158, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>.

7. 7. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал* 2016; 3(131): 9–63. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2016; 3(131): 9–63.

8. 8. Абдурахманов М.М., Ахмедов Л., Тоиров И.Р. Дисфункция эндотелия и системное воспаление при остром коронарном синдроме. *Евразийский кардиологический журнал* 2019; 2: 198–199. Abdurakhmanov M.M., Axmedov L., Toirov I.R. Endothelial dysfunction and systemic inflammation in acute coronary syndrome. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2019; 2: 198–199.

9. 9. Рагино Ю.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Ложкина Н.Г., Балабушевич Т.А., Еременко Н.В., Негмаджонов У.Н. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме. *Кардиология* 2012; 52(2): 18–22. Ragino Yu.I., Kuimov A.D., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Lojkina N.G., Balabushevich T.A., Eremenko N.V., Negmadjonov U.N. Dynamics of changes of blood inflammatory-oxidative biomarkers in acute coronary syndrome. *Kardiologiya* 2012; 52(2): 18–22.

10. 10. Yetis Sayin B., Oto M. A. Acute coronary syndrome in cancer patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18(5): 361–372, <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0286-z>.

11. 11. Zimmers T.A., Jin X., Hsiao E.C., McGrath S.A., Esquela A.F., Koniaris L. G. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock* 2005; 23(6): 543–548.

12. 12. Zhang S., Dai D., Wang X., Zhu H., Jin H., Zhao R., Jiang L., Lu Q., Yi F., Wan X., Cui H. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16(1): 82, <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0250-2>.

13. 13. Kempf T., Björklund E., Olofsson S., Lindahl B., Allhoff T., Peter T., Tongers J., Wollert K.C., Wallentin L. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28(23): 2858–2865, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm465>.

14. 14. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А., Манюкова Э. Т. Содержание и роль биомаркеров в госпитальном периоде острого

коронарного синдрома. *Клиническая медицина* 2015; 93(2): 47–52. Mikhailova Z.D., Shalenkova M.A., Manyukova E. T. Biomarker content and role in hospital period of acute coronary syndrome. *Klinicheskaya meditsina* 2015; 93(2): 47–52.

15. 15. Зыков К.А., Нуралиев Э.Ю., Казначеева Е.И., Кузнецова Т.В., Яровая Е.Б., Масенко В.П., Кухарчук В. В. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты. *Кардиологический вестник* 2011; 1(18): 23–32. Zykov K.A., Nuraliev E. Yu., Kaznacheeva E.I., Kuznecova T.V., Yarovaia E.B., Masenko V.P., Kukharchuk V. Time course of changes in an inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and in those with stable angina pectoris. Communication II. Biochemical, immunological and clinical aspects. *Kardiologicheskiy vestnik* 2011; 1(18): 23–32.

16. 16. Putt M., Hahn V.S., Januzzi J.L., Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Picard M.H., Carver J.R., Halpern E.F., Kuter I., Passeri J., Cohen V., Banchs J., Martin R.P., Gerszten R.E., Scherrer-Crosbie M., Ky B. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem* 2015; 61(9): 1164–1172, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.241232>.

17. 17. Трушева К.С., Байболова М.К., Токтарбаева А.А. Кардионкология: противораковое лечение и сердечно-сосудистые исходы. *Достижения науки и образования* 2018; 6(28): 96–99. Trusheva K.S., Baybolova M.K., Toktarbaeva A.A. Cardiology: anti-cancer treatment and cardiovascular outcomes. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya* 2018; 6(28): 96–99.

18. 18. Shitara J., Ogita M., Wada H., Tsuboi S., Endo H., Doi S., Konishi H., Naito R., Dohi T., Kasai T., Okazaki S., Isoda K., Suwa S., Miyauchi K., Daida H. Clinical impact of high-sensitivity C-reactive protein during follow-up on long-term adverse clinical outcomes in patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2019; 73(1): 45–50, <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.06.002>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М.А. Шаленкова, д. м. н., профессор, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

А.В. Иванов, врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

В.В. Терехова, студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Шаленкова Мария Алексеевна, e-mail: mshalenkova@yandex.ru

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

УДК: 616.831-009.11-009.7-053.8

14.01.11 — неврология

Поступила 22.02.2020 г.

К.С. Комшина*, Е.А. Антипенко

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — выявить распространенность, структуру и клинические особенности хронического болевого синдрома у взрослых пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП).

Материалы и методы. Обследовано 106 пациентов. Всем больным проведено нейроортопедическое обследование с использованием опросников и шкал: шкалы больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System — GMFCS), шкалы Ашворта, шкалы Барри–Олбрайт, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), Монреальской когнитивной шкалы (MoCA), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), опросника боли Мак-Гилла, Лидской шкалы оценки нейропатической боли (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — LANSS), опросника нейропатической боли (Douleur Neuropathique 4 Questions — DN4) и др. Выделены 2 группы пациентов: основная (n=76) — с хроническим болевым синдромом, контрольная (n=30) — без хронического болевого синдрома.

Результаты. Болевой синдром диагностировался у $71,7 \pm 4,3\%$ пациентов. Чаще жалобы предъявляли на боли в поясничной ($36,8 \pm 5,5\%$) и шейной ($30 \pm 5,3\%$) областях. Определялась ассоциация болевого синдрома с артрозами II и III стадии. Уровни спастичности и дистонии имели положительную корреляцию с интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале ($r=0,99$ и $r=0,94$ соответственно; $p=0,004$). Интенсивность боли имела прямую корреляцию с уровнем по шкале глобальных моторных функций GMFCS ($r=0,64$; $p=0,005$). Болевой синдром был более выражен у пациентов с гиперкинетической формой заболевания (8 [4] см по ВАШ).

У пациентов с ДЦП и хроническим болевым синдромом диагностирован субклинический уровень тревоги (9 [4] баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии). При оценке эмоционально-аффективных расстройств отдельно в каждой из выделенных групп выявлено, что уровень тревоги и депрессии выше в основной группе ($p=0,04$). У $84 \pm 4,2\%$ пациентов основной группы боль была смешанной (наблюдались сочетания ноцицептивной и нейропатической, ноцицептивной и психогенной, нейропатической и психогенной).

Заключение. Предложены уравнения линейной регрессии для прогнозирования выраженности болевого синдрома у взрослых пациентов с ДЦП. Установлено, что болевой синдром у взрослых пациентов с ДЦП диагностируется в большинстве случаев, локализация боли в поясничном и шейном отделах позвоночника встречается чаще, интенсивность боли зависит от формы заболевания и степени нарушения больших моторных функций. Показано, что увеличение мышечного тонуса и дистонии повышает выраженность болевого синдрома у взрослых пациентов с ДЦП. Выявлен самый распространенный тип болевого синдрома — смешанный.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; взрослые; хронический болевой синдром.

ASSESSMENT OF PAIN SYNDROME IN ADULTS WITH CEREBRAL PALSY

K.S. Komshina *, E.A. Antipenko

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Aim of study — to reveal the prevalence, structure and clinical features of chronic pain syndrome in adult patients with cerebral palsy (CP)

Materials and methods. 106 patients were examined. All patients underwent an orthopedic and neurologic examination using questionnaires and scales: Large Motor Function Classification System (GMFCS) scales, Ashworth scales, Barry — Albright scales, hospital anxiety and depression scales (HADS), Montreal cognitive function rating scale (MoCA), visual analogue scale (VAS), McGill pain questionnaire, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), neuropathic pain questionnaire (Douleur Neuropathic 4 Questions — DN4), etc. The patients were divided into 2 groups: main group- with chronic Olevia syndrome, control group — without chronic pain.

Results. Pain syndrome was diagnosed in $71.7 \pm 4.3\%$ of patients. More often complaints were presented for pain in the lumbar ($36.8 \pm 5.5\%$) and cervical ($30 \pm 5.3\%$) areas. The association of pain with arthrosis of the 2nd and 3rd stage was determined. Spasticity and dystonia levels had a positive correlation with pain intensity on a visual analogue scale ($r = 0.99$ and $r = 0.94$, respectively; $p = 0.004$). The intensity of pain was directly correlated with the level on the scale of global motor functions GMFCS ($r = 0.64$; $p = 0.005$). Pain syndrome was more pronounced in patients with a hyperkinetic form of the disease (8 [4] centimeters on a visual analogue scale).

In patients with cerebral palsy and chronic pain, a subclinical level of anxiety was diagnosed (9 [4] points using hospital anxiety and depression scale). When assessing emotional — affective disorders separately in each of the selected groups, the level of anxiety and depression was found to be higher in the main group ($p = 0.04$). In $84 \pm 4.2\%$ of patients of the main

group, the pain was mixed (there were combinations of nociceptive and neuropathic, nociceptive and psychogenic, neuropathic and psychogenic, nociceptive, neuropathic and psychogenic pain).

Conclusion. The equations of linear regression are proposed to predict the severity of pain in adult patients with cerebral palsy. Pain in adult patients with cerebral palsy is diagnosed in most cases, location of pain in the lumbar and cervical spine is more common. The intensity of pain depends on the form of the disease and the degree of disorder of large motor functions. An increase in muscle tone and dystonia increases the severity of pain in adult patients with cerebral palsy. The most common type is a mixed type of pain.

Key words: cerebral palsy, adults, chronic pain syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич — это стабильное нарушение развития моторики и поддержания позы вследствие повреждения и/или аномалии развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [1–3]. По данным литературы, более 60% пациентов, страдающих детским церебральным параличом, испытывают хроническую боль и оценивают ее интенсивность как среднюю, а 15–20% пациентов — как высокую [4–6]. ДЦП является неизлечимым заболеванием, поэтому актуальность диагностики и лечения видов боли сохраняется и после того, как пациенты переходят во взрослый возраст.

Цель исследования — выявить распространенность, структуру и клинические особенности болевого синдрома у взрослых пациентов с детским церебральным параличом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» наблюдались 106 взрослых пациентов с диагнозом ДЦП (женщины — 61,3±4,7%, мужчины — 38,7±4,7%, уровни по GMFCS (Gross Motor Function Classification System) — I–IV). Возраст пациентов составил 18–62 года (средний возраст — 32 года).

У 26,4±4,2% пациентов имела место спастическая диплегия; в 20,8±4% случаев — спастический гемипарез; сочетание гемипареза с гиперкинезами наблюдалось в 18,9±3,8% случаев; гиперкинетический вариант отмечался у 16±3,6% пациентов; чистый тетрапаретический вариант (двойная гемиплегия) — у 10,4±2,9% человек; атактическая форма, сочетание атаксии и гемипареза составили по 2,8±1,7 и 1,9±1,4%, соответственно.

Каждому пациенту было проведено нейроортопедическое обследование. Для измерения спастичности использовали шкалу Ашворта, дистонии — шкалу Барри–Олбрайт; для оценки характера нарушений психоэмоциональной сферы — госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS); для выявления когнитивных нарушений — Монреальскую когнитивную шкалу (Montreal Cognitive Assessment — MoCA); для оценки жизнедеятельности — Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), шкалу Баррела; для оценки состояния позвоночника и суставов выполняли рентгенологическое исследование; функционального состояния периферической нервной системы и мышц (по показаниям) — электромиографию.

Для определения интенсивности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу и опросник боли Мак-Гилла. Для оценки нейропатического компонента применяли Лидскую шкалу оценки нейропатической боли (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — LANSS), опросник нейропатической боли (Douleur Neuropathique 4 Questions — DN4).

В исследовании выделены следующие типы болевого синдрома:

1) нейропатический, при котором отмечались повреждение соматосенсорной системы в анамнезе, спонтанные и вызванные позитивные и негативные сенсорные феномены с локализацией боли в нейроанатомической зоне [7];

2) ноцицептивный — боль локализована и легко описывается, можно определить болевой раздражитель. При устранении повреждающего фактора или проведении адекватного лечения боль купируется. Выражается в миофасциальном, мышечно-тоническом, суставном, вертебральном синдромах [8];

3) психогенный — наличие болевого синдрома, который характеризуется множественностью, длительностью, аморфностью в описании, диспропорцией между клиническими проявлениями и органическим дефектом, связью с психическим состоянием пациента и не подходит под критерии ноцицептивного и нейропатического механизмов [9]. Психогенный компонент считался клинически значимым при значениях госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS 9–11 баллов.

Выделены 2 группы пациентов: основная (n=76) — с болевым синдромом, контрольная (n=30) — без болевого синдрома (см. таблицу).

Для оценки характера распределения данных брали тест Колмогорова–Смирнова. Возраст пациентов представлен в формате медиана [размах вариации], распределение пациентов по полу и формам заболевания — в формате процентная доля ± стандартное отклонение процентной доли, результаты обследования по шкалам и опросникам — в формате медиана [межквартильный размах]. При статистическом анализе данных сравнение количественных показателей проведено с помощью критерия Манна–Уитни, сравнение качественных показателей — критерия χ^2 Пирсона, оценка корреляций — теста корреляции Спирмена. В уравнениях линейной регрессии рассчитывался коэффициент детерминации R^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с использованием MS Excel, программы Statistica 6.1.

Характеристика основной и контрольной групп пациентов

Показатель	Основная группа (n=76)	Контрольная группа (n=30)
Пол, м/ж, %	38,1±5,6/61,8±5,6	40±5,6/60±5,6
Возраст, лет	35,02 [38]	36,1 [30]
Спастичность по шкале Ашворта, баллы	2,15±1,13*	0,83±0,5
Дистония по шкале Барри-Олбрайта, баллы	1,25±1,09*	0,49±0,25
Показатели когнитивного статуса по шкале MoCA, баллы	25 [6]	22 [7]
Наличие 2 и более коморбидных заболеваний, %	57,5±5,4*	22,4±7
Показатели тревоги по шкале HADS, баллы	9 [4]*	7,5 [5]
Показатели депрессии по шкале HADS, баллы	6 [4,75]*	3 [4,25]*

Примечание: * — различия статистически значимы ($p \leq 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Болевой синдром имелся у 71,7±4,3% пациентов. Больные предъявляли жалобы на боль различной локализации: в поясничном (36,8±5,5%), шейном (30±5,3%), грудном (6,6±2,9%) отделах позвоночника, плечевых (6,6±2,9%), тазобедренных (3,9±2,2%), коленных (3,9±2,2%) суставах, изолированно в руках (2,6±1,9%).

Проанализированы возможные причины болевого синдрома. Аномалии и дисплазии позвоночника были обнаружены в 24±4,9% случаев в основной группе. Результат, сопоставимый с данным, был получен в контрольной группе — 17±6,9%. У 33±5,4% пациентов основной группы обнаружены признаки артроза плечевых, тазобедренных, коленных суставов II стадии, у 25±5% — I стадии, у 1±1% — артроз голеностопного сустава III стадии. В контрольной группе рентгенологически определялся артроз I стадии у 50±9,1% пациентов. Таким образом, болевой синдром ассоциирован с артрозами II и III стадий. Среди возможных миогенных этиологических факторов боли были выделены повышение мышечного тонуса, дистонические проявления.

Между основной и контрольной группами обнаружены статистически значимые различия в выраженности спастичности, дистонии, тревоги, депрессии, распространенности коморбидных заболеваний (см. таблицу).

Спастичность и дистония имели положительную корреляцию с интенсивностью боли по ВАШ ($r=0,99$ и $r=0,94$ соответственно; $p=0,004$).

Регрессионные модели для уровней боли и спастичности, боли и дистонии имеют высокое качество соответствия реальным данным и хорошо объясняют фактические наблюдения ($R^2=0,95$; $R^2=0,89$ соответственно). Исходя из этого, для прогнозирования интенсивности болевого синдрома у взрослых пациентов с ДЦП можно использовать уравнения линейной регрессии

$$y = 2,7953x + 0,5038$$

где y — выраженность боли по ВАШ в см; x — уровень спастичности по шкале Ашворта в баллах;

$$y = 2,3088x + 0,5735$$

где y — выраженность боли по ВАШ в см; x — уровень дистонии по шкале Барри-Олбрайт в баллах.

Интенсивность боли имела положительную корреляцию с уровнем по шкале GMFCS ($r=0,64$; $p=0,005$), т.е. при большей выраженности двигательного дефицита пациенты имели более интенсивные боли. Кроме того, высокий уровень GMFCS связан с более высокой коморбидностью.

Болевой синдром был сильнее выражен у пациентов с гиперкинетической формой заболевания (8 [4] см по ВАШ). Также высокая интенсивность боли имела при спастическом гемипарезе (5 [3]), смешанной форме — с сочетанием тетрапареза и гиперкинезов (4 [3]), спастической диплегии (4 [3]). Наименьшая выраженность боли наблюдалась при двойной гемиплегии (3 [1]). Следует отметить, что максимальная тяжесть двигательного дефицита по шкале GMFCS регистрировалась у пациентов с гиперкинетической и гемипаретической формами заболевания, что соответствовало высокой выраженности болевого синдрома у данных пациентов (см. рисунок).

Интенсивность боли, измеренная по шкале Мак-Гилла (35,5 [8,75] баллов), имела сильную положительную корреляционную связь с оценкой боли самим пациентом по ВАШ ($r=0,94$; $p=0,005$).

У пациентов с детским церебральным параличом диагностирован субклинический средний уровень тревоги. Депрессивных расстройств не выявлено. При оценке эмоционально-аффективных расстройств отдельно в каждой из выделенных групп определено, что уровень тревоги и депрессии выше в основной группе (см. таблицу).

У 84±4,2% пациентов боль была смешанной (на-



Рис. 1. Зависимость интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от формы ДЦП

блюдались сочетания ноцицептивной и нейропатической; ноцицептивной и психогенной; нейропатической и психогенной; ноцицептивной, нейропатической и психогенной боли). У $12 \pm 3,7\%$ пациентов боль носила изолированный ноцицептивный характер, у $5 \pm 2,5\%$ — изолированный нейропатический характер.

Пациенты с нейропатическим и ноцицептивным компонентами боли использовали дескрипторы боли, соответствующие имеющемуся у них типу болевого синдрома; пациенты с психогенной болью — преимущественно эмоционально окрашенные дескрипторы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность болевого синдрома у пациентов с ДЦП подтверждается данными литературы [2–4].

Выраженная степень двигательных нарушений по шкале GMFCS у взрослых пациентов с ДЦП сочетается с интенсивным болевым синдромом. Этому способствуют несколько факторов: перенапряжение мышц за счет вынужденных поз и движений, иммобилизация, сдавление суставов вследствие дисбаланса возбужденных и расслабленных мышц, деформации позвоночника и спастичность [5, 10]. В связи с ограниченной физической активностью данные пациенты подвержены риску развития остеопороза, одним из проявлений которого выступает боль [11].

Кроме того, высокий уровень GMFCS связан с более высокой коморбидностью, при которой наблюдается синдром системного воспаления и хронизация боли [11].

Максимальная выраженность боли наблюдалась при гиперкинетической форме заболевания. Это может быть связано с тем, что одним из немоторных проявлений дистонии выступает болевой синдром. Так, по данным различных авторов, болевой синдром был ведущей жалобой у 60–75% больных с дистонией [12, 13].

С помощью регрессионных моделей можно прогно-

зировать выраженность болевого синдрома при выявленных уровнях спастичности и дистонии у взрослых пациентов с детским церебральным параличом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болевой синдром у взрослых пациентов с ДЦП диагностируется в большинстве случаев. Локализация боли в поясничном и шейном отделах позвоночника встречается чаще. Наблюдается ассоциация болевого синдрома с артрозами II и III стадий. Интенсивность боли зависит от формы заболевания и степени нарушения больших моторных функций. Увеличение мышечного тонуса и дистонии повышает выраженность болевого синдрома у взрослых пациентов с ДЦП. Самый распространенный — это смешанный тип болевого синдрома.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баранов А.А. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом: учеб.-метод. пособие. М.: ПедиатрЪ; 2014. Baranov, A.A. *Kompleksnaya otsenka dvigatel'nykh funktsij u patsientov s detskim tserebral'nym paralichom*: Ucheb.-metod posobie [Comprehensive assessment of motor functions in patients with cerebral palsy]. Moscow: Peditr; 2014.
2. Colver A., Fairhurst C., Pharoah P.O.D. Cerebral palsy. *Lancet* 2014; 383(9924): 1240–1249, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61835-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61835-8).
3. Oskoui M. Growing up with cerebral palsy: contemporary challenges of healthcare transition. *Can J Neurol* 2012; 39: 23–25, <https://doi.org/10.1017/S0317167100012634>.
4. McDowell B.C., Duffy C., Lundy C. Pain report and musculoskeletal impairment in young people with severe forms of cerebral palsy: a population-based series. *Res Dev Disabil* 2017; 60: 277–284, <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.10.006>.
5. Poirot I., Laudy V., Rabilloud M., Roche S., Ginhoux T., Kassai B., Vuillerot C. Prevalence of pain in 240 non-ambulatory children with severe cerebral palsy. *Ann Phys Rehabil Med* 2017; 60(6): 371–375, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.03.011>.

6. Hirsh A. T., Kratz A. L., Engel J. M., Jensen M. P. Survey results of pain treatments in adults with cerebral. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90: 207–216, <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182063bc9>.
7. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Диагностика и фармакотерапия нейропатической боли. *PMЖ* 2009; 20: 1389–13947. Danilov A. B., Davydov O. S. Diagnostika i farmakoterapiya nejropaticheskoy boli. *RMZH* 2009; 20: 1389–13947.
8. Колоколов О. В., Ситкали И. В., Колоколова А. М. Ноцицептивная боль в практике невролога: алгоритмы диагностики, адекватность и безопасность терапии. *PMЖ* 2015; 12: 664–667. Kolokolov O. V., Sitkali I. V., Kolokolova A. M. Nociceptive pain in the practice of a neurologist: diagnostic algorithms, adequacy and safety of therapy. *RMZH* 2015; 12: 664–667.
9. Волель Б. А., Петелин Д. С., Рожков Д. О. Хроническая боль в спине и психические расстройства. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019; 1 (11): 17–24, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-17-24>. Volel' B. A., Petelin D. S., Rozhkov D. O. Chronic back pain and mental disorders. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psichosomatika* 2019; 1 (11): 17–24, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-17-24>.
10. Jahnsen R. Pain hurts 2: changes over time in children and young people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(4): 345–346, <https://doi.org/10.1111/dmcn.13365>.
11. Shin Y. K., Yoon Y. K., Chung K. B., Rhee Y., Cho S. R. Patients with non-ambulatory cerebral palsy have higher sclerostin levels and lower bone mineral density than patients with ambulatory cerebral palsy. *Bone* 2017; 103: 302–307, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.07.015>.
12. Суворова В. А., Антипенко Е. А. Немоторные проявления торсионной дистонии. *Медицинский альманах* 2018; 5 (56): 117–19, <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-5-117-119>. Suvorova V. A., Antipenko E. A. Non-motor manifestations of torsion dystonia. *Medit-sinskiy al'manakh* 2018; 5 (56): 117–19, <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-5-117-119>.
13. Орлова О. Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. *Нервные болезни* 2016; 4: 3–13. Orlova O. R. Focal dystonia: modern approaches to diagnosis and botulinum therapy possibilities. *Nervnye bolezni* 2016; 4: 3–13.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

К. С. Комшина, аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е. А. Антипенко, д. м. н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Комшина Ксения Сергеевна, e-mail: komshina-ksenia@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ПРИ СТРУЙНОМ ВВЕДЕНИИ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

УДК: 616.831-001-085

14.01.20 — анестезиология-реаниматология

Поступила 15.02.2020 г.

О.В. Военнов¹, Е.А. Абрамова^{1, 2}, Г.А. Бояринов¹, А.О. Трофимов^{1, 2}, Л.В. Бояринова^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород,

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Цель исследования — изучить изменения показателей церебральной гемодинамики и метаболизма у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ) при струйном введении этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) в зависимости от типа нарушения мозгового кровотока.

Материалы и методы. Обследованы 50 пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ, которым дополнительно к стандартному лечению вводили внутривенно струйно ЭМГПС в дозе 100 мг. До введения, через 30 мин и 1 ч после инфузии препарата методом транскраниальной доплерографии изучали показатели линейной скорости кровотока (ЛСК): систолическую ($V_{\max}$) и диастолическую ($V_{\min}$) скорости кровотока, пульсационный индекс и индекс сопротивления, а также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержание глюкозы и лактата в венозной крови, забранной из внутренней яремной вены на стороне поражения головного мозга.

Результаты. У всех пострадавших независимо от типа нарушения мозгового кровотока через 30 мин после внутривенной струйной инфузии ЭМГПС в дозе 100 мг наблюдается увеличение $V_{\max}$, уменьшение содержания глюкозы, повышение активности ЛДГ и уровня лактата, и только у пациентов с гипоперфузией головного мозга отмечается нормализация систолической и диастолической скоростей кровотока и биомаркеров тканевой гипоксии. Через час после инфузии у пациентов с гипоперфузией все исследуемые параметры мозгового кровотока и метаболизма остаются на уровне должных величин, а у пациентов с затрудненной церебральной перфузией, гиперперфузией и особенно с ангиоспазмом регистрируемые величины показателей ЛСК и лактата свидетельствуют о регрессии, но еще сохранении повышенного тонуса сосудов головного мозга и лактатацидоза. Содержание глюкозы, активность ЛДГ определяются в референсных интервалах.

Заключение. При струйной инфузии цитопротектора ЭМГПС у пациентов с сочетанной ЧМТ необходимо учитывать тип нарушения мозгового кровотока, так как данная методика его введения у пострадавших с затрудненной церебральной перфузией, гиперперфузией и ангиоспазмом усугубляет его расстройства мозгового кровотока и метаболические проявления гипоксии головного мозга и только у пациентов с гипоперфузией вызывает нормализацию церебральной гемодинамики и биомаркеров тканевой гипоксии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; цитопротектор этилметилгидроксипиридина сукцинат; мозговой кровоток; глюкоза; лактат.

CHANGES IN CEREBRAL HEMODYNAMICS AND METABOLISM INDICATORS IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY USING JET INFUSION OF ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE DEPENDING ON THE TYPE OF CEREBRAL CIRCULATION DISORDER

O.V. Voyennov¹, E.A. Abramova^{1, 2}, G.A. Boyarinov¹, A.O. Trofimov^{1, 2}, L.V. Boyarinova^{1, 2}

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

Aim of study was to study changes in cerebral hemodynamics and metabolism in patients with combined traumatic brain injury (TBI) with jet administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) depending on the type of cerebral circulation disorder.

Materials and methods. Fifty patients with severe combined TBI were examined. Additionally to the standard treatment, they

were treated with 100 mg EMHPS intravenously. 30 minutes prior to and one hour after the infusion, transcranial dopplerography methods were used to examine linear blood flow velocity (LBFV): systolic (V_{max}) and diastolic (V_{min}) blood flow velocities, pulsation index (PI) and resistance index (RI), as well as lactate dehydrogenase (LDH) activity, glucose and lactate content in venous blood taken from the internal jugular vein on the affected side.

Results. The increase in V_{max} , decrease in glucose, increase in LDH activity and lactate levels was noted in all patients regardless of the type of cerebral circulation disorder in 30 minutes after an intravenous jet infusion of EMHPS in a dose of 100 mg. The normalization of systolic and diastolic blood flow rates and tissue hypoxia biomarkers was mentioned in patients with cerebral hypoperfusion only. All studied parameters of cerebral blood flow and metabolism remain at a proper level an hour after the infusion period in patients with brain hypoperfusion. Only in patients with obstructed cerebral perfusion, hyperperfusion, and especially with angiospasm, the recorded values of the LBFV and lactate indicators demonstrated regression, as well as maintenance an increased tone of the vessels of the brain and lactic acidosis. Glucose content, LDH activity are determined at the reference intervals.

Conclusion. It is necessary to take into account the type of cerebral circulation disorder in patients with combined TBI during jet infusion of the EMHPS cytoprotector, as this technique of its administration aggravates cerebral blood flow disorders and metabolic manifestations of cerebral hypoxia in patients with obstructed cerebral perfusion, hyperperfusion, and angiospasm. It causes the normalization of cerebral hemodynamics and biomarkers of tissue hypoxia in patients with hypoperfusion only.

Key words: traumatic brain injury; cytoprotector ethylmethylhydroxypyridine succinate; cerebral circulation; glucose; lactate.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность вопросов, связанных с лечением пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ), не вызывает сомнений [1, 2]. Применение методов интенсивной терапии, направленных на выведение пострадавших из шока и восстановление гомеостаза у таких пациентов, является необходимой частью лечения [3–6].

Направлением, позволяющим минимизировать риск развития вторичных ишемических повреждений головного мозга, может быть использование средств антигипоксической и антиоксидантной направленности [7–11].

Одним из лекарственных средств, обладающих доказанным универсальным цитопротективным действием на все органы и ткани, включая головной мозг, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС — международное непатентованное название препарата, торговое — Мексикор). В ранее проведенных исследованиях было показано, что применение ЭМГПС у пациентов с ишемическим повреждением головного мозга, миокарда, при синдроме полиорганной недостаточности позволяет минимизировать степень ишемических органических повреждений и улучшает функциональное состояние органов [12–22].

Вместе с тем совершенно не изученным остается вопрос о том, как изменяется нарушенный мозговой кровоток и сопряженный с этим метаболизм головного мозга у пациентов с сочетанной ЧМТ при внутривенном болюсном введении ЭМГПС [22]. Вероятно, противоишемическое действие препарата может быть связано с его непосредственным цитопротективным влиянием не только на «сумеречную зону» головного мозга, но и на мозговой кровоток. В связи с этим изучение влияния болюсного введения ЭМГПС в дозе 100 мг на показатели линейной скорости кровотока и содержание глюкозы, лактата и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в венозной крови у указанной категории пациентов представляет практический интерес.

Цель исследования — изучить изменения показателей церебральной гемодинамики и метаболизма у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой при струйном введении этилметилгидроксипиридина сукцината в зависимости от типа нарушения мозгового кровотока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 50 пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ (табл. 1). Средний возраст составил 43 [57; 28] года. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Регионального травматологического центра (Н. Новгород) пострадавших обследовали и лечили согласно стандартам.

Критерии включения в исследование: возраст от 21 до 60 лет; ЧМТ средней и тяжелой степени, сочетанная с внечерепными повреждениями длинных трубчатых костей и/или грудной клетки и/или живота (депрессия сознания — 4–13 баллов по шкале ком Глазго — ШКГ); необходимость лечения в ОРИТ; согласие пациента или его законных представителей на применение ЭМГПС в комплексе инфузионно-трансфузионной терапии.

Критерии исключения: наличие терминального состояния (менее 4 баллов по ШКГ); одновременное использование других нейротропных препаратов, влияющих на тонус сосудов головного мозга; сахарный диабет; индивидуальная непереносимость препарата; необходимость в проведении экстренного нейрохирургического вмешательства.

Среди пациентов тяжелое состояние было у 12, крайне тяжелое — у 38 пострадавших. В последней группе отмечали явления травматического шока, имелась необходимость выполнения больным искусственной вентиляции легких. После введения пациентов из состояния травматического шока, при условии наличия у них критериев включения в исследование, дополнительно на фоне стандартной инфузионно-трансфузионной терапии внутривенно струйно вводили ЭМГПС в дозе 100 мг.

Таблица 1

Характеристика пациентов (M±m)

Показатель	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Мужчины	32	64±6,8
Женщины	18	36±6,8
Тяжелое состояние	38	76±6
Крайне тяжелое состояние	12	24±6
Сочетанная ЧМТ: только со скелетной травмой со скелетной травмой и повреждением органов грудной клетки и/или живота	14	28±6,4
	36	72±6,4
Уровень сознания, баллов по ШКГ: 11–13 8–10 4–7	28	56±7
	18	36±6,8
	4	8±3,8
Тяжесть состояния по шкале APACHEII, баллы, Me [25; 75]	21 [24; 18]	

Доза выбрана как рекомендуемая для однократного введения препарата.

До введения, через 30 минут и 1 ч после инфузии ЭМГПС, используя отечественную ультразвуковую диагностическую систему «Сономед 300В» («Спектрмед», Москва), методом транскраниальной доплерографии датчиком 2 мГц изучали показатели линейной скорости кровотока (ЛСК): систолическую и диастолическую скорости кровотока, пульсационный индекс и индекс сопротивления. Применялась общепринятая методика зондирования средних мозговых и базилярной артерий через височное «окно» R. Aaslid et al. [23]. На основании данных транскраниальной доплерографии все пациенты были разделены на 4 группы: с затрудненной перфузией (n=13), с ангиоспазмом (n=12), с церебральной гипоперфузией (n=13) и с церебральной гиперперфузией (n=12).

При анализе полученных данных ЛСК за норму брали значения показателей, представленных в работе Б.В. Гайдара и соавт. [24]: Vmax — 80–100 см/с, Vmin — 30–50 см/с, PI — 0,7–0,9 ед., RI — 0,5 ед.

На основании анализа вышеуказанных показателей авторы представили характеристику типов нарушения мозгового кровотока: у пациентов с затрудненной перфузией определяются снижение диастолической скорости и увеличение пульсационного индекса более 0,9 ед., с вазоспазмом — повышение систолической скорости более 120 см/с и пульсационного индекса более 0,9 ед., с гипоперфузией — снижение систолической и диастолической скоростей, с гиперперфузией — увеличение систолической и диастолической скоростей, а также пульсового индекса до 0,9 ед.

На основе верификации полученных данных у пациентов устанавливали тип (паттерн) мозгового кровотока (ангиоспазм, затрудненная перфузия, гипоперфузия, гиперперфузия, нормоперфузия) и его изменения после внутривенного струйного введения

ЭМГПС. В венозной крови, забранной из внутренней яремной вены на стороне поражения головного мозга, определяли содержание глюкозы, лактата и активность ЛДГ на аппарате Mitsubishi Chemical Medience Corporation (Япония). При интерпретации исследуемых параметров использовали значения референсных интервалов: для ЛДГ — 225–450 ед., глюкозы — 3,0–6,1 ммоль/л, лактата — 0,9–1,9 ммоль/л.

Проведение клинического исследования «Влияние ЭМГПС (Мексикора) на организм больных с сочетанной ЧМТ» разрешено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».

Статистическая обработка материала проводилась с помощью онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators>. Средние значения представлены в виде M±m (среднее арифметическое ± средняя ошибка) или Me [25; 75]. Статистическую значимость показателей определяли с использованием критерия Стьюдента для параметрических показателей. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 30 мин после внутривенного болюсного введения ЭМГПС в дозе 100 мг у пациентов с **затрудненной перфузией** регистрировали увеличение Vmax на 66,2±5,74%, Vmin — на 161,7±7,09% и снижение PI — на 73,12±4,6% и RI — на 54,3±4,6% (табл. 2). При такой направленности показателей мозгового кровотока в крови яремной вены определяли уменьшение содержания глюкозы на 11,8±4,2%, повышение активности ЛДГ — на 9,9±1,49% и уровня лактата — на 34,5±3,21% (табл. 3). Через час после введения препарата наблюдали нормализацию систолической и диастолической скоростей, пульсационного индекса и индекса сопротивления, что сопровождалось восстановлением активности ЛДГ, содержания глюкозы и лактата до исходных величин.

Через 30 мин после введения ЭМГПС у пациентов

Таблица 2

**Динамика показателей церебральной гемодинамики после струйной инфузии ЭМГПС
в зависимости от типа нарушения мозгового кровотока у пациентов с сочетанной ЧМТ**

Тип нарушения мозгового кровотока	Параметр	Исходное значение	Постинфузионный период, мин	
			30	60
Затрудненная перфузия (n=13)	Vmax, см/с	67,9±2,4	112,6±1,4*	103,1±1,4* ⁺
	Vmin, см/с	28,8±0,9	75,4±2,3*	49,6±1,9* ⁺
	PI, ед.	0,93±0,02	0,35±0,01*	0,67±0,03* ⁺
	RI, ед.	0,57±0,01	0,26±0,01*	0,52±0,02 ⁺
Ангиоспазм (n=12)	Vmax, см/с	181,7±5,1	203,1±4,4*	182,3±4,7 ⁺
	Vmin, см/с	58,5±2,9	43,4±2,3*	58,8±2,3 ⁺
	PI, ед.	1,23±0,04	1,61±0,03*	1,26±0,03 ⁺
	RI, ед.	0,67±0,03	0,77±0,03*	0,69±0,03 ⁺
Гипоперфузия (n=13)	Vmax, см/с	43,7±2,1	75,6±3,7*	62,3±2,8*
	Vmin, см/с	14,5±0,9	31,7±1,8*	28,3±1,3*
	PI, ед.	0,93±0,02	1,31±0,03*	0,85±0,02 ⁺
	RI, ед.	0,58±0,01	0,79±0,01*	0,54±0,01 ⁺
Гиперперфузия (n=12)	Vmax, см/с	123,1±3,6	136,2±4,2*	118,6±2,1 ⁺
	Vmin, см/с	63,3±3,1	69,1±2,6	58,4±1,8 ⁺
	PI, ед.	0,72±0,01	0,73±0,01	0,76±0,01
	RI, ед.	0,49±0,01	0,4±0,01	0,51±0,02

* — статистически значимое различие значений от исходного (p<0,05); ⁺ — между этапами послеинфузионного периода (p<0,05).

Таблица 3

**Динамика маркеров тканевой гипоксии в оттекающей от головного мозга крови после струйной инфузии ЭМГПС
в зависимости от типа нарушения мозгового кровотока у пациентов с сочетанной ЧМТ**

Тип нарушения мозгового кровотока	Параметр	Исходное значение	Постинфузионный период, мин	
			30	60
Затрудненная перфузия (n=13)	Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,2	5,2±0,2*	5,6±0,2
	Лактат, ммоль/л	2,2±0,01	2,96±0,01*	2,1±0,1 ⁺
	ЛДГ, ед.	403,5±12,2	443,4±9,3*	421,7±10,7
Ангиоспазм (n=12)	Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,2	5,2±0,02	5,5±0,02 ⁺
	Лактат, ммоль/л	2,3±0,01	3,4±0,01*	2,2±0,01 ⁺
	ЛДГ, ед.	428,8±21,1	587,1±20,7*	438,9±11,6 ⁺
Гипоперфузия (n=13)	Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,2	5,4±0,1	5,5±0,2
	Лактат, ммоль/л	2,3±0,01	1,7±0,01*	1,9±0,01
	ЛДГ, ед.	397,8±13,2	287,4±26,7*	368,3±11,3 ⁺
Гиперперфузия (n=12)	Глюкоза, ммоль/л	5,75±0,2	5,15±0,1	5,6±0,2
	Лактат, ммоль/л	2,1±0,01	2,5±0,01*	2,1±0,01 ⁺
	ЛДГ, ед.	381,3±9,6	439,6±16,5*	418,2±11,7

* — статистически значимое различие значений от исходного (p<0,05); ⁺ — между этапами послеинфузионного периода (p<0,05).

с ангиоспазмом на фоне уже увеличенных значений показателей ЛСК возросли $V_{\max}$ на $11,1 \pm 2,33\%$, PI — на $35,5 \pm 4,22\%$ и RI — на $14,9 \pm 4,35\%$. Наряду с этим отмечали достоверное уменьшение содержания глюкозы на $8,8 \pm 3,75\%$, увеличение активности ЛДГ — на $37,4 \pm 2,34\%$ и уровня лактата — на $48,9 \pm 10,4\%$. Через час после болюсного введения препарата наблюдали уменьшение выраженности явлений ангиоспазма и затрудненной перфузии. Величины показателей ЛСК, пульсационного индекса, индекса сопротивления и маркеров тканевой гипоксии уменьшились до исходных значений.

Через 30 мин после введения ЭМГПС у пациентов **с церебральной гипоперфузией** наблюдали увеличение $V_{\max}$ на $74,4 \pm 6,65\%$, $V_{\min}$ — на $118 \pm 8,94\%$, PI — на $40,8 \pm 5,1\%$, RI — на $36,2 \pm 6,31\%$ и уменьшение активности ЛДГ — на $27,7 \pm 2,25\%$, содержание глюкозы — на $8,47 \pm 3,6\%$ и лактата — на $27,7 \pm 2,25\%$. Показатели ЛСК восстановились до нормальных величин, а значения маркеров тканевой гипоксии определялись в референсных интервалах. Через час после болюсного введения препарата, по сравнению с предыдущим этапом исследования, отмечали снижение $V_{\max}$ на $21,3 \pm 2,3\%$, $V_{\min}$ — на $10,3 \pm 2,9\%$, PI — на $35,1 \pm 4,1\%$ и RI — на $22,8 \pm 3,2\%$. В то же время показатели мозгового кровотока регистрировались в пределах должных величин, активность ЛДГ, содержание глюкозы и лактата по-прежнему определялись в референсных интервалах.

Через 30 мин после введения ЭМГПС у пациентов **с церебральной гиперперфузией** наблюдали увеличение $V_{\max}$ на $10,5 \pm 2,7\%$ и $V_{\min}$ — на $9,5 \pm 3,7\%$, пульсационный индекс и индекс сопротивления не изменялись. Вместе с тем в венозной крови, оттекающей от головного мозга, определяли уменьшение содержания глюкозы на $10,1 \pm 1,3\%$, увеличение активности ЛДГ — на $17,8 \pm 1,96\%$ и уровня лактата — на $18,9 \pm 7,3\%$. Через час после струйного введения препарата наблюдали восстановление показателей мозгового кровотока и маркеров тканевой гипоксии до исходных значений.

Анализ полученных результатов проведенного исследования позволяет заключить, что у всех пострадавших независимо от типа нарушения мозгового кровотока, обусловленного сочетанной ЧМТ, через 30 мин после внутривенной струйной инфузии ЭМГПС в дозе 100 мг увеличивается $V_{\max}$, уменьшается содержание глюкозы, повышаются активность ЛДГ и уровень лактата. Однако только у пациентов с гипоперфузией головного мозга отмечается нормализация систолической и диастолической скоростей кровотока и биомаркеров тканевой гипоксии.

Через час после инфузии у пациентов с гипоперфузией исследуемые параметры мозгового кровотока и метаболизма продолжают оставаться на уровне должных величин, а у пациентов с затрудненной церебральной перфузией, гиперперфузией и особенно с ангиоспазмом регистрируемые величины показателей ЛСК и лактата свидетельствуют о регрессии, но еще сохранении повышенного тонуса сосудов голов-

ного мозга и лактатацидоза. Содержание глюкозы, активность ЛДГ определяются в референсных интервалах.

Таким образом, струйное введение цитопротектора ЭМГПС в дозе 100 мг пациентам с нарушениями мозгового кровотока (затрудненной перфузией, гиперперфузией и ангиоспазмом), обусловленными сочетанной ЧМТ, сопровождается двухфазным изменением церебральной гемодинамики и биомаркеров тканевой гипоксии. В первые 30 мин происходит увеличение тонуса сосудов головного мозга и лактатацидоза, а спустя час после инфузии наблюдается благоприятное действие ЭМГПС, которое выражается в снижении ангиоспазма и регрессе метаболических проявлений гипоксии головного мозга. У пациентов с церебральной гипоперфузией уже через 30 мин после введения препарата отмечается нормализация тонуса сосудов головного мозга и величин биомаркеров тканевой гипоксии. Положительное влияние ЭМГПС на церебральную гемодинамику и метаболизм головного мозга продолжается и через час после инфузии.

Изменения мозгового кровотока и, как следствие, биомаркеров тканевой гипоксии при струйном введении ЭМГПС у пациентов с различными типами нарушений мозгового кровотока, вызванных сочетанной ЧМТ, очевидно, можно объяснять влиянием препарата как на сократительную функцию миокарда, так и непосредственно на эндотелиоциты сосудов головного мозга. Увеличение скоростных показателей мозгового кровотока зависит от инотропизма миокарда, который возрастает под влиянием ЭМГПС [22]. Кардиопротекторное действие ЭМГПС при критических состояниях доказано не только экспериментальными, но и клиническими исследованиями [25, 26].

Показано, что внутрибрюшинное введение ЭМГПС крысам, перенесшим ЧМТ, ограничивает повреждение архитектоники микроциркуляторного русла миокарда и нарушения в кардиомиоцитах, способствует быстрому и полному восстановлению структурной целостности биомембран эндотелиоцитов коронарных микрососудов, митохондрий, миофибрилл, ядра и саркоплазматического ретикулаума сердечных клеток [27–30]. Включение ЭМГПС в комплекс интенсивной терапии пациентов с сочетанной ЧМТ способствует восстановлению систолической функции левого желудочка, его мощности и тонуса кровеносных сосудов [27, 28, 30]. Благоприятное действие ЭМГПС на миокард при нейротравме обусловлено тем, что препарат, поставляя в цикл Кребса сукцинат, улучшает энергообмен в кардиомиоцитах за счет активации энергосинтезирующей функции митохондрий, переключая его на менее кислородзатратный путь синтеза молекул АТФ [31–35]. Известно также, что в процессе диссоциации ЭМГПС в кардиомиоцитах образуется производное 3-оксипиридина — эмоксипин, который благодаря своим антиоксидантным свойствам оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны органелл клеток [34, 36].

Итак, увеличение сердечного выброса уже через 30 мин после введения ЭМГПС у пациентов с нейротравмой и исходно с низким тонусом сосудов головного мозга вызывает:

- при гипоперфузии — нормализацию параметров ЛСК и маркеров тканевой гипоксии;
- при затрудненной перфузии — рост, по сравнению с должными значениями, величин как скоростных, так и метаболических исследуемых показателей. Наряду с этим у пациентов с высоким сосудистым тонусом (ангиоспазм, гиперперфузия) происходит еще в большей степени повышение сосудистого тонуса и величин маркеров гипоксии головного мозга. Через час после введения ЭМГПС вне зависимости от типа нарушения мозгового кровотока у всех пациентов определяется в разной степени снижение сосудистого тонуса. Такая вазодилатация, очевидно, обусловлена поступлением в мозговой кровоток ЭМГПС и воздействием его непосредственно на метаболизм эндотелиоцитов церебральных сосудов, так как известно, что препарат способен в условиях гипоксии восстанавливать NO-продуцирующую функцию эндотелия сосудов [25, 32, 37].

Принимая во внимание цитопротекторное действие ЭМГПС, логично полагать, что струйное введение препарата в дозе 100 мг у пациентов с нарушениями мозгового кровотока (затрудненной перфузией, гиперперфузией и ангиоспазмом), обусловленными сочетанной ЧМТ, в первые 30 мин сопровождается повышением тонуса мозговых сосудов и, как следствие, биомаркеров тканевой гипоксии в результате его кардиотропного действия — увеличения сердечного выброса, что в свою очередь вызывает рост церебрального перфузионного давления и ангиоспазм. Затем по мере поступления ЭМГПС в церебральный кровоток начинает проявляться его действие на эндотелиоциты сосудов головного мозга — снижается вазоспазм, улучшается микроциркуляция и уменьшаются метаболические проявления гипоксии головного мозга. И только у пациентов с церебральной гипоперфузией уже в первые 30 мин после струйного введения ЭМГПС в дозе 100 мг наблюдается одновременно цитопротекторный эффект препарата на кардиомиоциты и эндотелиоциты, что сопровождается нормализацией показателей мозгового кровотока и тканевой гипоксии.

Вышепредставленный анализ результатов проведенного исследования и литературных данных свидетельствует о том, что болюсное введение фармакологических средств с кардиотропным действием у пациентов с нарушением церебральной гемодинамики необходимо проводить с осторожностью, т.е. перед инфузией препарата следует определить тип нарушения мозгового кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При струйной внутривенной инфузии цитопротектора этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой необходимо учитывать тип нарушения мозгового

кровотока, так как при данной методике его введения у пострадавших с затрудненной церебральной перфузией, гиперперфузией и ангиоспазмом усугубляются расстройства мозгового кровотока и метаболические проявления гипоксии головного мозга, и только у пациентов с гипоперфузией происходит нормализация церебральной гемодинамики и биомаркеров тканевой гипоксии.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. и др. Целевая научно-техническая программа — стратегический путь решения проблем, связанных с черепно-мозговой травмой. *Российские медицинские вести* 2010; 15(3): 136–140. Potapov A.A., Kononov A.N., Korniyenko V.N., et al. The targeted scientific and technical program is a strategic way to solve problems related to traumatic brain injury. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti* 2010; 15(3): 136–140.
2. Мидори И.М., Берснев В.П., Рябуха Н.П. Синдром сдавления головного мозга при черепно-мозговой травме. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2012; 171(4): 66–68. Midori I.M., Bersnev V.P., Ryabukha N.P. Compression syndrome of the brain in traumatic brain injury. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* 2012; 171(4): 66–68.
3. Мороз В.В., Чурляев Ю.А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М: 2006; 403 с. Moroz V.V., Churlyayev Yu.A. *Secondary brain damage in severe traumatic brain injury*. Moscow: 2006; 403 p.
4. Шаков А.Н., Данченко С.В. Исследования «золотого часа» при тяжелой черепно-мозговой травме. *Медицинский алфавит* 2011; 1(3): 38–40. Shmakov A.N., Danchenko S.V. Studies of the «Golden hour» in severe traumatic brain injury. *Meditsinskiy alfavit*. 2011; 1(3): 38–40.
5. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В. и др. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудистотромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология* 2016; 12(5): 42–51. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., et al. The role of secondary factors of brain damage in the activation of vascular-platelet hemostasis in traumatic brain injury. *Obshchaya reanimatologiya* 2016; 12(5): 42–51.
6. Самохвалов И.М., Гаврилин С.В., Мешаков Д.П. и др. Особенности мониторинга гемодинамики у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2015; 12(3): 34–40. Samokhvalov I.M., Gavrilin S.V., Meshakov D.P., et al. Features of hemodynamic monitoring in patients with severe combined trauma. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* 2015; 12(3): 34–40.
7. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2). *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2017; 14(4): 52–60. Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoryev E.V. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* 2017; 14(4): 52–60.
8. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Булава Г.В. и др. Окислительный дистресс у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология* 2014; 10(2): 23–30. Khubutiya M.SH., Shabanov A.K., Bulava G.V., et al. Oxidative distress in patients with severe combined trauma. *Obshchaya reanimatologiya* 2014; 10(2): 23–30.
9. Мороз В.В., Мягкова Е.А., Сергунова В.А. Морфологические

особенности эритроцитов у больных с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология* 2013; 9(3): 14. Moroz V. V., Myagkova E. A., Sergunova V. A. Morphological features of red blood cells in patients with severe combined trauma. *Obshchaya reanimatologiya* 2013; 9(3): 14.

10. Косовских А. А., Чурляев Ю. А., Кан С. Л. и др. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология* 2013; 9(1): 18. Kosovskikh A. A., Churlyayev Yu. A., Kan S. L., et al. Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya* 2013; 9(1): 18.

11. Талыпов А. Э., Петриков С. С., Пурас Ю. В. и др. Современные методы лечения ушибов головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2011; 1: 8–15. Talypov A. E., Petrikov S. S., Puras Yu. V., et al. Modern methods of treatment of brain injuries. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2011; 1: 8–15.

12. Marklund N., Bakshi A., Gastelbuno D. J., et al. Evolution of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1645–80.

13. Скоромец А. А., Дьяконова М. М. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб: Наука; 2007: 200. Skoromets A. A., Dyakonova M. M. Neuroprotection of acute and chronic cerebrovascular insufficiency. Saint Petersburg: Nauka; 2007: 200.

14. Голубев С. С., Ховряков А. В. Изменение биохимических показателей гипоксии в спинномозговой жидкости при черепно-мозговой травме у выживших пациентов на фоне применения стандартной терапии и на фоне терапии с применением цитиколина и мексидола. *Молодой ученый* 2013; 6: 755–757. Golubev S. S., Khovryakov A. V. Changes in the biochemical parameters of hypoxia in the cerebrospinal fluid in craniocerebral trauma in surviving patients on the background of standard therapy and on the background of therapy with citicoline and Mexidol. *Molodoy uchenyy* 2013; 6: 755–757.

15. Сернов Л. Н., Смирнов Л. Д., Шапошникова Г. И., Гуранова Н. Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности мексикора. *Клинические исследования лекарственных средств в России* 2004; 1: 24–28. Sernov L. N., Smirnov L. D., Shaposhnikova G. I., Guranova N. N. Clinical and experimental study of anti-ischemic and hypolipidemic activity of Mexicor. *Klinicheskiye issledovaniya lekarstvennykh sredstv v Rossii* 2004; 1: 24–28.

16. Шокин М. Н., Власов А. П., Ховряков А. В. Клинико-лабораторные эффекты мексидола при черепно-мозговой травме. *Вестник новых медицинских технологий* 2011; 1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/3529.pdf>. Shokin M. N., Vlasov A. P., Khovryakov A. V. Clinical and laboratory effects of Mexidol in traumatic brain injury. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2011; 1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/3529.pdf>.

17. Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Кырнышев А. Г. и др. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология* 2014; 10(1): 33–42. Shakh B. N., Lapshin V. N., Kyrnyshchev A. G., et al. Metabolic effects of a substrate antihypoxant based on succinic acid. *Obshchaya reanimatologiya* 2014; 10(1): 33–42.

18. Ariza A. C., Deen P. M., Robben J. H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol* 2012; 3: 22, doi: 10.3389/fendo.2012.00022.

19. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., et al. G-proteincoupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia ischemia recovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(2): 285–293, doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302131.

20. Tang X. L., Liu J. X., Li P., et al. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao ZaZhi* 2013; 38(21): 3742–3746.

21. Tannahill G. M., Curtis A. M., Adamik J., et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature* 2013; 496(7444): 238–242, doi: 10.1038/nature11986.

22. Орлов Ю. П., Говорова Н. В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология* 2014; 10(6): 65–82. Orlov Yu. P., Govorova N. V. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Obshchaya reanimatologiya* 2014; 10(6): 65–82.

23. Aaslid R., Markwalder T., Normes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recoding of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769–774.

24. Гайдар Б. В., Семерня В. М., Вайнштейн Г. Б. О взаимосвязи уровня кровотока и реактивности мозговых сосудов с функциональным состоянием ткани мозга. *Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова* 1986; 72(5): 603 с. Gaydar B. V., Semernya V. M., Vaynshteyn G. B. On the relationship of blood flow level and reactivity of brain vessels with the functional state of brain tissue. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova* 1986; 72(5): 603 p.

25. Бояринов Г. А., Котлов И. С., Бричкин Ю. Д. Применение цитопротектора мексикор у больных с острыми формами ИБС. Н. Новгород: 2010; 44 с. Boyarinov G. A., Kotlov I. S., Brichkin YU. D. *The use of a cytoprotector Mexicor in patients with acute forms of coronary artery disease*. N. Novgorod: 2010; 44 p.

26. Голиков А. П., Белоусов Ю. Б., Бойцов С. А., Теблов К. И., Спаский А. А. Современный подход к цитопротекторной терапии. М: ЭкоФармИнвест; 2010; 28 с. Golikov A. P., Belousov Yu. B., Boytsov S. A., Teblov K. I., Spasskiy A. A. *Modern approach to cytoprotective therapy*. Moscow: EkoFarmInvest; 2010; 28 p.

27. Бояринов Г. А., Бояринова Л. В., Мошнина Е. В., Зайцев Р. Р., Военнов О. В., Соловьева О. Д., Матюшкова Е. А. Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой. *Медиаль* 2014; 1(11): 23–26. Boyarinov G. A., Boyarinova L. V., Moshnina E. V., Zaytsev R. R., Voyennov O. V., Solov'yeva O. D., Matyushkova E. A. Pharmacological correction of hypoxia in patients with combined thoracoabdominal trauma. *Medial* 2014; 1(11): 23–26.

28. Бояринов Г. А., Бояринова Л. В., Дерюгина А. В., Зайцев Р. Р., Соловьева О. Д., Яковлева Е. И. Фармакологическая коррекция изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Медицинский альманах* 2016; 1(41): 139–144. Boyarinov G. A., Boyarinova L. V., Deryugina A. V., Zaytsev R. R., Solovyeva O. D., Yakovleva E. I. Pharmacological correction of changes in vascular-platelet hemostasis in traumatic brain injury. *Meditsinskiy al'manakh* 2016; 1(41): 139–144.

29. Бояринов Г. А., Дерюгина А. В., Яковлева Е. И., Зайцев Р. Р., Шумилова А. В., Бугрова М. Л., Бояринова Л. В., Филиппенко Е. С., Соловьева О. Д. Фармакологическая коррекция микроциркуляции у крыс, перенесших черепно-мозговую травму. *Цитология* 2016; 8(58): 610–617. Boyarinov G. A., Deryugina A. V., Yakovleva E. I., Zaytsev R. R., Shumilova A. V., Bugrova M. L., Boyarinova L. V., Filippenko E. S., Solovyeva O. D. Pharmacological correction of microcirculation in rats with traumatic brain injury. *Tsitologiya* 2016; 8(58): 610–617.

30. Зайцев Р. Р., Бояринова Л. В., Дерюгина А. В., Яковлева Е. И., Никольский В. О., Галкина М. В., Шумилова А. В., Филиппенко Е. С., Бояринов Г. А. Влияние цитопротектора мексикора на патоморфологические изменения в миокарде при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Современные технологии в медицине* 2016; 4 (8): 271–279. Zaytsev R. R., Boyarinova L. V., Deryugina A. V., Yakovleva E. I., Nikol'skiy V. O., Galkina M. V., Shumilova A. V., Filippenko E. S.,

Boyarinov G.A. Effect of the Mexicor cytoprotector on pathomorphological changes in the myocardium in experimental craniocerebral trauma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 4 (8): 271–279.

31. Болдина Н.В., Михин В.П., Черныatina М.А. Эффективность некоторых кардиопротекторов у больных артериальной гипертензией, осложненной острым ишемическим инсультом. *Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии* 2008; 2: 2–6. Boldina N.V., Mikhin V.P., Chernyatina M.A. Effectiveness of some cardioprotectors in patients with arterial hypertension complicated by acute ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya v kardiologii i angiologii* 2008; 2: 2–6.

32. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Лечащий врач* 2003; 4: 70–74. Golikov A.P., Boytsov S.A., Mikhin V.P., Polumiskov V.Yu. Free radical oxidation and cardiovascular pathology: correction with antioxidants. *Lechashchiy vrach* 2003; 4: 70–74.

33. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью. *Клинические исследования лекарственных средств в России* 2003; 3–4: 56–59. Golikov A.P., Lukyanov M.M., Ryabinin V.A. Mexicor in the complex treatment and prevention of crises in patients with hypertension. *Klinicheskiye issledovaniya lekarstvennykh sredstv v Rossii* 2003; 3–4: 56–59.

34. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Фролов А.А., Богословская Е.Н. Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 6: 66–74. Golikov A.P., Polumiskov V.Yu., Mikhin V.P., Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Davydov B.V., Rudnev D.V., Frolov A.A., Bogoslovskaya E.N. Antioxidants are cytoprotectors in cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2004; 6: 66–74.

35. Пичугин В.В., Богуш А.В., Бричкин Ю.Д., Щегольков Л.А., Мельников Н.Ю., Спицкая И.В., Белоногов М.А., Пичугина М.В. Эффективность применения цитофлавина и мексикора во время операций с искусственным кровообращением. *Медицинский альманах* 2008; 8: 148–152. Pichugin V.V., Bogush A.V., Brichkin Yu.D., Shchegolkov L.A., Melnikov N. Yu., Spitskaya I. V., Belonogov M.A.,

Pichugina M.V. Effectiveness of cytoflavin and Mexicor during operations with artificial blood circulation. *Meditinskiy al'manakh* 2008; 8: 148–152.

36. Серов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора. *Клинические исследования лекарственных средств в России* 2004; 1: 24–28. Serov L.N., Smirnov L.D., Shaposhnikova G.I., Guranova N.N. Clinical and experimental study of anti-ischemic and hypolipidemic activity of Mexicor. *Klinicheskiye issledovaniya lekarstvennykh sredstv v Rossii* 2004; 1: 24–28.

37. Стародубцев А.А. Вторичная профилактика травматической энцефалопатии мексидолом. *Казан мед журнал* 2010; 91(1): 13. Starodubtsev A.A. Secondary prevention of traumatic encephalopathy with Mexidol. *Kazan med zhurnal* 2010; 91(1): 13.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.В. Военнов, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Г.А. Бояринов, д.м.н., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е.А. Абрамова, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»;

А.О. Трофимов, к.м.н., ассистент кафедры неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; врач-нейрохирург ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»;

Л.В. Бояринова, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; врач-лаборант ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Для контактов:

Военнов Олег Вячеславович, e-mail: ovoennov@yandex.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНДАКАТЕРОЛА И ТИОТРОПИЯ БРОМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

УДК: 616.24+616.12-005.4-085

14.01.05 — кардиология; 14.01.04 — внутренние болезни

Поступила 15.01.2020 г.

М. В. Майорова*, Н. Ю. Григорьева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности индакатерола и тиотропия бромиды при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследовали 61 пациента (37 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 44 до 77 лет, имеющих ХОБЛ легкой и средней степени тяжести с сопутствующей ИБС. Все обследованные были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы (n=29) в качестве базисной бронхолитической терапии получали β_2 -агонист длительного действия индакатерол в дозе 150 мкг/сут через капсульный ингалятор Бризхалер в течение всего периода наблюдения; пациенты 2-й группы (n=32) получали М-холинолитик длительного действия тиотропия бромид в дозе 18 мкг/сут ингаляционно через капсульный ингалятор ХандиХалер. Спустя 1, 3 и 6 мес лечения проводили комплексное обследование, включающее данные опросников (CAT-тест, шкала одышки mMRC), Т6МХ, спирометрию, ЭКГ-мониторирование.

Результаты. Применение индакатерола и тиотропия бромиды в течение 6 мес у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести с сопутствующей ИБС приводит к снижению выраженности симптомов и улучшению качества жизни больных по данным опросников (CAT-тест и шкала одышки mMRC), а также сопровождается явным и стойким бронходилатационным ответом. Наряду с этим уже через месяц от начала терапии индакатеролом наблюдается статистически значимое увеличение значений ОФВ1 и МОС50. Базисная терапия индакатеролом у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС не приводит к статистически значимому повышению средней суточной ЧСС, эктопической наджелудочковой и желудочковой активности миокарда, а также не влияет на динамику длительности интервала QTc и вариабельность ритма сердца.

Заключение. Терапия β_2 -агонистом длительного действия индакатеролом в дозе 150 мкг/сут у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести в сочетании с ИБС сопоставима по кардиобезопасности с применением М-холинолитика длительного действия тиотропия бромиды, однако оказывает более быстрый, выраженный бронходилатационный ответ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; хроническая обструктивная болезнь легких; индакатерол; тиотропия бромид; кардиобезопасность.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFICACY AND SAFETY OF INDACATEROL AND TIOTROPIUM BROMIDE ADMINISTRATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE

M. V. Mayorova*, N. Y. Grigoryeva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The comparative assessment of the efficacy and safety of indacaterol and tiotropium bromide administration in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant ischemic heart disease was carried out.

Aim of study was to analyze clinical efficacy and cardio safety of indacaterol and tiotropium bromide administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with concomitant ischemic heart disease. T

Materials and methods. 61 patients (37 men and 24 women) aged 44 to 77 years with mild and moderate COPD and associated ischemic heart disease were examined. All patients were divided into 2 groups. Group 1 patients (29 people) received a long-acting β_2 -agonist of indacaterol at a dose of 150 μ g per day as the basic bronchodilator therapy during the entire period of observation. Patients of group 2 (32 patients) received HandiHaler inhalation of a long-acting M-anticholinergic tiotropium bromide at a dose of 18 mcg daily. In 1, 3 and 6 months after the treatment, a complex examination was carried out, including results of questionnaire (COPD assessment test, modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea score), external respiratory function examination, 6-min walk test, ECG monitoring.

Results. The treatment of indacaterol and tiotropium bromide for 6 months for patients with mild to moderate COPD with concomitant ischemic heart disease can cause the reduction of symptoms and improve the quality of life of patients according to questionnaires (CAT-test and mMRC dyspnea score), and is also accompanied by a pronounced

and persistent bronchodilation response. A statistically significant growth in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and forced expiratory flow 50% (FEF 50) was observed in 1 month after the start of therapy with long-acting β_2 -agonist indacaterol. Basic therapy with indacaterol in patients with COPD with concomitant ischemic heart disease does not cause statistically significant increase of the average daily heart rate, ectopic supraventricular and ventricular myocardial activity and also does not affect the dynamics of the duration of the interval QTc and heart rate variability. Conclusion The therapy with a long-acting β_2 -agonist indacaterol at a dose of 150 mcg / day in patients with COPD of mild to moderate severity in combination with coronary heart disease is comparable in cardiac safety with the use of LAMA tiotropium bromide, however, has a faster, more pronounced bronchodilator response.

Key words: ischemic heart disease; chronic obstructive pulmonary disease; indacaterol, tiotropium bromide, cardio safety

ВВЕДЕНИЕ

По данным различных исследований, в клинике внутренних болезней частота сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляет 18,7–58,3% [1–3]. Выявлено, что риск сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ выше в 2–3 раза и достигает 50% от общего количества смертельных исходов, при этом снижение ОФВ1 на каждые 10% увеличивает данный показатель на 28%, а риск неблагоприятных нефатальных коронарных событий — на 20% [4–6]. Следует отметить, что кардиоваскулярная патология является ведущей причиной смерти у больных не только тяжелой, но и даже легкой и среднетяжелой ХОБЛ [7, 8].

Согласно программе GOLD (2019), основными препаратами для базисной терапии больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести являются ингаляционные бронхолитики (антихолинергические препараты и β_2 -агонисты) [9]. Антихолинергические препараты у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС не индуцируют тахикардию и повышение сердечного выброса [10]. Известно, что применение М-холинолитика тиотропия бромидом у больных ИБС и ХОБЛ не сопровождается возникновением аритмий, нарушениями гемодинамики и изменением вегетативного статуса пациента [11, 12]. Однако отсутствие быстрого положительного эффекта по сравнению с β_2 -агонистами нередко заставляет врача отказаться от назначения этого класса бронхолитических препаратов у пациентов с нетяжелыми формами ХОБЛ [13].

В то же время короткодействующие β_2 -агонисты посредством активации β -адренорецепторов сердца у больных с сопутствующей кардиальной патологией способны провоцировать ишемию, усугублять сердечную недостаточность, аритмии, а также повышать риск внезапной смерти. Однако в проведенных в последние годы контролируемых клинических исследованиях у больных ХОБЛ не было получено убедительных данных, указывающих на увеличение частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей летальности при применении β_2 -агонистов длительного действия [14, 15]. Этот факт не исключает возможности их применения при наличии сопутствующей кардиальной патологии, но при условии тщательного контроля за показателями гемодинамики, а также электролитным балансом [14]. Следует отметить, что в данные исследования включались относительно нетяжелые по кардиальной патологии больные без декомпенсации

сердечной недостаточности и жизнеугрожающих аритмий.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности индакатерола и тиотропия бромидом при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава России, кардиологического отделения на базе ГБУЗ НО «Городской клинической больницы №5» Н. Новгорода. Научная работа получила одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (выписка из протокола №13 от 17.12.2014 г.).

В исследование был включен 61 пациент (37 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 44 до 77 лет с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести в сочетании с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не выше III ФК по NYHA, не выше IIA стадии по классификации Стражеско–Василенко (табл. 1).

Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с признаками, изложенными в международной Программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» [9]. Степень тяжести ХОБЛ определяли в зависимости от уровня снижения показателя ОФВ1 к должной величине [9, 15]. Использована классификация ИБС по ВОЗ (1979) с дополнениями Российского кардиологического общества (2008). Диагноз стабильной стенокардии был верифицирован до рандомизации на основании общепринятых критериев [16] и подтвержден данными ЭКГ-мониторирования, нагрузочных проб (ВЭМ-проба, стресс-эхоКГ), селективной коронарографии. ФК стабильной стенокардии напряжения устанавливали на основании классификации Канадской ассоциации кардиологов (Campeau L., 1976).

Были определены следующие критерии исключения:

- артериальная гипертензия тяжелой степени, вторичная артериальная гипертензия;
- первые 6 мес после перенесенного острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения;
- гемодинамически значимые пороки сердца;
- атриовентрикулярная блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла;

Таблица 1

Характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	Пациенты, получающие индакатерол (n=29)	Пациенты, получающие тиотропия бромид (n=32)	p
Средний возраст, лет	58 [62–55]	60,5 [64,5–55,5]	0,72
Пол, жен./муж., %	44,8/55,2	34,4/65,6	0,44
Индекс массы тела, кг/м ²	25,2 [28–23,8]	27,8 [30,1–24,9]	0,052
Индекс курения, пачка/лет	15,5 [19,5–12,2]	14,2 [18,1–11,2]	0,36
GOLD I/GOLD II, %	6,9/93,1	18,8/81,2	0,26
ОФВ1, % от д.в.	64 [68–58]	62,5 [69,5–55]	0,49
CAT-тест, баллы	14 [20–10]	13 [19–10]	0,63
mMRC, баллы	2 [3–2]	2 [2,5–1]	0,53
T6MX, м	336 [350–322]	327,5 [348–310]	0,46
Стенокардия напряжения (абс. число/%):			
I ФК	5/17,3	7/21,9	0,75
II ФК	17/58,6	15/46,9	0,44
III ФК	7/24,1	10/31,2	0,58
Перенесенный инфаркт миокарда	2/6,9	4/12,5	0,67
Сахарный диабет	2/6,9	7/21,9	0,15

Примечание: данные представлены в виде Me [межквартильный интервал] и абсолютного числа пациентов (проценты от общего числа).

- низкая фракция выброса левого желудочка ($\leq 40\%$);
- ХСН выше III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- бронхиальная астма;
- дыхательная недостаточность II и III степени тяжести;
- нарушения функции печени (показатель АСТ и/или АЛТ в два раза превышает норму), нарушения функции почек (уровень креатинина сыворотки крови $> 2,0$ мг/дл, клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- синдром тиреотоксикоза, сахарный диабет 1-го типа или сахарный диабет 2-го типа вторично инсулинпотребный;
- наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты, назначаемые в ходе исследования;
- онкологические заболевания, ВИЧ, туберкулез;
- беременность, кормление грудью;
- психические расстройства;
- отказ от подписания информированного согласия.

Методом случайных конвертов все обследованные были разделены на две условные группы. Пациенты 1-й группы (n=29) в качестве базисной бронхолитической терапии получали β_2 -агонист длительного действия индакатерол однократно в сутки в дозе 150 мкг ингаляционно через Бризхалер в течение всего периода наблюдения. Пациенты 2-й группы (n=32) получали М-холинолитик длительного действия тиотропия бромид в дозе 18 мкг в сутки ингаляционно через ХандиХалер в течение всего периода наблюдения.

Обследованные в обеих группах были сопоставимы по основным сравниваемым параметрам и получали комплексное лечение согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии [17] и ХОБЛ [9, 15]. Для терапии сердечно-сосудистой патологии были назначены дезагреганты (монотерапия), статины (розувастатин в суточной дозе от 20 до 40 мг), β -адреноблокаторы (бисопролол в дозе от 2,5 до 10 мг/сут), диуретики (при артериальной гипертензии/хронической сердечной недостаточности), сартаны или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

В течение всего периода наблюдения при каждой явке проводили оценку нежелательных явлений: клиническую оценку состояния больных, включающую сбор жалоб, самостоятельное заполнение больными предложенных опросников, физикальное обследование (измерение АД, ЧСС), тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), спирометрию, ЭКГ, взятие крови для исследования ряда лабораторных показателей (ОАК, СРБ, фибриноген, липидограмма, креатинин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, электролиты крови (калий, натрий)). Для определения выраженности уменьшения бронхиальной обструкции в краткосрочном периоде в динамике на 2-е и 7-е сутки после назначения исследуемых бронхолитических препаратов выполняли пикфлоуметрию. Через 1 и 6 мес лечения с целью оценки кардиобезопасности бронхолитической терапии проводили ЭКГ-мониторирование.

Оценивали следующие параметры:

- динамику ЧСС (среднюю суточную ЧСС, минимальную суточную и максимальную суточную);
- эпизоды брадикардии и тахикардии;
- количество и морфологию наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, наличие пароксизмов наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма;
- нарушения атриовентрикулярной, синоатриальной проводимости;
- блокады ножек пучка Гиса;
- динамику сегмента ST (количество эпизодов депрессии ST, их продолжительность и максимальную величину).

Для изучения параметров variability ритма сердца использовали методы временного анализа. С учетом Национальных Российских рекомендаций по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике [18] при временном анализе определяли следующие показатели:

- стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых RR-интервалов (SDNN, ms);
- стандартное отклонение от средних длительностей синусовых RR-интервалов, рассчитанных на 5-минутных интервалах в течение 24 часов (SDANN, ms);
- среднюю для стандартных отклонений от средних значений продолжительность синусовых интервалов на всех 5-минутных участках ЭКГ (SDNNi, ms);
- квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов (rMSSD, ms);
- долю последовательных синусовых RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50, ms).

Вариабельность ритма сердца при суточном мониторингировании ЭКГ оценивалась лишь в том случае, если доля нарушений ритма не превышала 20% от общего числа комплексов QRS. Проводили также сравнительный анализ полученных показателей variability ритма сердца с «точками разделения» — cut-points, выход за пределы которых сопряжен с высоким риском смерти у больных с кардиоваскулярной патологией.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета компьютерных программ Statistica 10.0. Характер расположения анализируемых признаков оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы [межквартильный размах]. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна–Уитни. Для определения эффективности и безопасности лечения между визитами внутри групп использовали парный критерий Вилкоксона.

Изменения повторных показателей были оценены путем непараметрического аналога дисперсионного анализа (ANOVA) — критерия Фридмана. Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия χ^2 для таблиц 2×2. Если хотя бы в одной из сравниваемых групп число случаев было меньше 5, брали точный двусторонний критерий Фишера. Если

абсолютные частоты были меньше 10, но больше 5, задействовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Использовали общепринятые критерии статистически значимых различий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Значения показателя p менее 0,001 указаны как $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность индакатерола и тиотропия бромидов оценивалась посредством данных опросников (CAT-тест, шкала одышки mMRC), методом спирометрии, Т6МХ.

При оценке одышки по шкале mMRC через месяц лечения в группе индакатерола зафиксировано статистически значимое снижение выраженности одышки ($p = 0,005$). Наряду с этим следует сказать, что у пациентов, получающих тиотропия бромид, через месяц лечения отмечена тенденция к статистически значимому снижению выраженности одышки ($p = 0,055$). Однако при оценке результатов опросника mMRC в исследуемых группах через 3 мес наблюдения были получены следующие: в группе индакатерола — также в динамике через 3 мес лечения регистрировалось статистически значимое снижение баллов по данным опросника ($p = 0,003$), сходная тенденция была и в группе тиотропия бромида ($p = 0,009$). Статистическая значимость снижения одышки в сравниваемых группах сохранялась и через 6 мес лечения ($p < 0,001$).

У пациентов, принимающих индакатерол, через месяц лечения отмечено статистически значимое снижение количества баллов по данным CAT-теста ($p < 0,001$). Такая же однонаправленная тенденция регистрировалась в группе получающих индакатерол и через 3, и через 6 мес наблюдения ($p < 0,001$).

В группе пациентов, получающих тиотропия бромид в качестве базисной бронхолитической терапии, через месяц наблюдения зафиксировано статистически значимое снижение баллов по данным CAT-теста ($p = 0,005$). При этом через 3 месяца лечения сохранялась аналогичная однонаправленная тенденция ($p = 0,031$). Следует обратить внимание, что через 6 мес лечения тиотропия бромидом также отмечена статистически значимая динамика уменьшения количества баллов по данным опросника CAT ($p < 0,001$).

Через месяц лечения индакатеролом, по данным Т6МХ, было отмечено статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам ($p = 0,004$). Такая однонаправленная тенденция прослеживалась у пациентов, получающих индакатерол, также через 3 и 6 мес наблюдения ($p < 0,001$). В группе пациентов, принимающих тиотропия бромид, в динамике через 1, 3 и 6 мес лечения регистрировалось статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке по данным Т6МХ ($p < 0,001$).

В обеих сравниваемых группах через месяц лечения отмечено статистически значимое увеличение ОФВ1 ($p < 0,05$), сохранявшееся на статистически значимом уровне в течение всего периода наблюдения (табл. 2, 3).

В группе индакатерола в динамике через 6 мес наблюдения зафиксировано статистически значи-

Таблица 2

Динамика показателей спирометрии на фоне терапии индакатеролом (6-месячное наблюдение)

Показатели, % от д.в.	Динамическое наблюдение				p
	Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	
ОФВ1	64 [68–58]	68 [70–64]	70 [72–62]	69 [72–66]	$p_1=0,01$ $p_2=0,004$ $p_3<0,001$
ФЖЕЛ	72 [84–72]	72 [80–70]	74 [82–72]	77 [86–72]	$p_1=0,26$ $p_2=0,16$ $p_3<0,001$
МОС25	48 [52–46]	52 [58–52]	52 [58–54]	56 [60–54]	$p_1=0,21$ $p_2=0,09$ $p_3<0,001$
МОС50	52 [62–52]	58 [64–50]	56 [64–54]	58 [64–58]	$p_1=0,008$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
МОС75	52 [56–50]	54 [68–50]	54 [66–52]	56 [69–52]	$p_1=0,18$ $p_2=0,06$ $p_3<0,001$

Примечание: данные представлены в виде Ме [межквартильный интервал], где p_1 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через месяц лечения; p_2 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 3 мес лечения; p_3 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 6 мес лечения.

Таблица 3

Динамика показателей спирометрии на фоне терапии тиотропия бромидом (6-месячное наблюдение)

Показатель, % от д.в.	Динамическое наблюдение				p
	Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	
ОФВ1	62,5 [69,5–55]	64,5 [70–58]	66 [72–58,5]	66 [71,5–60]	$p_1=0,02$ $p_2=0,006$ $p_3<0,001$
ФЖЕЛ	74 [80–70]	74 [84–70]	76 [84–72]	78 [84–72]	$p_1=0,22$ $p_2=0,008$ $p_3<0,001$
МОС25	49 [52–48]	50 [52–48]	52 [54–48]	54 [56–55]	$p_1=0,21$ $p_2=0,05$ $p_3<0,001$
МОС50	56 [62–52]	54 [62–50]	58 [68–52]	58 [66–54]	$p_1=0,32$ $p_2=0,02$ $p_3=0,009$
МОС75	50 [56–46]	54 [58–50]	52 [60–52]	54 [64–56]	$p_1=0,28$ $p_2=0,11$ $p_3<0,001$

Примечание: данные представлены в виде Ме [межквартильный интервал], где p_1 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через месяц лечения; p_2 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 3 мес лечения; p_3 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 6 мес лечения.

мое увеличение форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ ($p<0,001$). При этом через месяц наблюдения в группе индакатерола зарегистрировано статистически значимое повышение МОС50 по сравнению с исходными показателями ($p<0,05$), аналогичная однонаправленная тенденция сохранялась через 3 и 6 мес наблюдения ($p<0,001$). Через 6 мес лечения индакатеролом отмечено статистически значимое увеличение показателей МОС25 и МОС75, что отражает уменьшение степени брон-

хиальной обструкции на уровне крупных и мелких бронхов ($p<0,001$).

В группе тиотропия бромида в динамике через 3 мес наблюдения отмечено статистически значимое увеличение ФЖЕЛ ($p<0,05$), при этом данная однонаправленная положительная тенденция сохранялась и через 6 мес наблюдения ($p<0,001$). Через 3 мес наблюдения в группе тиотропия бромида зафиксировано статистически значимое повышение МОС50 по сравнению с исходными показателями

($p < 0,05$). Аналогичная однонаправленная тенденция сохранялась и через 6 мес наблюдения ($p < 0,05$). Также следует отметить, что через 6 мес лечения тиотропия бромидом регистрировалось статистически значимое увеличение показателей МОС25 и МОС75, что отражает уменьшение степени бронхиальной обструкции на уровне крупных и мелких бронхов ($p < 0,001$).

Во время каждого визита проводилась оценка кардиобезопасности различной бронхолитической терапии у больных ХОБЛ и ИБС как клинически, так и на основании ЭКГ, ЭКГ-мониторирования в динамике через 1 и 6 мес лечения исследуемыми пре-

паратами. Анализ полученных данных не выявил статистически значимой динамики средней суточной ЧСС по результатам ЭКГ-мониторирования у пациентов, получавших индакатерол, через 1 и 6 мес лечения (табл. 4). В группе тиотропия бромида также не установлено статистически значимых изменений средней суточной ЧСС по данным ЭКГ-мониторирования через 1 и 6 мес лечения по сравнению с исходными показателями (табл. 5).

Анализ средней дневной ЧСС по данным ЭКГ-мониторирования в группе индакатерола через месяц лечения не выявил статистически значимой динамики показателя. Однако через 6 мес лечения инда-

Таблица 4

Данные ЭКГ-мониторирования в динамике на фоне лечения индакатеролом

Параметры суточного ЭКГ-мониторирования	Исходно	1 мес	6 мес	p
ЧСС средняя:				
суточная	64 [67–61]	66 [70–60]	65 [68–60]	$p_1=0,12$ $p_2=0,28$
ночная	61 [70–56]	60 [66–58]	62 [66–60]	$p_1=0,42$ $p_2=0,31$
дневная	69 [77–64]	70 [78–64]	70 [76–66]	$p_1=0,22$ $p_2=0,03$
НЖЭС, общее количество за сутки	31 [127–19]	45 [124–27]	62 [119–24]	$p_1=0,20$ $p_2=0,086$
Парные НЖЭС, случаев за сутки	1 [4–2]	2 [3–1]	4 [8–2]	$p_1=0,2$ $p_2=0,12$
НЖЭС по типу бигеминии	1 [2–0]	2 [5–1]	2 [4–2]	$p_1=0,34$ $p_2=0,11$
НЖЭС по типу тригеминии	1 [3–0]	1 [4–1]	1 [4–1]	$p_1=0,41$ $p_2=0,2$
ЖЭС, общее количество за сутки	49 [62–25]	58 [81–34]	71 [78–45]	$p_1=0,07$ $p_2=0,075$
Парные ЖЭС, случаев за сутки	1 [1–0]	1 [3–1]	1 [2–1]	$p_1=0,56$ $p_2=0,42$
ЖЭС по типу бигеминии	1 [2–0]	1 [2–1]	1 [2–1]	$p_1=0,48$ $p_2=0,42$
ЖЭС по типу тригеминии	1 [2–1]	1 [3–1]	1 [2–1]	$p_1=0,61$ $p_2=0,87$
Пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий	1 [1–0]	1 [2–1]	1 [3–1]	$p_1=0,26$ $p_2=0,21$
Пароксизмы неустойчивой наджелудочковой тахикардии	1 [2–1]	1 [2–1]	2 [4–1]	$p_1=0,82$ $p_2=0,26$
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии	1 [1–0]	1 [1–0]	1 [2–1]	$p_1=0,7$ $p_2=0,52$
Длительность интервала QTc, мс	370 [400–340]	375 [400–350]	380 [395–345]	$p_1=0,37$ $p_2=0,20$
Количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки	1 [2–1]	1 [1–1]	2 [3–1]	$p_1=0,8$ $p_2=0,69$
Длительность эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки, мин	8 [14–4]	9 [12–5]	8 [12–3]	$p_1=0,47$ $p_2=0,55$

Примечание: данные представлены в виде Ме [межквартильный интервал], где p_1 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 1 мес лечения; p_2 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 6 мес лечения. Здесь: НЖЭС — наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭС — желудочковые экстрасистолы.

Таблица 5

Данные ЭКГ-мониторирования в динамике на фоне лечения тиотропия бромидом

Параметры ЭКГ-МТ	Исходно	1 мес	6 мес	p
ЧСС средняя:				
суточная	66 [69–60]	66 [70–58]	67 [68–60]	$p_1=0,42$ $p_2=0,46$
ночная	58 [62–54]	60 [62–50]	60 [62–53]	$p_1=0,51$ $p_2=0,46$
дневная	65 [76–62]	66 [72–62]	66 [70–61]	$p_1=0,36$ $p_2=0,58$
НЖЭС, общее количество за сутки	38 [111–25]	36 [120–19]	42 [114–36]	$p_1=0,56$ $p_2=0,5$
Парные НЖЭС, случаев за сутки	2 [2–1]	2 [4–1]	2 [4–2]	$p_1=0,21$ $p_2=0,18$
НЖЭС по типу бигеминии	1 [3–0]	1 [2–1]	1 [2–1]	$p_1=0,24$ $p_2=0,2$
НЖЭС по типу тригеминии	1 [2–0]	1 [2–1]	1 [3–1]	$p_1=0,5$ $p_2=0,46$
НЖЭС по типу квадригеминии	1 [2–0]	1 [3–1]	1 [4–1]	$p_1=0,32$ $p_2=0,12$
ЖЭС, общее количество за сутки	42 [78–21]	48 [82–28]	56 [86–32]	$p_1=0,26$ $p_2=0,22$
Парные ЖЭС, случаев за сутки	1 [1–0]	1 [1–1]	2 [2–1]	$p_1=0,42$ $p_2=0,12$
ЖЭС по типу бигеминии	1 [1–0]	1 [1–1]	2 [4–1]	$p_1=0,56$ $p_2=0,47$
ЖЭС по типу тригеминии	1 [3–1]	1 [2–1]	1 [3–1]	$p_1=0,62$ $p_2=0,81$
Пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий	1 [1–0]	1 [2–0]	1 [2–1]	$p_1=0,62$ $p_2=0,38$
Пароксизмы неустойчивой наджелудочковой тахикардии	1 [1–0]	1 [3–0]	1 [4–1]	$p_1=0,2$ $p_2=0,12$
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии	1 [1–0]	1 [1–0]	1 [1–0]	$p_1=0,77$ $p_2=0,72$
Длительность интервала QTc, мс	355 [385–330]	365 [390–330]	360 [400–340]	$p_1=0,32$ $p_2=0,56$
Количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки	1 [2–1]	1 [2–0]	2 [3–1]	$p_1=0,43$ $p_2=0,24$
Длительность эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки, мин	12 [20–6]	13 [18–4]	12 [16–7]	$p_1=0,38$ $p_2=0,46$

Примечание: данные представлены в виде Me [межквартильный интервал], где p_1 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 1 мес лечения; p_2 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 6 мес лечения. НЖЭС — наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭС — желудочковые экстрасистолы.

катеролом средняя дневная ЧСС статистически значимо увеличилась, что может быть обусловлено повышением физической активности пациентов (см. табл. 4). При оценке показателей средней дневной ЧСС в группе тиотропия бромида не зарегистрировано статистически значимых изменений через 1 и 6 мес лечения по сравнению с исходными данными. Однако в группе индакатерола через 6 месяцев лечения значения средней дневной ЧСС были статистически значимо выше аналогичных показателей группы тиотропия бромида ($p=0,046$).

При анализе средней ночной ЧСС в динамике через 1 и 6 мес лечения индакатеролом не прослеживалось статистически значимой динамики изменения показателя (см. табл. 4). В течение всего периода наблюдения у пациентов, получавших тиотропия бромид, статистически значимой динамики средней ночной ЧСС не выявлено.

Анализ данных ЭКГ, ЭКГ-мониторирования не показал статистически значимого изменения длительности интервала QT, QTc у пациентов наблюдаемых групп на протяжении всего периода контроля (см.

табл. 4, 5). При анализе общего количества и длительности эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки у пациентов наблюдаемых групп на протяжении всего периода лечения не было выявлено статистически значимой динамики показателей (см. табл. 4, 5).

В группе индакатерола через месяц лечения не было выявлено статистически значимого увеличения общего количества наджелудочковых экстрасистол. У пациентов, получающих терапию титропия бромидом, через месяц лечения также не отмечено статистически значимой динамики общего количества наджелудочковых экстрасистол, при этом аналогичная тенденция наблюдалась и через 6 мес лечения. Среди пациентов, принимающих индакатерол, в динамике через 6 мес лечения по данным ЭКГ-мониторирования не зарегистрировано статистически значимого увеличения общего количества наджелудочковых экстрасистол. В группе титропия бромида через 1 и 6 мес лечения общее

количество желудочковых экстрасистол статистически значимо не изменилось.

На основании данных ЭКГ-мониторирования у пациентов наблюдаемых групп в динамике проведена оценка variability ритма сердца путем временного анализа (time domain) суточной variability ритма. У пациентов исследуемых групп в динамике через 1 и 6 мес не отмечалось статистически значимого изменения абсолютных значений изученных показателей variability ритма сердца (табл. 6, 7). Поскольку низкая variability ритма сердца является прогностическим показателем, увеличивающим риск смерти, выполнен сравнительный анализ полученных маркеров с «точками разделения» — cut-points, выход за пределы которых сопряжен с высоким риском смерти у больных с кардиоваскулярной патологией. У всех наблюдаемых пациентов не зарегистрировано статистически значимого снижения временных показателей variability ритма сердца, выходящего за пределы нижних возрастных границ.

Таблица 6

Данные временного анализа variability ритма сердца в динамике на фоне лечения индакатеролом

Показатели	Исходно	1 мес	6 мес	p
SDNN	124 [154–96]	118 [152–78]	126 [160–88]	$p_1=0,56$ $p_2=0,42$
SDNNi	52 [62–39]	54 [58–42]	54 [62–45]	$p_1=0,61$ $p_2=0,48$
SDANNi	102 [112–82]	96 [110–80]	92 [102–78]	$p_1=0,56$ $p_2=0,12$
rMSSD	28 [40–18]	26 [42–20]	25 [39–20]	$p_1=0,64$ $p_2=0,5$
pNN50	6 [5–1]	4,5 [5–1]	5 [4–2]	$p_1=0,36$ $p_2=0,5$

Примечание: данные представлены в виде Me [межквартильный интервал], где p_1 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через месяц лечения; p_2 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 6 мес лечения.

Таблица 7

Данные временного анализа variability ритма сердца в динамике на фоне лечения титропия бромидом

Показатели	Исходно	1 мес	6 мес	p
SDNN	135 [165–122]	137 [164–115]	133,5 [166–115]	$p_1=0,72$ $p_2=0,7$
SDNNi	59 [67–45]	50 [52–48]	54 [56–47]	$p_1=0,41$ $p_2=0,58$
SDANNi	97 [108–78]	89 [103–72]	90 [107–68]	$p_1=0,86$ $p_2=0,72$
rMSSD	31 [38–22]	27 [32–18]	25 [39–20]	$p_1=0,34$ $p_2=0,26$
pNN50	4,5 [5–1]	5 [5–1]	5 [4–2]	$p_1=0,79$ $p_2=0,82$

Примечание: данные представлены в виде Me [межквартильный интервал], где p_1 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через месяц лечения; p_2 — достоверность различий между исходными показателями и показателями в динамике через 6 мес лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что бронхиальная обструкция является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ, даже умеренная обструкция повышает риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5–2 раза [7]. Следует отметить, что именно на ранних стадиях ХОБЛ наблюдается наиболее быстрое прогрессирование заболевания, подтверждающееся резким снижением ОФВ1 [19].

Данные спирометрии, полученные в ходе исследования, убедительно продемонстрировали улучшение легочной функции у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести в сочетании с ИБС на фоне приема как индакатерола, так и тиотропия бромида. В обеих сравниваемых группах через месяц лечения отмечено статистически значимое увеличение ОФВ1, сохранявшееся на статистически значимом уровне в течение всего периода лечения. Таким образом, базисная бронхолитическая терапия, обеспечивающая стойкий эффект в течение суток, у пациентов с ХОБЛ и ИБС позволила добиться статистически значимого повышения показателей спирометрии, что отразилось уменьшением выраженности респираторной симптоматики (по данным опросника CAT и шкалы mMRC) и увеличением переносимости физической нагрузки (по данным Т6МХ).

В настоящее время крупных проспективных исследований, посвященных безопасности применения бронходилататоров длительного действия, включая влияние на вариабельность ритма сердца и связанного с ней неблагоприятного прогноза риска смерти, достаточных для формирования заключений по кардиобезопасности и эффективности сравниваемых препаратов, у пациентов с сочетанной сердечно-легочной патологией нет.

Оценка безопасности по данным 12-канальной ЭКГ, ЭКГ-мониторирования, проведенная в нашем исследовании, показала, что у этой когорты пациентов на фоне лечения бронходилататорами длительного действия индакатеролом и тиотропия бромидом в течение 6 мес статистически значимого изменения длительности интервалов QT и QTc не отмечалось. Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы [20], в которых применение терапевтических доз препаратов не приводило к существенному увеличению длительности интервала QT и, соответственно, QTc.

Г. Feldman с соавт. [21] отметили, что при использовании индакатерола количество пациентов, у которых в течение исследования ЧСС становилась выше 90 уд./мин, было ниже по сравнению с группой плацебо (5,7 vs. 11,2%). В исследовании R. Dahl с соавт. [22] тахикардия встречалась у 0,9; 0,7; 0,5 и 1,2% при применении индакатерола 300 и 600 мг, формотерола и плацебо соответственно. Однако необходимо уточнить, что в исследовании были включены пациенты с ХОБЛ, имеющие выраженную гипоксемию. По нашим данным, на фоне терапии индакатеролом статистиче-

ски значимых изменений средней суточной ЧСС, наджелудочковой и желудочковой эктопической активности не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с ХОБЛ и сопутствующей ИБС целесообразно проводить как оценку тяжести бронхиальной обструкции (пикфлоуметрия, спирометрия), так и суточное ЭКГ-мониторирование с целью получения дополнительной информации о безопасности применяемой бронхолитической терапии. Для более быстрого снижения тяжести бронхиальной обструкции больным ХОБЛ легкой и средней степени тяжести в сочетании с ИБС в качестве базисной бронхолитической терапии может быть рекомендован β_2 -агонист длительного действия индакатерол.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 95–109, <https://doi.org/10.2147/copd.s54473>.
- Campo G., Pavaiani R., Malagu M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29(2): 147–157, <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6569-y>.
- Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A., Goupil F., Gut-Gobert C., Marchand-Adam S., Meurice J. C., Morel H., Person-Tacnet C., Leroyer C., Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22(130): 454–475, <https://doi.org/10.1183/09059180.00008612>.
- Thomsen M., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B. G. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 982–988, <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-1113oc>.
- Celli B. R., Decramer M., Wedzicha J. A., Wilson K. C., Agustí A., Criner G. J. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(7): e4–e27.
- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J. M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 631–639, [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00241-6).
- Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D. M. Epidemiology of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: clusters, phenotypes and outcomes. *Italian Journal of Medicine* 2012; 6: 276–284, <https://doi.org/10.1016/j.itjm.2012.02.006>.
- Eeden S., Leipsic J., Man S. P., Sin D. D. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 11–16, <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0455pp>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report)*. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
- Fihn S. D., Gardin J. M., Abrams J., Berra K., Blankenship J. C., Dal-las A. P., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline

for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24): e44–e164, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.013>.

11. Wise R. A., Anzueto A., Cotton D., Dahl R., Devins T., Disse B., Dusser D., Joseph E., Kattenbeck S., Koenen-Bergmann M., Pledger G., Calverley P. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(10): 1491–1501, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1303342>.

12. Singh S., Loke Y. K., Enright P., Furberg C. D. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; 68: 114–116, <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201275>.

13. Ringbaek T., Martinez G., Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012; 9(1): 12–15, <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.630248>.

14. Ахминеева А. Х., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2015; 4: 8–12. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Sevostyanova I. V., Voronina L. P., Polunina E. A. Protein oxidative stress with combined respiratory cardiac comorbidity. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* 2015; 4: 8–12.

15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М; 2018. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh* [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow; 2018.

16. Tashkin D. P. The safety of anticholinergic bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(11): 1759–1772.

17. Клинические рекомендации: стабильная ишемическая болезнь сердца. М; 2016. *Klinicheskie rekomendatsii: stabil'naya ishemicheskaya bolezni serdtsa* [Clinical recommendations: stable coronary heart disease]. Moscow, 2016.

18. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. М; 2013. *Natsional'nye Rossiyskie rekomendatsii po primeneniyu metodiki kholterovskogo monitorirovaniya v klinicheskoy praktike* [National Russian recommendations on the application of Holter monitoring techniques in clinical practice]. Moscow; 2013.

19. Tantucci C., Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J COPD* 2012; 7: 95–99, <https://doi.org/10.2147/copd.s27480>.

20. Ненасева Н. М. Длительно действующие бета2-агонисты в терапии бронхообструктивных заболеваний легких. *Пульмонология* 2011; 6: 111–115. Nenasheva N. M. Long-acting beta2-agonists in the treatment of bronchial obstructive pulmonary diseases. *Pulmonologiya* 2011; 6: 111–115.

21. Feldman G., Siler T., Prasad N., Jack D., Piggott S., Owen R., Higgins M., Kramer B. Efficacy and safety of indacaterol 150 µg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 11, <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-11>.

22. Dahl R., Chung K. F., Buhl R., Magnussen H., Nonikov V., Jack D., Bleasdale P., Owen R., Higgins M., Kramer B. Efficacy of new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473–479, <https://doi.org/10.1136/thx.2009.125435>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М. В. Майорова, соискатель кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» г. Нижнего Новгорода;

Н. Ю. Григорьева, д. м. н., зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Майорова Мария Викторовна, e-mail: kapustinamariya@yandex.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЮЧЕВЫХ СИГНАЛЬНЫХ ИНДИКАТОРОВ РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СНИЖЕНИЮ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ РЯДА ОСНОВНЫХ ПРИЧИН

УДК: 614.2

14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение

Поступила 05.12.2019 г.

И.А. Переслегина¹, В.М. Леванов^{1, 2}, Л.Е. Варенова³, Т.В. Егорова⁴, О.В. Переведенцев²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем РАН», Москва;

³ГБУЗ НО «Медицинский информационно-аналитический центр»;

⁴Министерство здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород

Борьба с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями является одним из приоритетных направлений национального проекта «Здравоохранение». Начиная с 2016 г. в системе здравоохранения используются ключевые сигнальные индикаторы (КСИ) для оценки эффективности мероприятий по снижению смертности населения.

Материалы и методы. Авторы проанализировали 9 КСИ, относящихся к болезням системы кровообращения и злокачественным новообразованиям. Для обработки данных были использованы методы оценки статистической значимости различий средних величин, анализа динамических рядов, корреляции, множественной регрессии.

Результаты. В результате проведенного анализа была охарактеризована динамика смертности населения региона и выявлены КСИ, обладающие наибольшим влиянием на показатели смертности. Для общей смертности наиболее значимыми являются КСИ «Доля умерших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом в стационарах субъекта от общего количества выбывших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом» и «Доля злокачественных новообразований (ЗНО), выявленных впервые на ранних стадиях (I–II стадии)». Для смертности от болезней системы кровообращения наиболее значимыми являются КСИ «Доля ангиопластик коронарных артерий, проведенных больным с острым коронарным синдромом, к общему числу выбывших больных, перенесших острый коронарный синдром» и «Доля умерших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом в стационарах субъекта от общего количества выбывших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом». Для смертности от ЗНО наиболее значимым является КСИ «Доля больных с ЗНО, выявленных активно».

Заключение. Сосредоточение усилий системы здравоохранения на ключевых проблемах позволяет достичь позитивных сдвигов в снижении как общей смертности, так и смертности населения региона от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований.

Ключевые слова: смертность населения; болезни системы кровообращения; злокачественные новообразования; ключевые сигнальные индикаторы.

EXPERIENCE IN THE USE OF THE KEY SIGNAL INDICATORS IMPLEMENTATION OF MEASURES TO REDUCE MORTALITY IN NIZHNY NOVGOROD REGION DUE TO A NUMBER OF MAIN CAUSES

I. A. Pereslegina¹, V. M. Levanov^{1, 2}, L. E. Varenova³, T. V. Egorova⁴, O. V. Perevedentchev⁴

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

² Institute of bio-medical problems RAS, Moscow;

³ Medical information-analytical centre;

⁴ Ministry of health of Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod

The fight against cardiovascular and oncological diseases is the priority of the National project of Health Care. Since 2016, the health system has been using key signal indicators (KSI) to assess the efficacy of measures to reduce mortality.

Materials and methods. The authors analyzed 9 KSI, related to diseases of the circulatory system and malignant neoplasms. Methods of assessment of statistically significant differences of average values, the analysis of dynamic series, correlation, multiple regression were used for data processing.

Results. As a result of the analysis, the dynamics of mortality of the region population was characterized and the KSI with the greatest impact on mortality rates in the region was identified. For total mortality, the most significant are KSI "Proportion of deceased patients with ischemic and hemorrhagic stroke in hospitals of the subject of the total number of patients with ischemic and hemorrhagic stroke" and "Proportion of malignant neoplasms (MN), identified for the first time in the early stages (I–II stage)"; for mortality from diseases of the circulatory system, the most significant are KSI "Proportion of coronary artery angioplasty, performed by patients with acute coronary syndrome, to the total number of patients with ischemic and hemorrhagic stroke in hospitals of the subject of the total number of patients with ischemic and hemorrhagic stroke" for mortality from MN the most significant is the KSI "Proportion of patients with MN, actively identified".

Summary. The focus of the health system on key problems allows to reach positive shifts in the level of General mortality and mortality from circulatory diseases and malignant tumors.

Keywords: population mortality; circulatory system diseases; malignant neoplasms; key signal indicators.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение ожидаемой продолжительности жизни населения России до 78 лет к 2024 г. относится к важнейшим целям развития Российской Федерации [1]. В национальном проекте «Здравоохранение» приоритетной в целях снижения смертности населения является борьба с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Это должно обеспечить снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК) на 23,4%: с 587,6 случаев на 100 тыс. населения в 2017 г. до 450 — в 2024 г.; от новообразований, в том числе от злокачественных (ЗНО), на 7,8%: с 200,6 случаев на 100 тыс. населения в 2017 г. до 185 случаев — в 2024 г.; а также снижение смертности населения трудоспособного возраста на 26%: с 473,4 на 100 тыс. населения в 2017 г. до 350 случаев — в 2024 г. [2].

С целью оперативного контроля деятельности систем здравоохранения регионов с 2016 г. применяются 19 ключевых сигнальных индикаторов (КСИ).

Министерством здравоохранения Нижегородской области был издан приказ от 29.04.2016 г. № 1262 «Об утверждении ключевых (сигнальных) индикаторов реализации мероприятий по снижению смертности населения Нижегородской области от основных причин» [3].

Анализ КСИ позволяет интегрально оценить эффективность комплекса мер, реализуемых органами здравоохранения и медицинскими организациями при выполнении региональных медико-социальных программ.

Цель исследования — изучение влияния мероприятий, которые были проведены медицинскими организациями региона за трехлетний период, направленных на достижение КСИ, на примере болезней системы кровообращения и онкологических заболеваний на снижение показателей общей смертности населения и смертности от соответствующих причин.

Для достижения цели были последовательно решены задачи по анализу показателей смертности, динамики КСИ в регионе, по изучению влияния КСИ на смертность от различных причин, оценке эффективности мероприятий системы здравоохранения по снижению смертности населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из общего перечня, включавшего 19 различных КСИ, для анализа были выбраны 9 КСИ, которые относились к избранным для исследования разделам: 3 — к острому коронарному синдрому (ОКС); 3 — к острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК); 3 — к злокачественным новообразованиям (ЗНО).

Были исследованы показатели общей смертности населения области, смертности от болезней системы кровообращения и от новообразований за годы применения системы КСИ (2016–2018 гг.), в сравнении с базовым 2015 г., что позволило оценить их изменения [4].

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием методов оценки статистической значимости различий средних величин, анализа динамических рядов.

Показатели общей смертности населения области, смертности от болезней системы кровообращения и от новообразований за 2015–2018 гг. и уровни отобранных 9 КСИ рассматривались как две независимые выборки.

Ввиду небольшого количества наблюдений для статистического изучения связи между выполнением КСИ и смертностью населения от соответствующих причин был определен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В связи с тем, что этот коэффициент является методом непараметрического анализа, проверки на нормальность распределения не требовалась.

Статистическая значимость коэффициента корреляции определялась при помощи t-критерия Стьюдента. Уровень статистической значимости был определен как $p \leq 0,05$.

Для оценки влияния факторов КСИ на указанные выше показатели смертности населения применяли метод множественной линейной регрессии. Для расчетов использовали программу Microsoft Office Excel 2010. Для количественных показателей вычисляли среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Данные представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство использованных для анализа КСИ

в регионе имели устойчивую положительную динамику (табл. 1), кроме критерия «Доля умерших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом в стационарах субъекта от общего количества выбывших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом», в котором в 2018 г. имелся незначительный рост по сравнению с 2017 г. (17,6% и 17,2% соответственно), при этом все значения показателя находились ниже нормативных (<20%).

Если в 2016 г. имелось отставание по 5 из 9 рассматриваемых индикаторов, то в 2018 г. было достигнуто выполнение 7 из 9 индикаторов. Невыполнение наблюдалось только по таким КСИ, как «Доля больных с ОКС, умерших в первые сутки от числа всех умерших с ОКС за период госпитализации» (2016 г. — 35,1%, 2017 г. — 33,2%, 2018 г. — 28,8% при нормативе менее 25%) и «Доля больных с ишемическим инсультом, которым выполнен системный тромболизис» (2016 г. — 3,0%, 2017 г. — 3,6%, 2018 г. — 4,8%) при нормативе не менее 5%). При этом по обоим КСИ имеется устойчивая положительная динамика по годам.

Из представленных ниже таблиц 2–4 видно, что по соответствующим демографическим показателям в целом имеется положительная динамика. По сравнению с базовым 2015 г., общая смертность населения снизилась к 2018 г. на 4,5%: с 1553,7 на 100 тыс.

населения до 1484,0, прежде всего за счет снижения смертности от ЗНО на 23,5% (с 220,8 до 168,9 на 100 тыс. населения) и от БСК на 22,8% (с 833,2 до 642,9 на 100 тыс. населения).

Следует отметить, что доля умерших от БСК и ЗНО в общей структуре смертности населения региона суммарно снизилась с 67,8% в 2015 г. до 54,7% в 2018 г. Однако обращает на себя внимание тот факт, что основное снижение наблюдалось в 2015–2017 гг., в то время как в 2018 г. по общей смертности и смертности от БСК имелся незначительный рост — на 0,82% и 1,34% к уровням предыдущего года соответственно.

Был проведен корреляционный анализ методом Спирмена между выполнением представленных выше КСИ и показателями смертности с вычислением коэффициента корреляции (r_{xy}), средней ошибки (m) и t -критерия Стьюдента с последующим определением вероятности наличия связи (p).

При этом выявлены сильные отрицательные корреляционные связи между общей смертностью населения и долей ЗНО, выявленных впервые на ранних стадиях ($r_{xy} = -0,97$; $p < 0,05$); между общей смертностью и долей больных с ОКС, умерших в первые сутки, от числа всех умерших с ОКС за период госпитализации ($r_{xy} = -0,91$; $p < 0,05$).

Определена сильная отрицательная корреляцион-

Таблица 1

Выполнение ключевых сигнальных индикаторов в Нижегородской области

№	Названия КСИ	Годы				Норматив	Прирост/убыль 2018/2015, %
		2015	2016	2017	2018		
1	Доля больных с ОКС с подъемом сегмента ST, которым выполнен тромболизис (на догоспитальном и госпитальном этапах)	28,1	25,5	32,6	42,9	Не менее 25%	52,67
2	Доля ангиопластик коронарных артерий, проведенных больным с ОКС, к общему числу выбывших больных, перенесших ОКС	15,8	21,3	22,2	33,2	30-35%	110,13
3	Доля больных с ОКС, умерших в первые сутки, от числа всех умерших с ОКС за период госпитализации	44,5	35,1	33,2	28,8	Менее 25%	-35,28
4	Доля больных с ОНМК, госпитализированных в профильные отделения (региональные сосудистые центры и первичные сосудистые отделения) в первые 4,5 ч от начала заболевания	30,5	33,8	38,5	41,9	Не менее 40%*	37,38
5	Доля больных с ишемическим инсультом, которым выполнен системный тромболизис	3,1	3	3,6	4,8	Не менее 5%	54,84
6	Доля умерших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом в стационарах субъекта от общего количества выбывших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом	18,9	18,6	17,2	17,6	Менее 20%	-5,38
7	Доля ЗНО, выявленных впервые на ранних стадиях (I–II стадии)	52,8	54,5	58,9	59,8	Не менее 55,5%**	13,26
8	Доля больных с ЗНО, умерших в трудоспособном возрасте, состоящих на учете, от общего числа умерших в трудоспособном возрасте больных с ЗНО	95,4	82,8	85,9	95,3	Не менее 90%	-0,10
9	Доля больных с ЗНО, выявленных активно	26,1	26,5	28,9	32,8	Не менее 23,5%	25,67

* — 2016–2017 гг. — не менее 35%; ** — 2016–2017 гг. — не менее 53,5%.

Таблица 2

Общая смертность в Нижегородской области (на 100 тыс. населения)

Показатели	2015	2016	2017	2018
Общая смертность, М±SD	1553,7±183,3	1539,6±234,5	1471,9±232,7	1484,0±210,4
Абс. прирост/убыль	—	–14,1	–67,7	12,1
Темп роста, %	—	99,09	95,60	100,82
Темп прироста, %	—	–0,91	–4,40	0,82

Таблица 3

Число умерших от болезней системы кровообращения в Нижегородской области (на 100 тыс. населения)

Показатели	2015	2016	2017	2018
Смертность от БСК, М±SD	833,2±202,4	646,6±179,5	634,4±158,1	642,9±175,6
Абс. прирост/убыль	—	–186,6	–12,2	8,5
Темп роста, %	—	77,60	98,11	101,34
Темп прироста, %	—	–22,40	–1,89	1,34

Таблица 4

Число умерших от злокачественных новообразований в Нижегородской области (на 100 тыс. населения)

Показатели	2015	2016	2017	2018
Смертность от ЗНО, М±SD	220,8±38,4	187,6±27,2	181,2±36,2	168,9±32,5
Абс. прирост/убыль	—	–33,2	–6,4	–12,3
Темп роста, %	—	84,96	96,59	93,21
Темп прироста, %	—	–15,04	–3,41	–6,79

ная связь между смертностью населения от ЗНО и долей больных с ЗНО, выявленных активно ($r_{xy} = -0,89$, $p < 0,01$).

Средняя отрицательная корреляционная связь установлена между долей ангиопластик коронарных артерий, проведенных больным с ОКС, к общему числу выживших больных, перенесших ОКС, и смертностью от БСК ($r_{xy} = -0,66$, $p < 0,05$).

Для оценки уровня значимости влияния КСИ на показатели смертности населения был применен метод множественной регрессии, который позволяет разработать модель результата с учетом нескольких переменных, предполагая, что между интегральным результатом и каждой из независимых переменных существует линейная зависимость.

Была рассмотрена значимость 9 описанных выше индикаторов в отношении влияния на общую смертность, смертность от БСК и от ЗНО.

Если для анализа общей смертности рассматривались все 9 КСИ, то для смертности от БСК и ЗНО — только соответствующие индикаторы: шесть (1–6-й) и три (7–9-й) соответственно.

В связи с тем, что КСИ имеют различные диапазоны изменения величин, было проведено их нор-

мирование путем вычитания средней величины и деления разности на стандартное (среднеквадратичное) отклонение. Для получения выражений (1), (2), (3) использовался метод наименьших квадратов.

В результате были получены следующие выражения:

$$Y_1 = -0,06 x_1 + 0,17 x_2 - 0,02 x_3 - 0,12 x_4 - 0,01 x_5 + 0,57 x_6 - 0,36 x_7 + 0,06 x_8 - 0,002 x_9; \quad (1)$$

$$Y_2 = -0,001 x_1 + 0,42 x_2 - 0,14 x_3 - 0,24 x_4 + 0,10 x_5 + 0,97 x_6; \quad (2)$$

$$Y_3 = -0,11 x_7 - 0,48 x_8 - 0,43 x_9; \quad (3)$$

где Y_1 — общая смертность, Y_2 — смертность от БСК, Y_3 — смертность от ЗНО, x_1 – x_9 — КСИ в порядке, перечисленном в табл. 1.

Для всех выражений коэффициент детерминации, понимаемый как доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая рассматриваемой моделью зависимости, т.е. объясняющими переменными, был $> 0,98$.

Из формулы (1) видно, что в случае Y_1 коэффи-

циенты регрессии для x_1 – x_5 , x_8 и x_9 — (b) b_1 , b_2 , b_3 , b_4 , b_5 , b_8 и b_9 — существенно меньше коэффициентов для x_6 и x_7 — b_6 и b_7 , в результате ими можно пренебречь. После оценки значимости коэффициентов, отбрасывания незначимых факторов и повторного решения уравнения множественной линейной регрессии методом наименьших квадратов получили выражение (4)

$$Y_1 = 0,76 x_6 - 0,26 x_7. \quad (4)$$

Аналогичные вычисления, исходя из формулы (2), были проведены для Y_2 , и после удаления из формулы мало значимых факторов она приняла следующий вид:

$$Y_2 = 0,47 x_2 + 1,04 x_6. \quad (5)$$

Из уравнения регрессии для Y_3 (3) видно, что вклад параметра x_7 меньше, чем x_8 и x_9 .

После исключения этого параметра из уравнения получим

$$Y_3 = 0,19 x_8 - 1,18 x_9. \quad (6)$$

Также можно исключить x_8 , в результате чего получили зависимость

$$Y_3 = -0,99986661 x_9 \quad (7)$$

при значении коэффициента детерминации $> 0,98$.

Итак, можно считать установленными следующие факты:

- для общей смертности наиболее значимыми являются КСИ «Доля умерших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом в стационарах субъекта от общего количества выбывших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом» и «Доля ЗНО, выявленных впервые на ранних стадиях (I–II стадии)»;
- для смертности от БСК наиболее значимыми являются КСИ «Доля ангиопластик коронарных артерий, проведенных больным с острым коронарным синдромом, к общему числу выбывших больных, перенесших острый коронарный синдром» и «Доля умерших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом в стационарах субъекта от общего количества выбывших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом»;
- для смертности от ЗНО наиболее значимым является КСИ «Доля больных с ЗНО, выявленных активно».

Материалы статьи носят предварительный характер ввиду относительно короткого периода использования КСИ (в течение трех лет), однако выявленные позитивные тенденции являются основанием для продолжения работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа, выполненная в медицинских организа-

циях региона за 2016–2018 гг., позволила обеспечить выполнение большинства ключевых сигнальных индикаторов по снижению смертности населения Нижегородской области от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований. Проведенный анализ дал возможность выявить ключевые сигнальные индикаторы, обладающие наибольшим влиянием на показатели смертности в регионе. Достижение нормативных уровней ключевых сигнальных индикаторов по соответствующим профилям сопровождалось снижением общей смертности в регионе, прежде всего за счет снижения смертности от указанных выше причин.

Анализ динамики выполнения ключевых сигнальных индикаторов и медико-демографических показателей показал, что сосредоточение усилий системы здравоохранения на ключевых проблемах позволяет достичь позитивных сдвигов в снижении как общей смертности, так и смертности населения региона от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>.
2. Ukaz Prezidenta Rossiyskoy Federatsii ot 07.05.2018 g. No.204 "O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiyskoy Federatsii na period do 2024 goda" [Decree of the President of the Russian Federation of May 7, 2018 No.204 "On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024"]. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>.
3. Паспорт национального проекта «Здравоохранение». URL: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOweWajK1prKDEpregEcdul.pdf>.
4. Paspport natsional'nogo proekta "Zdravookhraneniye" [Passport of the national project "Health"]. URL: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOweWajK1prKDEpregEcdul.pdf>.
5. Приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области от 4.05.2017 г. № 788 «Об утверждении ключевых (сигнальных) индикаторов реализации мероприятий по снижению смертности населения Нижегородской области от основных причин в 2017 году». URL: <https://base.garant.ru/45720742/>.
6. Priказ Ministerstva zdravookhraneniya Nizhegorodskoy oblasti ot 4.05.2017 g. No.788 "Ob utverzhdenii klyuchevykh (signal'nykh) indikatorov realizatsii meropriyatiy po snizheniyu smertnosti naseleniya Nizhegorodskoy oblasti ot osnovnykh prichin v 2017 godu" [Order of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region dated May 4, 2017 No.788 "On approval of key (signal) indicators of the implementation of measures to reduce mortality of the population of the Nizhny Novgorod region from the main causes in 2017"]. URL: <https://base.garant.ru/45720742/>.
7. Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области за 2018 год. Н. Новгород; 2019.
8. Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya i deyatel'nosti gosudarstvennykh meditsinskikh organizatsiy Nizhegorodskoy oblasti za

2018 god [Key indicators of the health of the population and activity of public health organizations of the Nizhny Novgorod Region over 2018]. Nizhny Novgorod; 2019.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.А. Переслегина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой социальной медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России¹;

В.М. Леванов, д.м.н., профессор кафедры социальной медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России¹, ведущий научный сотрудник²;

Л.Е. Варенова, зам. директора по статистике ГБУЗ НО «Медицинский информационно-аналитический центр»³;

Т.В. Егорова, зав. отделом медицинской помощи взрослому населению Министерства здравоохранения Нижегородской области⁴;

О.В. Переведенцев, к.б.н., зав. лабораторией медицинской информатики и телемедицины ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН²

Для контактов:

Леванов Владимир Михайлович, e-mail: levanov51@mail.ru

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПЕТЕНТНОСТЬ КАК НЕОТЪЕМЛЕМЫЙ КОМПОНЕНТ САНИТАРНОЙ ГРАМОТНОСТИ

УДК: 615.1:614.255.1

14.04.03 — организация фармацевтического дела

Поступила 22.02.2020 г.

И. А. Кирщина*, Т. В. Шестакова, М. А. Курылева, А. В. Солонина, В. Н. Михайлова

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь

Санитарная грамотность — индивидуальная способность человека получать, понимать, оценивать и применять медицинскую информацию во благо собственного и общественного здоровья.

Весомая роль в достижении и/или поддержании здоровья принадлежит фармакотерапии при условии обоснованного и грамотного использования лекарственных препаратов (ЛП). В связи с этим развитие фармацевтической компетентности личности следует рассматривать как необходимый компонент формирования навыков самопомощи и заботы о собственном здоровье.

Цель исследования — научное обоснование конструктивных технологий повышения фармацевтической компетентности населения на основе адаптации валидных методов оценки санитарной грамотности.

Материалы и методы. В исследовании использовались методы структурного, логического, сравнительного анализа, а также метод обобщения, группировки, типологизации и моделирования, применение которых базировалось на модели санитарной грамотности D. Nutbeam (Nutbeam's HealthLiteracy Model), включающей три уровня санитарной грамотности (функциональная, коммуникативная, критическая). Разработка метода оценки фармацевтической грамотности осуществлялась с использованием структурно-логического анализа предложенного ранее опросника для оценки санитарной грамотности населения и его последующей модификации в соответствии с целью исследования.

Результаты и обсуждение. Концептуализировано наполнение опросника для оценки фармацевтической грамотности граждан и сформированы элементы его шкалы, которые дифференцированы по сложности оцениваемых умений. Предложены понятия «фармацевтические» и «фармакотерапевтические» риски. Обоснованы предикторы возникновения фармацевтических и фармакотерапевтических рисков, ассоциируемых с недостаточным уровнем фармацевтической компетентности населения, и определены факторы их возникновения на различных этапах обращения ЛП в домашних условиях. Предложены дефиниции «фармацевтическая компетенция» и «индивидуальная фармацевтическая компетентность личности». На основе систематизации факторов риска обращения ЛП в домашних условиях сформирован динамический «портфель» индивидуальных фармацевтических компетенций личности, структурированный на блоки, релевантные соответствующему уровню фармацевтической грамотности (функциональная, коммуникативная, критическая). Обоснована методология формирования индивидуальной фармацевтической компетентности личности и актуализирован динамический характер ее развития.

Заключение. Формирование фармацевтической компетентности наряду с развитием прочих знаний и навыков, связанных со здоровьем, ассоциируется как неотъемлемый динамичный компонент санитарной грамотности личности, позволяющий адаптивно, осмысленно, целенаправленно и ответственно использовать фармацевтические знания на благо собственного и общественного здоровья.

Ключевые слова: санитарная грамотность; фармацевтические и фармакотерапевтические риски; фармацевтические компетенции; фармацевтическая компетентность.

PHARMACEUTICAL COMPETENCE AS AN INTEGRAL COMPONENT OF HEALTH LITERACY OF THE GENERAL PUBLIC

I. A. Kirshchina*, T. V. Shestakova, M. A. Kuryleva, A. V. Solonina, V. N. Mikhailova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm

Health literacy is a person's individual ability to receive, understand, evaluate and apply medical information for the benefit of his own and public health. A significant role in achieving and / or maintaining health belongs to pharmacotherapy, but the use of drugs (UD) should be reasonable and competent. In this regard, the development of pharmaceutical competence of an individual should be considered as a necessary component in the formation of self-care help skills.

Aim of study is the scientific justification of constructive technologies to increase the pharmaceutical competence of the population based on the adaptation of valid methods for assessing health literacy.

Materials and methods. We used the methods of structural, logical, comparative analysis, as well as the method of generalization, grouping, typologization, and modeling, their application was based on the D. Nutbeam health literacy model (Nutbeam's Health Literacy Model). It includes three levels of health literacy (functional, communicative, critical). The development of a method for assessing pharmaceutical literacy was carried out using a structural-logical analysis of the previously proposed questionnaire to assess the sanitary literacy of the population and its subsequent modification in accordance with the purpose of the study.

Results and discussion. The conceptualization of the questionnaire content for assessing the pharmaceutical literacy of general public was performed and the elements of its scale are formed, and they were differentiated by the complexity of the skills assessed. The concepts of "pharmaceutical" and "pharmacotherapeutic" risks are proposed. The predictors of the occurrence of pharmaceutical and pharmacotherapeutic risks associated with an insufficient level of pharmaceutical competence of the population are substantiated, and the factors of their occurrence at various stages of treatment at the place of living are determined. The definitions of "pharmaceutical competence" and "individual pharmaceutical competence of a person" are proposed. The dynamic "portfolio" of individual pharmaceutical competences of the individual has been formed being based on the systematization of drug treatment risk factors at the place of living, they were structured into blocks relevant to the corresponding level of pharmaceutical literacy (functional, communicative, critical). The methodology of the formation of individual pharmaceutical competence of the individual is substantiated and the dynamic nature of its development is updated.

Conclusion The formation of pharmaceutical competence along with the development of other knowledge and skills related to health, is associated as an integral dynamic component of the individual's health literacy allowing such adaptive, meaningful, purposeful and responsible use of pharmaceutical knowledge for the benefit of our own and public health.

Key words: health literacy, assessment methods, pharmaceutical and pharmacotherapeutic risks, pharmaceutical competence.

ВВЕДЕНИЕ

Грамотность в вопросах здоровья (далее — санитарная грамотность) — ключевой аспект реализации здоровьесберегающего потенциала современного общества. Согласно документам ВОЗ, санитарная грамотность определена как «индивидуальная способность человека получать, понимать, оценивать и применять медицинскую информацию во благо собственного и общественного здоровья». Это специфический навык, приобретаемый в процессе обучения, который напрямую влияет на самочувствие и имеет ключевое значение для здоровьесбережения личности. Уровень санитарной грамотности имеет большее значение для здоровья, чем доходы, социальный статус и другие параметры [1].

Международные эксперты отмечают, что санитарная грамотность «предусматривает сознательно формулируемые запросы для приобретения знаний, включая ту или иную форму взаимодействия, направленную на улучшение информированности по вопросам здоровья и его охраны, включая улучшение знаний и разработку жизненных умений и навыков, способствующих обеспечению здоровья как отдельных людей, так и общества в целом» [2], подчеркивая при этом, что грамотность в вопросах здоровья — это специфический навык человека, который не является врожденным, но приобретается в процессе обучения. Это совокупный результат познавательных способностей, жизненного опыта, знаний и возможностей личности [3].

Очевидно, что дефиниция «санитарная грамотность» включает разные аспекты медицинского просвещения, консолидированные с понятием «самопомощь» (selfcare), под которым понимают самостоятельную деятельность человека для поддержки своего здоровья и предотвращения болезней [4]. Экспертное сообщество [5, 6] считает, что selfcare базируется на семи доменах:

- медицинская грамотность (способность отдельных лиц получать, обрабатывать и понимать базовую медицинскую информацию и оценивать услуги, необходимые для принятия надлежащих решений в области здравоохранения);
- самоконтроль физического и психического со-

стояния (знание индекса массы тела, уровня холестерина, артериального давления; участие в скрининге здоровья);

- физическая активность (регулярная умеренная физическая активность);
- здоровое питание (сбалансированное питание, рациональное потребление калорий);
- здоровый образ жизни (отказ от табака, ограничение употребления алкоголя, безопасный секс, использование солнцезащитных средств);
- хорошая гигиена (регулярное мытье рук, чистка зубов, мытье овощей и фруктов);
- рациональное и ответственное использование ЛП (осознание рисков, разумное использование исключительно при необходимости).

Вместе с тем эксперты ВОЗ отмечают [7], что весомая роль в достижении и/или поддержании здоровья принадлежит фармакотерапии при условии обоснованного и грамотного использования ЛП в правильной дозировке и количестве, достаточном для адекватного курса лечения, что подтверждает значимость фармацевтической грамотности. Таким образом, фармацевтическую грамотность следует рассматривать как необходимый компонент формирования знаний, связанных с применением фармацевтических товаров (включая ЛП) и направленных на развитие у индивида навыков самопомощи и заботы о собственном здоровье.

Известно, что значительная доля ЛП имеет статус безрецептурных и может быть использована в рамках ответственного, т.е. разумного, самолечения. Очевидно, что ответственное самолечение требует от потребителя наличия специальных знаний по вопросам самостоятельного, но безопасного использования ЛП, в том числе: как принимать ЛП; как контролировать действие ЛП; какие побочные и/или нежелательные реакции от применения ЛП могут возникнуть и как быть в этом случае; продолжительность использования ЛП; сроки обращения к врачу за профессиональной консультацией и др.

Между тем в настоящее время наблюдается организационно-информационный диссонанс в познавательно-прикладном фармацевтическом простран-

стве, препятствующий формированию у населения знаний и навыков, необходимых для реализации разумного подхода при использовании ЛП на основе оценки потенциальной пользы и вреда от самолечения, что обусловлено зачастую агрессивной рекламой ЛП в СМИ на фоне недостаточной фармацевтической грамотности. Очевидно, что одним из ключевых направлений формирования фармацевтической грамотности выступает фармацевтическое просвещение населения с привлечением независимых специалистов сферы здравоохранения.

Важно подчеркнуть, что фармацевтическое просвещение актуально не только в отношении безрецептурных ЛП с целью обеспечения ответственного самолечения, но и при использовании ЛП рецептурного отпуска для предупреждения фармацевтических рисков, включая минимизацию межлекарственных взаимодействий при совместном применении ЛП и поддержание пациентского комплаенса в процессе получения назначенной фармакотерапии.

Важным принципом формирования фармацевтической грамотности является обеспечение фармацевтической безопасности, под которой понимают «состояние защищенности населения и фармацевтических организаций от угроз, возникающих в сфере производства, распределения и потребления фармацевтических товаров и услуг» [8]. Основные причины возникновения фармацевтических опасностей обоснованы в ранее опубликованных работах российских коллег [9]. К элементам фармацевтических опасностей авторы относят продажу ЛП через интернет, нарушение правил приемки и хранения товаров, допуск к фармацевтической деятельности специалистов без фармацевтического образования и др.

Таким образом, достаточный уровень фармацевтической грамотности выступает одним из основных факторов, обеспечивающих доступ к безопасной фармацевтической помощи, и позволяет грамотно применять ЛП в рамках ответственного самолечения и/или управлять течением хронических заболеваний на основе рационального подхода к соблюдению врачебных назначений, что, в свою очередь, способствует повышению качества и продолжительности здоровой жизни граждан.

Цель исследования — научное обоснование конструктивных технологий повышения фармацевтической компетентности населения на основе адаптации валидных методов оценки санитарной грамотности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования использовались методы структурного, логического, сравнительного анализа, а также метод обобщения, группировки, типологизации и моделирования, применение которых базировалось на существующей модели санитарной грамотности D. Nutbeam (Nutbeam's HealthLiteracy Model) [10], которая хорошо известной в международном медицинском сообществе и применяемой для оценки знаний и навыков, требуемых для поиска решений в различных ситуациях, связанных со здоровьем (рис. 1). По мнению автора, общий потенциал санитарной грамотности целесообразно рассматривать как многоуровневую систему, включающую: функциональную, коммуникативную и критическую грамотность.

Функциональный уровень санитарной грамотности предполагает наличие базовых навыков в чтении несложных медицинских инструкций, рекомендаций и другой необходимой информации медицинского характера, позволяющей эффективно существовать в повседневной жизни. Это самый низкий уровень медицинской грамотности, недостаточность которой затрудняет простейшие коммуникации человека, связанные со здоровьем. Для адекватного восприятия врачебных рекомендаций пациентам этого уровня требуется дополнительная интерпретация медицинской информации в доступной форме.

Коммуникативный уровень санитарной грамотности предусматривает наличие развитых когнитивных функций и достаточных медицинских знаний, которые совместно с адекватными социальными навыками могут использоваться для активной коммуникации с медицинскими специалистами при обсуждении медицинских проблем. Коммуникативный уровень грамотности позволяет пациентам оценивать сообщения о здоровье и экологично (для себя и окружающих) взаимодействовать с другими членами общества.

Критический уровень санитарной грамотности — самый высокий, включающий продвинутое когнитивные навыки, сформированные на основе функциональной и коммуникативной грамотности. Люди с таким уровнем способны критически анализировать информацию и использовать ее для контроля над ситуациями, связанными со здоровьем. Они имеют знания и навыки, позволяющие осуществлять осознанный выбор и обсуждать решения в отношении здоровья. На этом уровне грамотности люди, как правило, самостоятельно предпринимают про-

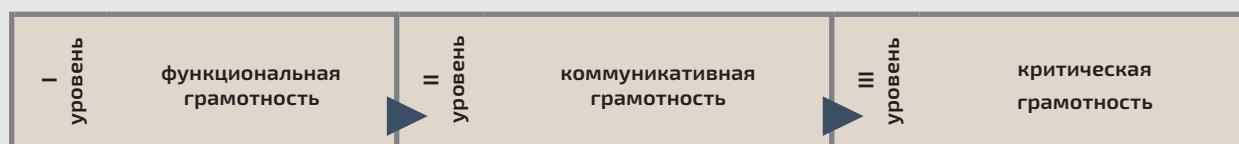


Рис. 1. Модель санитарной грамотности (по D. Nutbeam [10] с изменениями)

филактические меры по предупреждению рисков для здоровья, делают осознанный выбор в пользу здорового образа жизни и демонстрируют активную гражданскую позицию, направленную на формирование здоровьесберегающей среды в обществе.

Модель санитарной грамотности D. Nutbeam была адаптирована нами под задачи настоящего исследования. Она использовалась при формировании методологии фармацевтической грамотности (компетентности) граждан. Разработка метода оценки фармацевтической грамотности осуществлялась с использованием и дальнейшей модификацией под задачи исследования структурно-логического анализа валидизированного опросника, предложенного ранее для оценки санитарной грамотности [11–13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модифицированный нами опросник позволяет определить уровень фармацевтических навыков респондента в разрезе трех уровней. В табл. 1 представлены опорные суждения (элементы), определенные нами для оценки фармацевтической грамотности граждан в соответствии с характеристикой каждого уровня грамотности.

Представленный опросник может служить информативным инструментом для быстрой оценки уровня фармацевтической грамотности с целью определения дальнейшей тактики коммуникативного взаимодействия в системе «врач–пациент–фармацевт» с позиций предупреждения рисков, связанных с применением ЛП в домашних условиях под самостоятельным контролем пациента.

Для целей исследования мы предлагаем использовать термин «фармацевтическая компетенция», под которой понимаются знания и навыки человека в сфере обращения ЛП и других товаров аптечного ассортимента.

Очевидно, что для каждого уровня фармацевтической грамотности пациенту необходим определенный набор индивидуальных фармацевтических компетенций, позволяющих адекватно воспринимать и ответственно использовать фармацевтические знания.

Формулировка новой дефиниции способствовала появлению еще одного понятия — «индивидуальная фармацевтическая компетентность личности», которая представляет собой набор фармацевтических компетенций, позволяющих человеку получать, по-

Таблица 1

Содержание опросника для оценки фармацевтической грамотности населения (по Н. Ishikawa и соавт. [12] с изменениями)

Уровни фармацевтической грамотности	Интервал исследования (факторная нагрузка ответов)			
	Никогда	Редко	Иногда	Часто
Функциональная				
При чтении инструкции по медицинскому применению ЛП оказалось, что: шрифт в инструкции слишком мелкий	1	2	3	4
обнаружены непонятные слова и обозначения	1	2	3	4
текст написан очень сложно	1	2	3	4
необходимо много времени на прочтение и понимание	1	2	3	4
необходима помощь посторонних для понимания инструкции	1	2	3	4
Коммуникативная				
При назначении Вам лекарственного препарата Вы:	1	2	3	4
собираете из различных источников информацию о назначенном ЛП	1	2	3	4
извлекаете необходимую вам информацию о ЛП	1	2	3	4
понимаете полученную информацию о ЛП	1	2	3	4
обсуждаете полученную информацию о ЛП с близкими (врачом, фармацевтом)	1	2	3	4
применяете ЛП с учетом полученной информации	1	2	3	4
Критическая				
При получении информации о ЛП вы:	1	2	3	4
оцениваете, применима ли информация об этом ЛП к решению Ваших проблем, связанных со здоровьем	1	2	3	4
задумываетесь о достоверности информации о ЛП	1	2	3	4
проверяете достоверность информации о ЛП	1	2	3	4
собираете информацию относительно безопасности приема ЛП и в процессе приема отслеживаете нежелательные реакции ЛП	1	2	3	4

нимать, оценивать и применять фармацевтическую информацию на благо собственного и общественного здоровья. Таким образом, для достижения единообразия в трактовке терминов и целостности в изложении мы предлагаем вместо термина «фармацевтическая грамотность» использовать понятие «фармацевтическая компетентность».

Очевидно, что прогностическим фактором возникновения фармацевтических опасностей выступает недостаточный уровень фармацевтической компетентности граждан, так как основной превентивной мерой предупреждения рисков, связанных с применением ЛП, является разумный осознанный подход при обращении и использовании фармацевтических товаров, формируемый посредством повышения фармацевтической грамотности. Важно подчеркнуть, что достаточный уровень фармацевтической компетентности способствует минимизации большинства рисков, связанных с нарушением пациентского комплаенса, применением ЛП в рамках самолечения, и предупреждению потенциальных фармацевтических рисков на других этапах повседневного обращения ЛП. Таким образом, все основные причины фармацевтических опасностей можно рассматривать с позиций этапа обращения ЛП в домашних условиях. В связи с этим все предикторы фармацевтических рисков можно разделить на собственно фармацевтические и фармакотерапевтические составляющие.

Так, при изучении *фармацевтических рисков* мы не учитываем потенциальных опасностей обращения ЛП, связанных непосредственно с их применением, но понимаем риски, возникающие на этапах приобретения, мониторинга пригодности, хранения и утилизации ЛП в домашних условиях. Вместе с тем под *фармакотерапевтическими рисками* мы предлагаем понимать вероятные опасности, связанные с применением ЛП и его воздействием на организм с учетом фармакотерапевтических характеристик и других факторов, влияющих на безопасность ЛП для конкретного человека (противопоказания, по-

бочные эффекты, особые указания, взаимодействия и др.).

Нами предложены основные предикторы фармацевтических и фармакотерапевтических рисков (табл. 2). Следует подчеркнуть, что все отмеченные причины сопоставимы с уровнем фармацевтической компетентности человека.

На основе систематизации факторов риска обращения ЛП в домашних условиях нами сформирован «портфель» фармацевтических компетенций личности, структурированный на блоки, релевантные уровню фармацевтической грамотности (функциональная, коммуникативная, критическая), которому они соответствуют (табл. 3).

Представленные в табл. 3 блоки функциональных, коммуникативных и критических компетенций составляют динамический «портфель» фармацевтических компетенций личности, которые необходимы для развития адекватного уровня фармацевтической компетентности, достаточного для решения повседневных вопросов, связанных с использованием ЛП с учетом индивидуальных потребностей, запросов, интеллектуальных, социальных и возрастных возможностей человека.

Методология формирования фармацевтической компетентности базируется на концепции медицинского просвещения, представленной в докладе ВОЗ, посвященном вопросам санитарной грамотности мирового сообщества; в основных положениях Руководства об этическом продвижении ЛП; в международных принципах организации надлежащей аптечной практики; в правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту; в концепциях рационального использования ЛП и приверженности к длительной терапии (пациентский комплаенс); в правилах надлежащей практики фармаконадзора и других международных и национальных исследованиях, посвященных охране здоровья населения с позиций предупреждения фармацевтических рисков [14–20].

Формирование «портфеля» имеет динамический

Таблица 2

Предикторы фармацевтических и фармакотерапевтических рисков, ассоциируемых в том числе с уровнем фармацевтической грамотности

Фармацевтические	Фармакотерапевтические
Нарушение правил хранения (температурный режим, свет, влажность)	Бесконтрольное неосознанное избыточное самолечение
Отсутствие ограничений свободного доступа детей к ЛП в домашних условиях	Незнание состояния и особенностей собственного здоровья
Небрежное отношение к сохранению инструкций по медицинскому применению и вторичных упаковок ЛП до окончания использования ЛП	Недостаточность когнитивных и физиологических функций и нарушение правил применения ЛП
Хаотичное размещение ЛП (нарушение фармацевтического порядка) в домашней аптечке	Низкий уровень приверженности к назначенной фармакотерапии
Отсутствие контроля сроков годности и органолептических свойств ЛП	Игнорирование (недопонимание значимости) информации в инструкции по медицинскому применению ЛП
Неэкологичная утилизация непригодных к медицинскому применению ЛП	Сомнение в профессионализме медицинских и фармацевтических работников

Таблица 3

Динамический «портфель» индивидуальных фармацевтических компетенций

Фармацевтические компетенции	Содержание компетенций
Функциональные	Способность и готовность человека: самостоятельно прочитать инструкцию по медицинскому применению ЛП в полном объеме понять большую часть текста инструкции, включая отдельные медицинские термины и формулировки соблюдать большинство медицинских рекомендаций, включая правила и схемы приема ЛП своевременно получать рецепты на ЛП, принимаемые на постоянной основе следить за состоянием, содержанием и порядком в домашней аптечке, сроками годности ЛП соблюдать правила хранения и утилизации ЛП в домашних условиях
Коммуникативные	Способность и готовность человека: проявлять активный интерес к фармацевтической информации, в том числе к применяемым ЛП извлекать, понимать и запоминать фармацевтическую информацию обсуждать полученную информацию с медицинскими и фармацевтическими работниками проявлять адекватную приверженность назначенной фармакотерапии и другим рекомендациям медицинских и фармацевтических работников адаптивно формулировать вопросы к медицинским и фармацевтическим специалистам, связанные с использованием ЛП применять ЛП с учетом полученной (самостоятельно и/или через специалистов здравоохранения) информации об особенностях его использования и с учетом назначений и личных потребностей пациента регулярно проходить диспансеризацию и осуществлять мониторинг основных показателей здоровья с целью контроля эффективности фармакотерапии и предупреждения фармакотерапевтических рисков (в том числе совместно с врачом и/или фармацевтом) принимать осознанные решения относительно приобретения и применения ЛП в рамках ответственного самолечения
Критические	Способность и готовность человека: полностью понять и уметь изложить информацию, представленную в инструкции по медицинскому применению ЛП критически осмыслить фармацевтическую информацию, составить собственное мнение по вопросам, касающимся ЛП и использовать ее для улучшения качества жизни, связанного со здоровьем контролировать и управлять событиями, связанными с применением ЛП осуществлять (по возможности) самоконтроль показателей здоровья, в том числе связанных с приемом ЛП определять детерминанты здоровья, ассоциируемые с фармакотерапией, и своевременно сообщать медицинским и фармацевтическим специалистам о своих наблюдениях сообщать врачу и/или фармацевту о нежелательных реакциях, связанных с использованием ЛП участвовать в социальных проектах и других массовых мероприятиях, направленных на развитие здоровьесберегающей среды в обществе популяризировать ответственное самолечение, не допуская необоснованного потребления ЛП проявлять активный интерес к методам профилактики заболеваемости, пропагандировать и использовать (по показаниям) вакцинопрофилактику

характер, т.е. зависит от условий и индивидуальных особенностей участников образовательного процесса, поэтому содержание перечисленных фармацевтических компетенций не исчерпывается представленным перечнем знаний и навыков, поскольку имеет особенность изменяться и дополняться относительно динамики индивидуальных потребностей личности. Формирование личного портфеля фармацевтических компетенций происходит на протяжении всей жизни человека и варьируется в зависимости от возраста, приобретаемых и/или утрачиваемых социальных ролей, уровня и профиля образования, состояния личного здоровья и других факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование фармацевтической компетентности наряду с развитием прочих знаний и навыков, связанных со здоровьем, ассоциируется как неотъемлемый динамичный компонент санитарной грамотности личности, позволяющий адаптивно, осмысленно, целенаправленно и ответственно использовать

фармацевтические знания на благо собственного и общественного здоровья.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *Health literacy. The solid facts*. 2013. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/190655/e96854.pdf?ua=1.
2. World Health Organization. *Health promotion glossary*. 1998. URL: <https://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf?ua=1>.
3. Bitzer E. M., Sørensen K. Gesundheitskompetenz — Health Literacy. *Gesundheitswesen* 2018; 80(08/09): 754–766, <https://doi.org/10.1055/a-0664-0395>.
4. Kickbusch I. Self-care in health promotion. *Soc Sci Med* 1989; 29(2): 125–130, [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(89\)90160-3](https://doi.org/10.1016/0277-9536(89)90160-3).
5. Global Self-Care Federation. *What is self-care?* URL: <https://www.selfcarefederation.org/what-is-self-care>.
6. Webber D., Guo Z., Mann S. Self-care in health: we can define it, but should we also measure it? *SelfCare* 2013; 4(5): 101–106.

7. Всемирная организация здравоохранения. *Как распознавать продвижение лекарств и как к нему относиться*. Практическое руководство. 2011. URL: <https://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/05/Pharma-Promo-Guide-Russian.pdf>. World Health Organization. *Kak raspoznavat' prodvizhenie lekarstv i kak k nemu odnosit'sya*. Prakticheskoe rukovodstvo [How to recognize drug promotion and how to relate to it. Practical guidelines]. 2011. URL: <https://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/05/Pharma-Promo-Guide-Russian.pdf>.

8. Коржавых Э.А., Мошкова Л.В. Методика упорядочения фармацевтической терминологии. *Экономический вестник фармации* 2002; 8: 55–64. Korzhavykh E.A., Moshkova L.V. Methodology for streamlining pharmaceutical terminology. *Ekonomicheskii vestnik farmatsii* 2002; 8: 55–64.

9. Кононова С.В., Дадус Н.Н., Пономарева А.А. Фармацевтическая безопасность. *Ремедиум Приволжье* 2018; 2(162): 4–5. Kononova S.V., Dadus N.N., Ponomareva A.A. Farmatsevticheskaya bezopasnost'. *Remedium Privolzh'e* 2018; 2(162): 4–5.

10. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promot Int* 2000; 15(3): 259–267, <https://doi.org/10.1093/heapro/15.3.259>.

11. Амлаев К.Р., Дахкильгова Х.Т. Грамотность в вопросах здоровья: понятие, классификация, методы оценки. *Врач* 2018; 29(6): 83–86. Amlaev K.R., Dakhkilgova Kh. T. Health literacy matters: concept, classification, methods of assessment. *Vrach* 2018; 29(6): 83–86.

12. Ishikawa H., Takeuchi T., Yano E. Measuring functional, communicative, and critical health literacy among diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 874–879, <https://doi.org/10.2337/dc07-1932>.

13. Ishikawa H., Sato M., Nomura K., Yano E. Developing a measure of communicative and critical health literacy: a pilot study of Japanese office workers. *Health Promot Int* 2008; 23(3): 269–274, <https://doi.org/10.1093/heapro/dan017>.

14. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Концевая А.В., Драпкина О.М. Ответственное самолечение — основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018; 14(1): 101–110. Tolpygina S.N., Martsevich S. Yu., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Responsible self-medication — the fundamental principles and place in the modern health system. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2018; 14(1): 101–110.

15. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. 2003. URL: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.

16. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств. 1997. URL: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21726ru/s21726ru.pdf>. World Health Organization. *Rukovodstvo po nadlezhashchemu naznacheniyu lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for the good prescription of drugs]. 1997. URL: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21726ru/s21726ru.pdf>.

17. World Health Organization. *Developing pharmacy practice. A focus on patient care*. 2003. URL: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14094e/s14094e.pdf>.

18. World Health Organization. *Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services*. 2011. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18676en/>.

19. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87. Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 No.87 "Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey praktiki farmakonadzora Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza" [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No.87 "On approval of the Rules of good pharmacovigilance practice of the Eurasian Economic Union"]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87.

20. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.12.2015 № 178 «О Правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту». URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0149340/clcd_31122015_178_att. Reshenie Kollegii Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 29.12.2015 No.178 "O Pravilakh opredeleniya kategoriy lekarstvennykh preparatov, otpuskaemykh bez retsepta i po retseptu" [Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission dated December 29, 2015 No.178 "On the Rules for determining the categories of drugs dispensed without a prescription and prescription"]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0149340/clcd_31122015_178_att.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.А. Кирщина, к. ф. н., доцент кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России;

Т.В. Шестакова, аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России;

М.А. Курылева, соискатель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России;

А.В. Солонина, д. ф. н., профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России;

В.Н. Михайлова, к. ф. н., доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Для контактов:

Кирщина Ирина Анатольевна, e-mail: irina.kirshina@mail.ru

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕМИМЕЛИЧЕСКОЙ ЭПИФИЗАРНОЙ ХОНДРОДИСПЛАЗИИ У РЕБЕНКА

УДК: 616.728.38-018.3-089-053.2
14.01.19 — детская хирургия
Поступила 09.12.2019 г.

А. А. Лукаш*¹, А. В. Пискалов¹, В. И. Пономарев¹, Н. И. Павленко¹, А. В. Лысов¹, В. В. Паршиков², И. Ю. Карпова²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Мы располагаем редким клиническим наблюдением гемимелической эпифизарной хондродисплазии надколенника у мальчика 8 лет. Ребенку выполнена лечебно-диагностическая артроскопия с последующей артротомией коленного сустава. Выявлены костно-хрящевые тела, сливающиеся в крупный конгломерат у верхнего полюса надколенника, плотно соединенный с ним и уходящий в четырехглавую мышцу бедра. Произведено удаление свободных тел коленного сустава и фрагмента надколенника. В динамике после операции боли в суставе не беспокоили, объем движений полный.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение ортопеда по месту жительства.

Гемимелическая форма хондродисплазии надколенника в рассмотренном случае не привела к деформации сустава или укорочению конечности. При данной патологии обязательным требованием является дообследование пациента с целью исключения распространенной и генерализованной форм болезни Тревоора с последующей постановкой на учет у ортопеда для своевременного обнаружения новых очагов заболевания.

Ключевые слова: гемимелическая эпифизарная хондродисплазия; болезнь Тревоора; коленный сустав; дети.

A RARE CASE OF DYSPLASIA EPIPHYSEALIS HEMIMELICA IN A CHILD

A. A. Lukash*¹, A. V. Pisklakov¹, V. I. Ponomarev¹, N. I. Pavlenko¹, A. V. Lysov¹, V. V. Parshikov², I. Y. Karpova²

¹Omsk State Medical University, Omsk

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

We have had the rare clinical experience of observing an 8-year old male patient with dysplasia epiphysealis hemimelica of the patella. Diagnostic arthroscopy followed by arthrotomy of the knee joint was performed. Some chondro-osseous junctional regions forming a large body at the superior pole of the patella connected with it tightly and adhering to the quadriceps muscle of the thigh. The removal of the knee joint free bodies and of a patella fragment was performed. After surgery, the patient did not complain on the pain in the knee joint, the joint range of motions was complete. The patient was discharged in satisfactory condition under the supervision of an orthopedist at the place of residence.

The presented case of dysplasia epiphysealis hemimelica of the patella did not produce any joint deformity or limb shortening. It is obligatory to carry out the further examination of the patient to exclude the common and generalized forms of Trevor disease and further follow-up by an orthopedist to detect the new foci of the disease in time is recommended.

Key words: dysplasia epiphysealis hemimelica; Trevor disease; knee joint; children.

Гемимелическая эпифизарная хондродисплазия (болезнь Тревора) — редкое специфическое заболевание из группы остеохондродисплазий, проявляющееся гиперпластическим ростом суставного хряща с образованием дополнительных центров оссификации и поражением одного или нескольких эпифизов разных костей одной конечности. Чаще поражаются таранная кость и дистальный эпифиз большеберцовой кости. Случай поражения надколенника описан лишь однажды [1]. Заболевание затрагивает в основном коленный и голеностопный суставы [2]. Заболеваемость составляет один случай на 1 000 000 [3]. В доступной нам отечественной и иностранной литературе описано не более 200 случаев данного заболевания [2]. В возрастном аспекте преимущественно страдают дети с рождения до 8–10 лет, причем мальчики в три раза чаще девочек [1, 4].

Разрастания, как правило, исходят из дополнительного центра оссификации и затрагивают один эпифиз кости, размещаясь в одном суставе при локальной форме заболевания либо в нескольких суставах одной конечности при распространенной форме, реже встречается генерализованная форма [2]. Избыточное разрастание хрящевой ткани на суставной поверхности пораженного эпифиза сопровождается гиперпластическим ростом кости, при этом отдельно лежащие дополнительные точки оссификации сливаются с основным ядром, приводя к прогрессированию деформации и контрактуры сустава [2]. Пациенты предъявляют жалобы на увеличение сустава в размерах, болезненность при движениях с последующей контрактурой или блоками сустава, в процессе роста определяются укорочение длины конечности и ее деформация.

Как правило, для диагностики достаточно характерной рентгенологической картины. Выявляются односторонность патологического процесса, типичная локализация вблизи сустава, костно-хрящевая структура и дальность образования, отсутствие ножки. Деформации эпифизов часто сопровождаются наличием свободных хрящевых тел в полости суставов и периапартулярных тканях. В период синостозирования точек оссификации наблюдается беспорядочное разрастание хрящевой ткани вблизи щелей суставов, их деформация, формирование оссификатов [5].

Лечение данного заболевания преимущественно хирургическое, его объем зависит от пораженного сегмента, наличия свободных тел, блокирующих сустав, контрактур, деформаций и укорочений. Для лучшей верификации диагноза и выбора тактики лечения в последнее время выполняется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Это исследование позволяет выявить преждевременное синостозирование ростковой зоны в виде склероза, формирование новообразованной ткани без отделения от эпифиза, деформацию смежных суставных поверхностей, наличие множественных внутрисуставных тел и атипичное расположение точек прикрепления мышц [5].

Мы располагаем уникальным клиническим наблюдением больного с редкой формой гемимелической эпифизарной хондродисплазии (болезнь Тревора) с локализацией в области коленного сустава.

Больной Р., 8 лет, поступил в травматолого-ортопедическое отделение БУЗОО ГДКБ №3 г. Омска в связи с болями в правом коленном суставе. Из анамнеза известно, что около 3 месяцев назад стали беспокоить боли в коленном суставе при движениях, которые носили постоянный характер, но исчезали в покое. За прошедшее время болевой синдром усилился, появились хромота, ограничение функции коленного сустава при ходьбе, его периодические блоки. Травма в анамнезе не выявлена. Мать ребенка обратилась в травмпункт по месту жительства, где мальчику была выполнена рентгенография правого коленного сустава: в полости сустава и мягких околосуставных тканях были обнаружены множественные сливающиеся костно-суставные тела дольчатой структуры.

В связи с болевым синдромом ребенок госпитализирован в стационар. На момент поступления состояние удовлетворительное. Локально кожные покровы не изменены. Сустав увеличен в объеме на 1 см. Синдром «баллотации надколенника» отрицательный. Пальпация резко болезненна в проекции верхнего заворота и выше по четырехглавой мышце бедра в пределах 3 см по передней поверхности. В мышце пальпируются дополнительные резкоболезненные образования плотной структуры. Пассивные движения в коленном суставе — в полном объеме, умеренно болезненные, больше при сгибании. Активные движения ограничены болевым синдромом до сгибания в пределах 90°. Конфигурация сустава внешне не нарушена. Укорочение конечности не выявлено. Трофика и иннервация не нарушены. Визуально другие суставы — без особенностей.

Выполнена МСКТ правого коленного сустава. По данным исследования выявлены (рис. 1): множественные внутрисуставные соприкасающиеся оссификаты размером до 10 мм с неровным контуром с распространением в супрапателлярную и подколенную сумки. Наблюдается диффузное утолщение капсулы сустава. Окружающие мягкие ткани отечны.

Проведена рентгенография голеностопных суставов, как места типичной локализации патологии, при этом патология не выявлена.

Выставлен диагноз: «Гемимелическая эпифизарная хондродисплазия правого коленного сустава. Локальная форма».

В связи с длительно существующими, усиливающимися болями, данными рентгенографии и МСКТ выполнена лечебно-диагностическая артроскопия с последующей артротомией правого коленного сустава.

После трехкратной обработки операционного поля раствором антисептика (объем промывания сустава — 2 л) под ингаляционным наркозом после наложения на бедро гемостатического жгута наружного доступом введена оптика в полость коленного сустава. Выявлены множественные свободные костно-хрящевые тела, соединенные в конгломераты до 1 см. Синовиальная оболочка

отечна. Мениски, передняя крестообразная и коллатеральные связки не изменены. Эпифизы бедренной и большеберцовой костей — без особенностей. В проекции верхнего полюса надколенника определяется плотно соединенный с ним конгломерат костно-хрящевых образований общим размером около 2 см (рис. 2).

Произведено удаление свободных костно-хрящевых тел с последующей микроартротомией для удаления конгломерата тел, уходящих в четырехглавую мышцу бедра, с краевой резекцией надколенника (рис. 3). На кожу наложены швы и асептическая повязка. Выполнена иммобилизация гипсовым лонгетом от ягодичной складки до кончиков пальцев стопы.

Свободные хрящевые образования и конгломерат тел от верхнего полюса надколенника (рис. 4) направлены на гистологию. По данным гистологии подтверждена хондродисплазия.

В послеоперационном периоде проводилась иммобилизация гипсовым лонгетом сроком 4 нед. После снятия гипса безболезненные движения восстановились в полном объеме.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение ортопеда по месту жительства.

Являясь редкой патологией, гемимелическая эпифизарная хондродисплазия не всегда вовремя распознается. Наибольшее количество пациентов с данным заболеванием представлено в работе А.А. Фазиловой [2] из ЦИТО им. Н.Н. Приорова. Автор отмечает, что за 28 лет исследования заболевание было выявлено у 32 человек, однако при обращении в ЦИТО правильный диагноз имел лишь один пациент. Остальные больные были направлены с такими диагнозами, как хрящевая опухоль, хондроматоз или хондромные тела, костно-хрящевой экзостоз.

Проблема в постановке диагноза заключается, на наш взгляд, в недостаточной осведомленности врачей о характерных признаках данной патологии. Наиболее типичная клиническая и рентгенологическая картина отмечается при поражении костных структур, выполняющих опорную функцию. Заболевание затрагивает в основном коленный и голеностопный суставы, локализуясь в дистальном эпифизе большеберцовой и таранной кости, реже — в проксимальном эпифизе большеберцовой и дистальном эпифизе бедренной кости [2]. Наряду с этим, как правило, дополнительные точки оссификации возникают со



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография правого коленного сустава у ребенка с гемимелической эпифизарной хондродисплазией



Рис. 2. Артроскопическая картина правого коленного сустава ребенка с гемимелической эпифизарной хондродисплазией

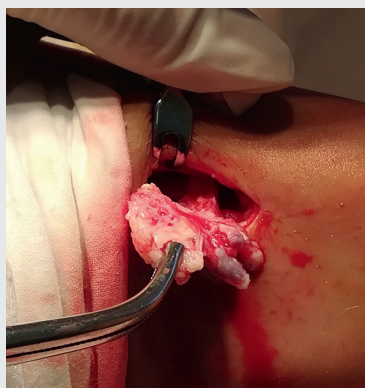


Рис. 3. Удаление костно-хрящевого конгломерата тел



Рис. 4. Удаленные хрящевые тела

стороны нагружаемой зоны эпифиза, что и приводит к деформации и укорочению конечности. При менее типичной локализации в проекции надколенника, лопатки и костей таза клиническая картина не отличается характерными признаками [6]. Во многом для более раннего выявления заболевания и оценки состояния мягкотканых структур показано выполнение пациентам МСКТ. По данным Е.М. Эйдлиной, проанализировавшей 12 случаев заболевания [5], именно МСКТ имеет важное значение для детального изучения степени деформации суставных поверхностей, определения анатомических соотношений между патологическими разрастаниями костно-хрящевых масс и формой суставной щели, косвенной оценки состояния суставного хряща и мягких тканей.

Неоспоримой остается необходимость оперативного лечения данной патологии. Ни один из авторов не применял консервативные методики даже на ранних стадиях заболевания. Виды оперативных вмешательств напрямую зависят от того, на каком этапе поражения сустава был установлен диагноз, от наличия деформаций, контрактур, укорочений конечности. В большинстве своем речь идет об открытых оперативных вмешательствах вплоть до корректирующей остеотомии и артродеза [7–9]. Что же касается поражения надколенника, то здесь, на наш взгляд, целесообразно также применение артроскопической методики оперативного лечения, которая позволяет, используя мини-доступы, оценить состояние эпифизов и удалить свободные тела суставов, разблокировав их.

Заболевание изначально связано с появлением дополнительной точки оксификации, которая пролиферирует костно-хрящевые разрастания. В том случае, когда данная точка лежит вне эпифизарных зон длинных трубчатых костей, заболевание будет протекать с менее выраженными последствиями, не приводя к деформации и укорочению конечности. Таким детям рекомендовано не только рентгенологическое исследование, но также и МСКТ. При выборе тактики оперативного лечения гемимелической эпифизарной хондродисплазии надколенника целесообразно выполнение артроскопии.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликт интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Connor J. M., Horan F. T., Beighton P. Dysplasia epiphysealis hemimelica: a clinical and genetic study. *J Bone Joint Surg Br* 1983; 65-B: 350–354, <https://doi.org/10.1302/0301-620x.65b3.6841410>.
2. Фазилова А.А. Клинико-рентгенологическая диагностика и лечение редкой формы эпифизарной дисплазии — гемимелической эпифизарной дисплазии. *Радиология-практика* 2003; 1: 20–25. Fazilova A.A. Clinical and radiological diagnosis and treatment of a rare form of epiphyseal dysplasia — dysplasia epiphysealis hemimelica. *Radiologiya-praktika* 2003; 1: 20–25.
3. Schonberg N. Y., Lehman W. B. Magnetic resonance imaging of pediatric disorders of the ankle and foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2: 109–122.
4. Sadeghifar A. R., Heshmati A. A. Dysplasia epiphysealis hemimelica (trevor syndrome) of talus in a 21-year old woman; case report. *Arch Bone Jt Surg*. 2014; 2: 66–8.
5. Эйдлина Е. М., Дьячкова Г. В. Современная рентгенологическая диагностика гемимелической эпифизарной дисплазии. *Медицинская визуализация* 2013; 5: 130–137. Eydlina E. M., D'yachkova G. V. Modern X-Ray Diagnostics of Dysplasia Epiphysealis Hemimelica. *Meditsinskaya vizualizatsiya* 2013; 5: 130–137.
6. Wenger D. R., Adamczyk M. J. Evaluation, imaging, histology and operative treatment for dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor Disease) of the acetabulum. *Iowa Orthop J* 2005; 25: 60–65.
7. Degnan A. J., Ho-Fung V. M. More than epiphyseal osteochondromas: updated understanding of imaging findings in dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor Disease). *Am J Roentgenol* 2018; 211: 910–919, <https://doi.org/10.2214/ajr.18.19712>.
8. Calderaro C., Iorio C., Turturro F., Morelli F., Labianca L., Montanaro A., Ferretti A. Arthroscopic Treatment of 2 Consecutive Cases of Dysplasia Epiphysealis Hemimelica of the Ankle: A 5-Year Follow-Up Report. *Case Rep Orthop* 2017; 317: 57–65, <https://doi.org/10.1155/2017/3175765>.
9. Li B., Wen J., Liu H., Xiao S., Li X., Fang K., Zeng M., Tang Z., Cao S., Lee B., Li F. Dysplasia epiphysealis hemimelica combined with contralateral accessory scaphoid bone. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(45): e17887, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017887>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.А. Лукаш, ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России;

А.В. Писклаков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России;

В.И. Пономарев, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России;

Н.И. Павленко, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России;

А.В. Лысов, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России;

В.В. Паршиков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.Ю. Карпова, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Лукаш Александра Алексеевна, e-mail: rwalek@mail.ru

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПЕЙТЦА–ЕГЕРСА, ОСЛОЖНЕННОГО ТОНКОКИШЕЧНОЙ ИНВАГИНАЦИЕЙ, У БЕРЕМЕННОЙ

УДК: 616.34-007.272-006.5-089

14.01.01 — акушерство и гинекология; 14.01.17 — хирургия

Поступила 10.02.2020 г.

А. Р. Кокобелян*, А. В. Базаев, А. А. Малов, А. И. Абелевич, М. В. Семерикова, Н. Б. Королева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Синдром Пейтца–Егерса — редкое врожденное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с хромосомными аномалиями и характеризующееся образованием множественных полипов в ЖКТ в сочетании с меланиновой пигментацией кожи лица, губ, кистей, стоп, наружных половых органов и слизистых оболочек. Оно может сопровождаться тяжелыми осложнениями, такими как кишечное кровотечение из полипов и острая кишечная непроходимость.

Описан редкий клинический случай возникновения острой высокой тонкокишечной непроходимости, вызванной инвагинацией, на фоне беременности у больной с недиагностированным синдромом Пейтца–Егерса. Сложность выявления синдрома была обусловлена тем, что рентгенография брюшной полости для подтверждения кишечной непроходимости нежелательна при беременности.

Пациентка была оперирована в связи с клиническими и эхосонаографическими проявлениями кишечной непроходимости и появившимися признаками кишечного кровотечения. Ретроспективно отмечены гиперпигментация лица, меланиновая пигментация губ и операция в анамнезе (4 года назад) по поводу инвагинации тонкой кишки.

В ходе операции, описанной в статье, выявлены три участка инвагинации тонкой кишки, множественные полипы тонкой и толстой кишки. Выполнены дезинвагинация, резекция тонкой кишки, удаление полипов тонкой кишки. Санация толстой кишки отложена из-за риска инфицирования брюшной полости.

В послеоперационном периоде произошла отслойка плаценты, в связи с чем произведено корпоральное кесарево сечение на сроке 24–25 нед. В последующем, через 5 мес, выполнены эндоскопическое удаление полипов толстой кишки и лапароскопическая резекция илеоцекального угла с полипами больших размеров на широкой ножке.

Пациентка выписана с выздоровлением под наблюдением хирурга по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

Диагностика высокой кишечной непроходимости при беременности сложна и требует особой хирургической настороженности. Несвоевременная постановка диагноза синдрома Пейтца–Егерса может быть связана с недостаточным знанием врачами общей практики данной патологии. Такие маркеры заболевания, как инвагинация в анамнезе и пигментация, первоначально были проигнорированы.

Пациенты с данным синдромом нуждаются в плановой эндоскопической и полной хирургической санации кишечника от полипов. Больным с полипозом ЖКТ после санации необходимо проводить ежегодное эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: Синдром Пейтца–Егерса; тонкокишечная инвагинация; гиперпигментация лица.

SURGICAL TREATMENT OF PEUTZ-JEGHERS SYNDROME COMPLICATED WITH SMALL BOWEL INTUSSUSCEPTION IN A PREGNANT WOMAN

A. R. Kokobelyan*, A. V. Bazaev, A. A. Malov, A. I. Abelevich, M. V. Semerikova, N. B. Koroleva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Peutz-Jeghers syndrome is a rare congenital disease being inherited in an autosomal dominant pattern, associated with chromosomal abnormalities and characterized by the development of multiple polyps in the gastrointestinal tract combined with melanin mucocutaneous pigmentation. It can cause serious complications such as bowel bleeding from polyps, acute intussusception and intestinal obstruction.

A rare clinical case of acute high intestinal obstruction caused by intussusception in the pregnant patient with undiagnosed Peutz-Jeghers syndrome.

The challenge of revealing the syndrome was attributed to the undesirability of taking the abdominal cavity X-ray during pregnancy for confirmation of the presence of intestinal obstruction.

The surgical invasion was performed due to clinical and sonographic findings suggested small bowel obstruction and appearing of the signs of bowel bleeding. The face hyperpigmentation, melanin labial pigmentation and prior history of a surgical invasion for small bowel intussusception (4 years ago) were mentioned.

Three sections of small intestine intussusception, multiple polyps of the small and large intestine were revealed during the operation. Disinvagination, resection of the small intestine, polypectomy were performed. The colon sanitation was postponed due to the risk of abdominal infection.

We performed corporal cesarean section for pre-term delivery at 24–25 weeks' due to the placental abruption having

occurred during the postoperative period. 5 months later, endoscopic removal of colon polyps and laparoscopic ileocecal angle resection of large polyps on a thick stalk was performed.

The patient was discharged under the supervision of a local surgical service provision in satisfactory condition.

The diagnostic process of high section intestinal obstruction during pregnancy is complex and requires specific surgical alertness. Untimely recognition of Peutz — Jeghers syndrome may be related to a lack of knowledge amongst GPs regarding this pathology. Such disease markers as a history of intussusception and pigmentation, were ignored initially.

The patients presenting this syndrome should suffer planned endoscopic and complete intestinal polypectomy. The patients with gastrointestinal polyposis should undergo annual GI tract endoscopic examinations after the rehabilitation

Key words: Peutz-Jeghers syndrome; small bowel intussusception; face hyperpigmentation.

Синдром Пейтца–Егерса — редкое (ежегодно регистрируется 1 пациент на 250 000–300 000 населения планеты) врожденное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с хромосомными аномалиями. Болезнь впервые описана в 1921 г. голландским врачом И. Пейтцем, который наблюдал семейный характер полипоза у пяти детей одной семьи. Позднее, в 1949 г., американский доктор Х. Егерс сообщил о двенадцати подобных пациентах — членах одной семьи. С этого времени данная форма полипоза носит название «синдром Пейтца–Егерса».

Заболевание характеризуется образованием множественных полипов в ЖКТ в сочетании с меланиновой пигментацией кожи лица, губ, кистей, стоп, наружных половых органов и слизистых оболочек. Описаны случаи врожденной пигментации сетчатки. Множественные лентиго — пигментные пятна темно-коричневого цвета размером от нескольких миллиметров до 1 см — также являются характерным проявлением синдрома. Развитие такого гамартонного полипоза вызвано делецией, сплайсингом или другим вариантом мутации гена STK11, который расположен на коротком плече 19-й хромосомы в локусе 13.3. Однако явные изменения хромосом определяются только у 70–80% больных с клиникой синдрома. Обсуждаются гетерогенность и возможность существования второго гена, ответственного за синдром в локусе 19q13.4 [1]. Наследственнаяотягощенность прослеживается у половины пациентов.

Полипы могут образовываться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, при этом их количество меньше, чем при диффузном семейном полипозе, но они большие, с хорошо выраженной длинной ножкой и крупнодольчатым телом [2]. Синдром одинаково часто выявляется у мужчин и женщин независимо от этнических или расовых отличий, обычно диагностируется в 30–40-летнем возрасте, нередко ассоциируется с опухолями ЖКТ, яичников, молочной железы и шейки матки.

При синдроме Пейтца–Егерса ухудшается общее состояние больного, развивается бледность кожных покровов и слизистых оболочек, отмечаются частые головные боли и головокружения, худоба, непереносимость физических нагрузок. Клинические проявления синдрома, обуславливающие тяжесть его течения, кишечные кровотечения из полипов, даже профузные, приводящие к анемии, гипопроотеинемии; схваткообразные боли в животе различной локализации и интенсивности; много-

кратный жидкий стул, чередующийся с запорами и вздутием живота. Полипы при этом могут быть причиной острой кишечной непроходимости [2, 3]. Данные полипы не склонны к малигнизации, однако пациенты подвержены более высокому риску различных онкозаболеваний, включая первично-множественные опухоли [4].

Мы располагаем редким клиническим наблюдением больной с недиагностированным синдромом Пейтца–Егерса, у которой возникла острая высокая тонкокишечная непроходимость, вызванная инвагинацией, на фоне беременности. В доступной литературе не обнаружены сообщения о лечении осложнений синдрома Пейтца–Егерса у беременных.

Больная Г., 22 года, госпитализирована экстренно в 22:00 29.05.2019 г. в гинекологическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н. А. Семашко в связи с беременностью сроком 22–23 нед и болями в животе. При осмотре дежурным гинекологом пациентка жаловалась на выраженные схваткообразные боли в животе, рвоту, жидкий стул.

Считает себя больной с 28.05.2019 г., когда в 6:00 появилась рвота, схваткообразные боли внизу живота, жидкий стул. Женщина обратилась в центральную районную больницу (ЦРБ) по месту жительства, где ситуация сначала была расценена как пищевая токсикоинфекция. Начата инфузионная и антибактериальная терапия в условиях инфекционного отделения ЦРБ, а затем в палате интенсивной терапии. Состояние женщины ухудшалось, боли в животе нарастали, носили схваткообразный характер.

Вечером 29.05.2019 г. усилился болевой синдром, опять началась рвота, жидкий стул сменился стулом по типу «малинового желе», и пациентку по линии санитарной авиации перевели в Нижегородскую областную клиническую больницу им. Н. А. Семашко с диагнозом: «Инвагинация кишечника? Язвенный энтероколит? Кишечное кровотечение неясной этиологии. Беременность 23 нед. Врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки (корригированный в 2003 г.). Спаечный процесс брюшной полости».

Из анамнеза известно, что в 2003 г. у пациентки выявлен врожденный порок сердца, и ее прооперировали в том же году в Москве. Провели пластику дефекта межжелудочковой перегородки с резекцией аневризмы межжелудочковой перегородки в условиях экстракорпорального кровообращения. В 2015 г. в 18-летнем возрасте пациентка экстренно оперирована в ЦРБ по поводу острой кишечной непроходимости, вызванной инвагинацией то-

щей кишки, при этом была выполнена дезинвагинация, но причина инвагинации не была установлена.

Женщина находилась на учете по беременности с 5–6 нед в ЦРБ. Беременность первая, желанная, по заключению кардиохирурга не противопоказана. Пациентка обследована в женской консультации согласно приказу Министерства здравоохранения от 1.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Из сопутствующей патологии отмечена хроническая анемия.

При осмотре состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы — чистые, бледные. Язык — сухой, обложен бело-серым налетом. АД — 90/60 мм рт. ст. Пульс — 100 в мин. Частота дыхания — 20 в мин.

Живот — увеличенный за счет беременной матки, мягкий, вздутый, резко болезненный в эпигастральной области и правом подреберье. Симптомов раздражения брюшины нет.

Гинекологический статус: наружные половые органы сформированы правильно. Уретра и бартолиновые железы не изменены. Шейка сформированная, без нарушения эпителиального покрова, розовая. Per vaginam: матка соответствует 23–24 нед беременности, безболезненная. Сердцебиения плода ясное. Пациентка шевеления плода ощущает.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови выявлены анемия, гемоглобин 99 г/л, эр. $3,18 \cdot 10^{12}$ /л, тромб. $187 \cdot 10^9$ /л, ле. $14,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 15 мм/ч. В биохимическом анализе крови: глюкоза — 4,4 ммоль/л, мочевины — 5 ммоль/л, фибриноген — 2,8 г/л, общий белок — 54 г/л, билирубин общий — 14 мкмоль/л. В анализах мочи отклонений от нормы нет.

На УЗИ малого таза и плода выявлены беременность 23 нед, многоводие. Сердцебиение плода регистрируется — 152 в мин.

Был установлен предварительный диагноз: «Беременность 23–24 нед. Спаечный процесс брюшной полости. Подозрение на пищевую интоксикацию».

Пациентка осмотрена хирургом, состояние расценено как тяжелое, в верхних отделах живота при пальпации определялось умеренно болезненное образование, принятое за паретичную ободочную кишку. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Перистальтика выслушивалась. Per rectum: в ампуле прямой кишки каловые массы без примеси крови, органической патологии прямой кишки не выявлено. Рентгенография брюшной полости на чаши Клойбера не выполнялась в связи с беременностью.

Для коррекции водно-электролитных нарушений больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где была осмотрена реаниматологом. Тяжесть состояния определялась возможной острой хирургической патологией с явлениями кишечной непроходимости; синдромом системной реакции на воспаление; гиповолемией; водно-электролитными, циркуляторными, дисметаболическими и белково-энергетическими нарушениями; возможной сопутствующей кардиальной патологией. Начата интенсивная инфузионная терапия. В 4:00 30.05.2019 г. появился стул с примесью крови.

Утром 30.05.2019 г. проведен консилиум в составе заведующих кафедрами хирургии и акушерства-

гинекологии, заведующих отделениями хирургии, гинекологии, реанимации. При осмотре было обращено внимание на «веснушки на губах и вокруг рта» и гиперпигментацию лица (рис. 1). В других местах кожа — чистая, бледная. Видимые слизистые оболочки — без патологии. При росте 162 см масса тела составляет 42 кг. Живот вздут, активно участвует в акте дыхания, болезненный при пальпации в эпигастральной области и по ходу толстой кишки, где пальпируется мягкоэластичное болезненное образование. Дыхание везикулярное, тахипноэ — 24 вдоха в мин. АД — 120/70 мм рт. ст. На ЭКГ определялся ритм — синусовый, регулярный, 92 в минуту. Выполнено УЗИ брюшной полости, на котором обнаружены признаки кишечной непроходимости, в верхних отделах брюшной полости визуализируется расширенная петля кишечника с вытянутой двойной структурой в просвете, с отсутствующей перистальтикой, эхоскопически складывается впечатление об инвагинации кишечника. С учетом нарастающих явлений острой кишечной непроходимости консилиумом выставлены показания к экстренной лапаротомии по жизненным показаниям. В связи с тяжестью состояния и наличием беременности было принято решение о возможном прерывании беременности согласно приказу Минздрава РФ от 03.12.2007 г. № 736 «Об определении медицинских показаний к прерыванию беременности». Пациентку проинформировали о решении консилиума, было получено ее согласие на все вмешательства.

В 12:10 30.09.2019 г. пациентке выполнена среднесрединная лапаротомия. В брюшной полости обнаружено до 200 мл прозрачного серозного выпота. Размер матки соответствовал 23–24 нед беременности. При ревизии брюшной полости установлено, что тощая кишка на расстоянии 10–12 см от связки Трейтца резко раздута до 15–20 см, гиперемирована, с участками черного цвета. Наблюдалась тонкокишечная инвагинация. На тощей кишке имелись диастатические разрывы серозной оболочки (рис. 2). Ниже инвагинации кишка была спавшаяся.

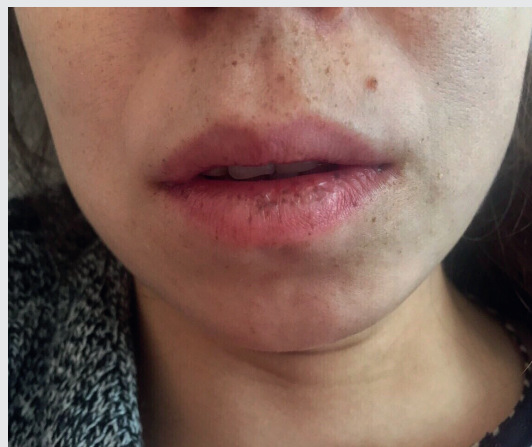


Рис. 1. Пациентка Г., 22 года. Меланиновая пигментация на губах

Дистальнее на спавшейся тонкой кишке выявлены еще 2 участка тонкокишечной инвагинации.

Была выполнена дезинвагинация тощей кишки, после чего выявлены некротические изменения кишки на протяжении 140 см. Произведена резекция пораженного фрагмента. Сформирован еюно-еюноанастомоз на расстоянии 10 см от связки Трейтца по типу «бок в бок» двухрядными атравматичными швами. Окно в брыжейке ушито. После дезинвагинации выполнена поперечная еюнотомия в зоне двух других инвагинатов. Из просвета кишки выведены два полипа диаметром около 4 см на тонкой длинной ножке, полипы иссечены, ножки коагулированы аппаратом LigaSure (Valleylab, США). Слизистая оболочка ушита. Еюнотомическое отверстие также ушито непрерывным швом в два ряда. После еюнотомии в области второго инвагината в кишке обнаружен и иссечен еще один полип на длинной ножке 3–4 см в диаметре. Еюнотомическое отверстие также ушито. Расстояние между энтеротомическими отверстиями составляло около 20 см. При дальнейшей пальпации и ревизии в тонкой кишке других поли-



Рис. 2. Диагностические разрывы серозной оболочки



Рис. 3. Участок резецированной тощей кишки

пов обнаружено не было. Но в слепой кишке пальпировались еще 2 полиповидных образования диаметром 4–5 см. В связи с высоким риском инфицирования брюшной полости было решено в ходе настоящей операции их не удалять. Произведен контроль на гемостаз. Выполнено дренирование брюшной полости, которая затем была послойно ушита.

В ходе исследования макропрепарата на слизистой оболочке тощей кишки найдены множественные полипы от 5 мм до 5 см в диаметре (рис. 3). Гистологическое исследование выявило хронический эрозивно-язвенный энтерит с диффузным полипозом.

Окончательный диагноз был установлен на основании наличия меланиновой пигментации кожи в сочетании с полипозом толстой и тонкой кишки, анемии, гипопротеинемии, воспалительных изменений крови: «Синдром Лейтца–Езерса, осложненный тонкокишечной инвагинацией и острой высокой тонкокишечной непроходимостью. Беременность 23–24 нед (сроки пересчитаны с учетом менстурации и УЗИ)».

Послеоперационный период протекал тяжело. Лечение проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии. Сохранялись интоксикация и парез кишечника, лихорадка. Неоднократно появлялись признаки динамической кишечной непроходимости, кишечного кровотечения, несмотря на интенсивную терапию. Продолжалась консервативная терапия, так как данных за перитонит и повторную инвагинацию было недостаточно. Выполнялось УЗИ плевральных полостей, брюшной полости и малого таза, на котором выявлялись умеренное количество жидкости в плевральных полостях, вялая перистальтика. Свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости не обнаружено. На УЗИ плода определялось сердцебиение. 04.06.19 г. выполнена рентгенография легких. На снимке обнаружено снижение пневматизации в нижних долях обеих легких. Антибактериальная терапия и профилактика венозных тромбозэмболических осложнений проводилась по протоколу.

На 10-е послеоперационные сутки, 09.06.2019 г., больная пожаловалась на резкую боль в животе. При коллегиальном осмотре острая хирургическая патология была отвергнута. В 11:10 выполнено УЗИ, на котором выявлена отслойка нормально расположенной плаценты в области нижнего края, в связи с чем выставлены показания к экстренной операции в объеме кесарева сечения при беременности 24–25 нед. В 12:00 произведены лапаротомия и корпоральное кесарево сечение. Извлечен плод в целом плодном пузыре, затем пузырь вскрыт, и из него извлечен живой плод длиной 22 см. Ребенок направлен неонатальной бригадой в Нижегородскую областную детскую клиническую больницу.

Во время операции было обнаружено, что кишечник местами — с налетами фибрина, имеется выпот в умеренном количестве, и при дальнейшей ревизии брюшной полости выявлен точечный дефект подвздошной кишки на 5 см дистальнее ушитого энтеростомического отверстия на месте ножки удаленного полипа. Швы еюно-еюноанастомоза satisfactory. Проведены ушивание дефекта тонкой кишки, санация и дренирование брюшной полости. Брюшная стенка ушита с использо-

ванием системы Ventrofil (B. Braun, Германия). В ходе гистологического исследования обнаружена ткань плаценты, соответствующая по строению сроку гестации 24–25 нед. Такая гистологическая картина может соответствовать клиническому диагнозу «Отслойка плаценты (острая плацентарная недостаточность с участками геморрагических инфарктов)».

Лечение продолжилось в условиях ОРИТ, а затем и в хирургическом отделении. Постепенно состояние пациентки стабилизировалось и улучшилось: парез разрешился, акт дефекации нормализовался, рана зажила первичным натяжением. Больная регулярно осматривалась гинекологом, неоднократно выполнялись УЗИ малого таза и брюшной полости. При УЗИ малого таза были заподозрены наличие крови и сгустков, а также наличие остатков плацентарной ткани в полости матки и признаки эндометрита, поэтому 25.06.2019 г. была выполнена гистероскопия и раздельное лечебно-диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала (обнаружены остатки плацентарной ткани). Был диагностирован эндометрит, в связи с чем для дальнейшего лечения пациентку перевели в гинекологическое отделение. Гистологическое исследование от 25.06.19 г. (гистероскопия, соскоб из полости матки) выявило фрагменты по типу полностью некротизированного плацентарного полипа (плацентарный полип с некрозами).

Состояние больной постепенно улучшилось: живот стал мягким, безболезненным, стул — оформленным, 1–2 раза в сутки. Выполнялись контрольные УЗИ малого таза и брюшной полости. Пациентка выписана 15.07.19 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и гинеколога по месту жительства с рекомендацией контрольного обследования в клинике и удаления полипов слепой кишки через 3–4 мес.

Пациентка Г. вновь госпитализирована в хирургическую клинику Нижегородской областной клинической больницы 13.11.2019 г. для эндоскопического удаления оставшихся полипов слепой кишки. 15.11.2019 г. выполнены тотальная фиброколоноскопия и эндоскопическое электрохирургическое удаление семи полипов толстой кишки на ножках диаметром 2–4 см в различных отделах ободочной кишки. Гистологическое исследование выявило зубчатые полипы с микровезикулярными структурами. Полипы слепой кишки больших размеров на длинных, но широких ножках эндоскопически удалить не удалось. Поэтому 25.11.2019 г. произведена лапаротомия, резекция илеоцекального угла, наложен илеоасцендоанастомоз. При пальпаторной ревизии кишечника других полипов не выявлено. Брюшная полость дренирована и ушита послойно. При исследовании макропрепарата в слепой кишке обнаружилось несколько полипов 0,5–4,0 см в диаметре (рис. 4). Гистологическое исследование выявило ювенильный полипоз толстой кишки, отсутствие признаков атипии, реактивные изменения в лимфатических узлах.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты. В процессе осмотра гинекологом патологии у пациентки не было найдено, новая беременность разрешена через



Рис. 4. Слепая кишка с полипами

6 мес. Женщина выписана с выздоровлением под наблюдением хирурга по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

Диагностика высокой кишечной непроходимости при беременности сложна и требует особой хирургической настороженности. Несвоевременная постановка диагноза синдрома Пейтца–Егерса может быть связана с незнанием врачами общей практики данной патологии. Маркеры заболевания — инвагинация в анамнезе, пигментация — в данном клиническом случае были проигнорированы.

Пациенты с данным синдромом нуждаются в плановой эндоскопической и полной хирургической санации кишечника от полипов. Больным с полипозом ЖКТ после санации необходимо проводить ежегодное эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Исмоилходжаева Ш. О. Хирургическое лечение диффузного полипоза толстой кишки — синдром Пейтца–Егерса. *Актуальные проблемы колопроктологии: материалы конференции*. Н. Новгород 1995:102–103. Ismoilkhodzhaeva Sh. O. Surgical treatment of diffuse polyposis of the colon — Peutz-Jeghers syndrome. *Actual problems of Coloproctology: proceedings of the conference*. N. Novgorod 1995:102–103.
2. Овчинников В. А., Дезорцев И. Л., Ванцинова Е. В. Успешное лечение синдрома Пейтца–Егерса, осложненного тонкокишечной инвагинацией. *Современные технологии в медицине* 2011; 4:188–191. Ovchinnikov V. A., Dezortsev I. L., Vantsinova E. V. Successful treatment of Peutz-Jeghers syndrome complicated by small-bowel intussusception. *Sovremennye tehnologii v meditsine* 2011; 4:188–191.
3. Масляков В. В., Дмитриев Н. В., Кондрашов В. В. Синдром Пейтца–Егерса как причина развития кишечной непроходимости. *Анналы хирургии* 2008; 4: 81–84. Maslyakov V. V., Dmitriev N. V.,

Kondrashov V. V. Peutz-Jeghers syndrome as a cause of intestinal obstruction. *Annaly khirurgii* 2008; 4:81–84.

4. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М. и др. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия* 2015; 2(4):384–395. Kazubskaya T. P., Belev N. F., Kozlova V. M. etc. Hereditary syndromes associated with polyps and the development of malignant tumors in children. *Onkopediatriya* 2015; 2(4):384–395, <https://doi.org/10.15690/onco.v2.i4.1465>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.Р. Кокобелян, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.В. Базаев, д.м.н., доцент, зав. кафедрой общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.А. Малов, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.И. Абелевич, д.м.н., профессор кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

М.В. Семерикова, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н.Б. Королева, студент 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Кокобелян Армен Робертович, e-mail: nemros@mail.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

СТАНОВЛЕНИЕ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В НИЖНЕМ НОВГОРОДЕ: К СТОЛЕТИЮ ПРИВОЛЖСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Поступила 25.02.2020 г.

И.А. Клеменова, А.А. Мордвинов*

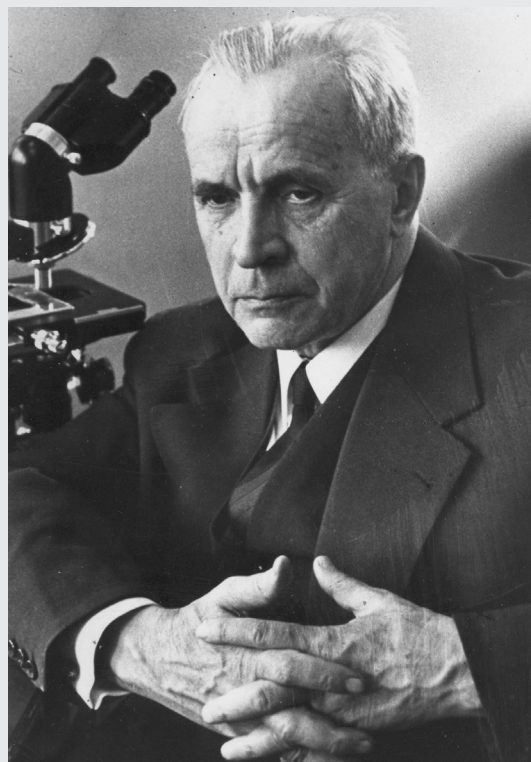
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Рождение самостоятельной медицинской школы в Нижнем Новгороде связано со становлением Нижегородского государственного университета в 1918 г. Молодое социалистическое государство испытывалось на прочность как внешними опасностями — интервенцией, угрозой захвата территорий, так и внутренними — голодом, болезнями, Гражданской войной. В эту революционную эпоху — эпоху социальной трансформации, политической борьбы и общественных противоречий рождались и мирные созидательные инициативы. Так, в марте 1918 г. в Нижнем Новгороде на заседании Исполкома Нижегородского Совета рабочих, солдатских и крестьянских депутатов директор Народного университета и Высших сельскохозяйственных курсов профессор Д.Ф. Синицын выступил с инициативой учреждения государственного университета. Инициатива была одобрена и поддержана: уже в мае 1918 г. Народный Комиссар просвещения РСФСР А.В. Луначарский утвердил решение о создании в Нижнем Новгороде государственного университета и 25 июня 1918 г. соответствующий декрет был подписан председателем Совнаркома В.И. Лениным. Так был открыт первый университет Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (РСФСР).

Изначально набор осуществлялся на 10 естественно-научных факультетов. 12 марта 1920 г. Совет Нижегородского университета принял решение о создании медицинского факультета, а 21 марта 1920 г. состоялось его торжественное открытие. Юридический статус этого факультета утвердил Нарком просвещения РСФСР А.В. Луначарский 14 мая 1920 г.

Первым деканом медицинского факультета был в 1920–1924 гг. профессор Петр Георгиевич Аврамов, а после него пост занимал профессор Иосиф Аронович Левин в 1925–1929 гг. В первые годы были созданы тридцать две профильные кафедры и общефакультетская библиотека. Академическая

подготовка на протяжении пяти лет сопровождалась экзаменами по сорока четырем дисциплинам и тридцатью пятью зачетами. Первые выпуски нижегородских врачей были немногочисленными. Однако имена некоторых из них впоследствии стали знаковыми для нескольких поколений нижегородских и российских медиков: первый директор Нижегородского медицинского института в 1930–1931 гг. Я.С. Монозон, член-корреспондент Академии ме-



Николай Петрович Синицын

дицинских наук А.И. Раков, Заслуженный деятель науки, профессор Н.П. Синицын, академик Л.К. Богуш, профессор С.И. Ашбель.

Начавшаяся в СССР индустриализация, формирование нового социалистического общества требовали и радикальных преобразований в системе высшего образования. Ввиду этого в 1930 г. Нижегородский государственный университет был расформирован и вновь организованы отраслевые институты, в частности Нижегородский медицинский институт (НМИ). Медицинскому институту передавались помещения Коммуналдела (Верхневолжская набережная, 1) и радиолaborатории.

Перед Яковом Самуиловичем Моносоном первоочередными стали задачи по открытию новых кафедр, набору профессорско-преподавательского состава и студентов. С 1931 по 1937 гг. директором Нижегородского (Горьковского) медицинского института — ГМИ (в 1932 г. Нижний Новгород переименован в Горький) был Семен Алексеевич Чесноков. В эти годы молодой медицинский вуз заметно укрепился: наряду с лечебно-профилактическим открылись педиатрический и санитарно-гигиенический факультеты, филиал Всесоюзного института экспериментальной медицины при кафедре физиологии, музей при кафедре анатомии, была учреждена библиотека. С марта 1932 г. начал издаваться «Нижегородский медицинский журнал». К преподаванию в институте были приглашены молодые ученые П.К. Анохин, Г.Я. Городисская, В.Д. Семенов, а также известные профессора Е.Л. Березов, Ф.Д. Агафонов, Х.И. Гаркави.

В 1936 г. по инициативе Хаима Иосифовича Гаркави было создано Научное студенческое общество, которое объединило все научные кружки кафедр медицинского института. Кроме того, Х.И. Гаркави учредил Клинику нервных болезней, при которой работали нейрохирургическое отделение и патогистологическая лаборатория. Развивающемуся медицинскому институту не хватало учебных площадей, поэтому в 1936 г. началось строительство биофизиологического корпуса, однако завершено оно будет только после окончания Великой Отечественной войны...

В 1937–1940 гг. директором ГМИ был профессор Иван Георгиевич Кочергин. К этому времени уже сформировались научные традиции и научно-педагогические коллективы кафедр биохимии (зав. кафедрой — профессор Г.Я. Городисская), биологии (зав. кафедрой — профессор В.Д. Семенов), неврологии (зав. кафедрой — профессор Х.И. Гаркави), микробиологии (зав. кафедрой — профессор Ф.Т. Гринбаум). Всесоюзное признание получили работы Генриетты Яковлевны Городисской — основоположника двух направлений в нейрохимии: химической топографии коры головного мозга и функциональной биохимии мозга. Исследования Василия Дмитриевича Семенова в области гелиминтологии и Фридриха Товиевича Гринбаума в борьбе с кишечными инфекциями и дифтерией имели большое научное и практическое значение в условиях увеличивающейся скученности населения растущего индустриального центра — города

Горького. Уникальные операции Ефима Львовича Березова и его организаторские способности стали основанием для становления горьковской школы желудочной онкологической хирургии, передовой для того времени в СССР.

В 1940 г. в ознаменование двадцатилетия высшего медицинского образования в городе Горьком медицинскому институту было присвоено имя советского руководителя и партийного деятеля Сергея Мироновича Кирова.

Великая Отечественная война — время испытаний, тяжелых поражений, невосполнимых утрат, преодолений, воинских подвигов и доблестного труда миллионов граждан Советского Союза... Горьковский медицинский институт им. С.М. Кирова становился школой для подготовки фронтовых врачей и координирующим центром эвакуационных госпиталей. С 1940 по 1945 гг. директором медицинского института был профессор Константин Георгиевич Никулин. В связи с началом войны с фашистской Германией был увеличен набор на первый курс, сократился срок обучения, изменилась программа подготовки врачей с учетом требований военно-полевой хирургии.

В первые же военные дни студенты-медики записывались добровольцами в боевые части, и уже в начале июля 1941 г. из них был сформирован отряд. Исполнили свой священный долг по защите Родины и 76 преподавателей ГМИ им. С.М. Кирова. В 1941 г. произведен не один, а два выпуска студентов (825 врачей), большая часть из которых направлена в действующую армию. Набор студентов в институт не сокращался, а только возрастал.

Теоретические и клинические кафедры медицинского института работали напряженно, располагая крайне скудными условиями. Учебные комнаты едва отапливались; появились «летучие кафедры», которые переезжали из одного корпуса (клиники) в другой в зависимости от наличия свободных комнат. Преподаватели и студенты трудились в 2–3 смены: с 8 утра до 10 часов вечера... Нередко студентов и преподавателей привлекали к возведению оборонительных сооружений, заготовке дров, работе в подсобных хозяйствах. Кроме того, большинство профессоров, доцентов и ассистентов работали и консультировали в эвакуационных госпиталях. Оперировали, лечили, спасали, помогали выжить многие врачи-преподаватели медицинского института и вчерашние выпускники: Е.Л. Березов, А.А. Ожерельев, И.М. Рыбаков, А.И. Гефтер, Х.И. Гаркави, Н.Н. Блохин, А.И. Кожевников, Б.А. Королев, М.В. Колокольцев.

В суровые годы военных испытаний в стенах ГМИ им. С.М. Кирова продолжались научные поиски и исследования. Опыт Хаима Иосифовича Гаркави по лечению ранений головы с внутричерепными осложнениями был изложен в обобщающем медицинском издании «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Этот коллективный труд был удостоен премии и диплома

I степени на послевоенном Всесоюзном конкурсе лучших научных работ.

Уникальный опыт по пересадке кожи у обмороженных и обожженных раненых накопили Николай Николаевич Блохин — основоположник горьковской школы пластической хирургии и Михаил Вениаминович Колокольцев — изобретатель первого отечественного дерматома.

Эксперименты мирового значения продолжал профессор кафедры фармакологии Николай Петрович Синицын, проводивший опыты по пересадке сердца сначала у лягушек, а затем у черепах. В тяжелейших условиях войны эти экспериментальные исследования были успешными! Горьковскому ученому Н.П. Синицыну удалось заложить основы современной трансплантологии сердца. Его монография «Пересадка сердца как новый метод в экспериментальной биологии и медицине» была опубликована издательством «Медицина», а в 1948 г. переведена на французский, английский и немецкий языки. Позднее в Берлине вышла его другая монография — «Трансплантация сердца». Имя Николая Петровича Синицына было включено в «Список видных деятелей медицины за 1945 год». По достоинству труды Н.П. Синицына оценил выдающийся хирург-трансплантолог К. Барнард. В 1977 г. в Киото, древней столице Японии, проходил XXVII конгресс Международного общества хирургов. В составе советской делегации были наши известные хирурги — Б.А. Королев и В.И. Кукош. Они рассказывали по приезду: «На одном из вечерних приемов Кристиан Барнард (впервые в мире осуществивший пересадку сердца человеку) провозгласил тост за москвичей и горьковчан, памятуя о том, что В.П. Демихов научил его технике пересадки сердца, а Н.П. Синицын впервые подарил миру методику пересадки сердца».

В ГМИ им. С.М. Кирова не прекращалась работа диссертационных советов: с 1941 по 1945 гг. было защищено более 50 диссертаций. За такие уникальные научные достижения, а также высокие показатели в учебно-педагогическом процессе и лечебной работе институт 1 мая 1943 г. был признан победителем соревнования медицинских вузов и получил

переходящее Красное Знамя Наркомздрава СССР.

Год 1945 — год Великой Победы солдат, матросов, офицеров, военных врачей, медицинских сестер, санитарных инструкторов, тружеников тыла. Именно они одержали победу в Великой Отечественной войне...

В послевоенное время (с 1945 по 1950 гг.) Горьковский медицинский институт им. С.М. Кирова возглавил доцент Петр Васильевич Кравченко. Несмотря на послевоенную разруху и лишения, страна постепенно возрождалась: отстраивались города, возводились дороги и корпуса предприятий, восстанавливались школы и больницы. В ГМИ изменился учебный план: срок обучения был увеличен с четырех до шести лет, наряду с вновь поступившими студентами доучивались и «зауряд-врачи» — вернувшиеся с фронта студенты-медики. Жизнь института была неотделима от жизни всей страны: студенты и преподаватели участвовали в восстановлении региона, работали в больницах города и области. Знаменательное событие произошло 24 февраля 1948 г. — в Горьковском медицинском институте им. С.М. Кирова вышел первый номер многотиражной газеты «Кировец». Изначально она считалась общественно-политической газетой, в последующие годы издавалась регулярно как студенческая газета.

Активизировалась научно-исследовательская деятельность сотрудников института. С 1945 г. профессор Николай Николаевич Блохин (им. С.М. Кирова с 1951 по 1952 гг.) организовывал и направлял деятельность Горьковского института восстановительной хирургии, ортопедии и травматологии, который позднее был реструктурирован в Горьковский институт травматологии и ортопедии. Н.Н. Блохин разработал оригинальные операции пластического закрытия сквозных дефектов лица; эффективными оказались оперативные методы пластического замещения больших раневых поверхностей лица и головы комбинацией местной пластики и свободной пересадки кожи.

Михаил Вениаминович Колокольцев сконструировал в 1951 г. первый в СССР электродерматом. Благодаря этому изобретению и разработанной хи-



Слева направо: Анатолий Ильич Кожевников, Евгений Николаевич Нечаев, Борис Алексеевич Королев



Заседание Научного студенческого общества, 1957 г.

хиргической тактике в начале 1960-х гг. в Горьком стали вылечивать пациентов с площадью поражения поверхности тела до 65%. Эти достижения хирургов-дермопластиков сделали Горький, а теперь Нижний Новгород, ведущим центром ожоговой хирургии современной России.

Наряду с активной научной жизнью ГМИ им. С.М. Кирова совершенствовались и процессы учебно-методической деятельности. С 1951 г. была установлена постоянная цифра приема в институт — 500 человек. Связано это было с возрастающими потребностями страны, в частности с нехваткой врачей в сельских, городских и районных больницах.

С 1952 по 1960 гг. медицинским институтом руководил доцент Николай Николаевич Мизинов. В эти годы был введен в действие биолого-физиологический корпус, укреплялись связи с практическим здравоохранением. Студенты ГМИ набирались опыта в поликлиниках: от 25 до 40% учебного времени на старших курсах отводилось на обучение в поликлиниках города. Продолжали созидать, творить и удивлять Е.Л. Березов, К.Г. Никулин, М.В. Колокольцев, Г.Я. Городисская, Н.П. Сеницын, А.И. Кожевников, А.И. Гефтер, В.Г. Вогралик, Б.А. Королев.

Николай Петрович Сеницын совершенствовал свои уникальные эксперименты, один из которых он продемонстрировал в 1956 г., работая в институте физиологии Берлинского университета им. Гумбольдта в качестве гостя-профессора. Он поразил немецких коллег операцией по пересадке сердца черепахе с последующей имплантацией в панцирь животного в зоне пересаженного сердца канюли из органического стекла, позволяющей наблюдать все изменения в работе сердца *in vivo*.

Константин Георгиевич Никулин и коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней вели научные исследования, применяя радиоактивные изотопы. В этих изысканиях и выступлениях на конференциях демонстрировался опыт применения радиоактивных изотопов при коронарной и зубной болезнях, язве желудка, онкологических заболеваниях.

С 1960 по 1987 г. ректором ГМИ им. С.М. Кирова был профессор Иван Филиппович Матюшин. По его

инициативе обустроивался студенческий городок: возводились общежития для студентов, виварий, обживалось спортивно-физкультурное пространство, построен морфологический корпус. 1960–1980-е гг. для коллектива ГМИ им. С.М. Кирова — это эпоха значимых научных открытий, всесоюзных научных конференций, разработки новых методов оперативного и терапевтического лечения, а для студентов — время напряженной учебы, интересной практики, стройотрядов и спортивных достижений.

Эти годы особенно значимы для развития горьковской школы хирургии — это эпоха «четырех Ка»: Анатолия Ильича Кожевникова, Бориса Алексеевича Королева, Валентина Ивановича Кукоша, Михаила Вениаминовича Колокольцева.

Сотрудники и современники, вспоминая о Борисе Алексеевиче Королеве, отмечали такие его качества, как принципиальность, твердость и порядочность, которые сочетались с редким даром хирурга — уметь делать все. Многопрофильность, граничащая с универсальностью, Б.А. Королева в хирургии вне всякого сомнения явилась результатом таланта и упорного труда наряду с высокой требовательностью к себе, постоянным стремлением осваивать и внедрять в клинику все современные достижения хирургии. Эти качества хирурга позволили Б.А. Королеву добиться несомненных успехов сначала в абдоминальной хирургии, а затем и в кардиохирургии. Под руководством профессора Б.А. Королева были разработаны методики корригирующих и реконструктивных операций на клапанах и перегородках сердца, аорте и магистральных сосудах. Королев первым в нашей стране начал применять для пластики дефектов межпредсердной перегородки аутоперикард. Им была разработана оригинальная методика хирургической коррекции дефекта венозного синуса сердца и врожденного клапанного стеноза аорты.

За более чем 60-летний период существования кардиохирургии в городе Горьком (Нижнем Новгороде) Борисом Алексеевичем и его учениками выполнено свыше 35 000 операций на сердце, из них 23 000 — в условиях искусственного кровообращения.



VIII всемирный противораковый конгресс
(Москва, 1962 г.)



Борис Алексеевич Королев и Николай Николаевич Блохин

ния и общей умеренной или краниocereбральной гипотермии. При патологии сосудов было выполнено более 17 000 операций, при бради- и тахикардиях — более 6000.

Не менее значимым достижением Бориса Алексеевича Королева была институционализация горьковской школы кардиохирургов, а также становление нового направления — сосудистой хирургии. Именно благодаря инициативе Б.А. Королева в 1972 г. было организовано 60-коечное отделение сосудистой хирургии при Областной станции переливания крови. Ученик и последователь Б.А. Королева Борис Евгеньевич Шахов стал одним из первооснователей нового научного направления в России — интервенционной кардиологии. Б.Е. Шахов также стоял у истоков нижегородской научной школы рентгенохирургов.

В феврале 1973 г. приказом № 77 МЗ РСФСР на базе кардиохирургических отделений клиники госпитальной хирургии был создан Горьковский межобластной кардиохирургический центр. В 1970–1980-е годы центр стал одним из ведущих специализированных кардиохирургических учреждений СССР, где оказывали помощь жителям Горьковского региона (с населением 3,5 млн. человек) и других регионов СССР: Поволжья, Республики Коми, Кировской, Пермской, Владимирской, Ульяновской, Ивановской, Костромской областей, Краснодарского края.

Анатолий Ильич Кожевников был основоположником эндоскопических исследований. Еще в 1950-е гг. в его клинике выполнялись гастро-, а затем и лапароскопия. В 1964 г. профессор А.И. Кожевников организовал проктологическое отделение, третье по счету в СССР, которое стало базой для подготовки врачей новой специальности — проктологов.

Демобилизованный в 1944 г. из рядов армии в звании майора Валентин Иванович Кукош был назначен преподавателем кафедры военно-медицинской подготовки ГМИ им. С.М. Кирова. Одновременно он стал студентом лечебно-профилактического факультета этого же института. Активный образ жизни, спортивный характер, незаурядный ум и железная дисциплина способствовали становлению В.И. Кукоша как хирурга и ученого. Лечебная деятельность Валентина Ивановича была многосторонней: он оперировал больных с ишемической болезнью сердца, впервые в Горьком начал выполнять операции по поводу постинфарктных аневризм сердца (при том что ведущей научной проблемой кафедры в тот период была хирургия легких и плевры). В клинике, руководимой профессором В.И. Кукошем, при операциях на легких у детей наблюдалась самая низкая послеоперационная летальность в Советском Союзе.

Несомненен вклад в развитие горьковской медицины Вадима Габриэлевича Вогралика, который руководил кафедрой госпитальной терапии Горьковского медицинского института в течение 42 лет. Круг научных интересов В.Г. Вогралика был широк: заболевания крови, эндокринной системы, болезни сердца и сосудов, нарушения метаболизма (атеросклероз, сахарный диабет, ожирение), вопросы ге-

ронтологии и гериатрии. Основным направлением всех исследований были нейрогормональная регуляция и дисрегуляция внутренних органов, возможности коррекции выявленных нарушений медикаментозными и немедикаментозными средствами. Кроме того, после длительной командировки в Китайскую Народную Республику В.Г. Вогралик обогатил отечественную терапевтическую практику методами классической китайской медицины и стал основоположником иглорефлексотерапии в СССР.

С 1971 г. самостоятельным научным подразделением Горьковского медицинского института стала Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ). Первым заведующим ЦНИЛ был профессор Дмитрий Иванович Рыжаков. При нем главным научным направлением лаборатории стало изучение ультраструктурных, гистохимических, иммунологических и биохимических изменений организма при гипотермии. Борис Павлович Солопаев проводил уникальные исследования по регенерации нормальных и патологически измененных органов, которые послужили основой для новых исследований в области регенерации печени. В 1977 г. пост заведующего ЦНИЛ занял Г.А. Бояринов, а приоритетными направлениями стали фармакология и озонотерапия.

Профессор ГМИ Владимир Юрьевич Шахов применил новаторские методики при терапии ЛОР-заболеваний. В.Ю. Шахов впервые в СССР внедрил криогенные методы лечения, а также сконструировал криогенный аппарат, который успешно использовался при лечении ЛОР-заболеваний.

Вторая половина 1980-х гг. была ознаменована масштабными социальными, политическими и идеологическими изменениями в стране, что нашло отражение и в жизни Горьковского медицинского института. В 1987 г. впервые в СССР прошли альтернативные выборы ректора вуза. Выбранным ректором ГМИ им. С.М. Кирова стал профессор Вячеслав Васильевич Шкарин. Институт начал осваивать новые направления подготовки специалистов: в 1988 г. был открыт стоматологический факультет, при котором через десять лет основана стоматологическая клиника и созданы профильные стоматологические кафедры.

В 1990 г. город на Волге обретает историческое название — Нижний Новгород, а Горьковский медицинский институт переименовывают в Нижегородский государственный медицинский институт (НГМИ).

С 1991 г. Нижний Новгород — открытый город для посещения иностранными гражданами. Реальные возможности для международного сотрудничества позволили в 1992 г. открыть в НГМИ новый факультет — факультет обучения иностранных студентов (ФОИС, с 2019 г. — факультет международного медицинского образования).

После государственной аттестации в 1994 г. Нижегородскому медицинскому институту был присвоен статус Нижегородской государственной медицинской академии (НижГМА). Вуз продолжал совершенствовать свою структуру: в 2000 г. открыт фармацевти-

ческий факультет, а в 2001 г. — факультет высшего сестринского образования. В XXI в. осваиваются международные образовательные и научные проекты: организуются студенческие стажировки в медицинских университетах европейских городов (Эссен в Германии, Ницца во Франции, Грац в Австрии).

В 2007 г. конференция трудового коллектива НижГМА избрала ректором профессора Бориса Евгеньевича Шахова. Медицинская академия продолжала готовить квалифицированных врачей, авторитет вуза укреплялся как исследовательскими достижениями кафедральных коллективов и научно-исследовательских институтов, так и научными успехами студентов. В 2000-е гг. были открыты Научно-исследовательский институт профилактической медицины (НИИ ПМ) и Научно-исследовательский институт прикладной и фундаментальной медицины (НИИ ПФМ). Появилась принципиально новая форма научно-исследовательской работы — сотрудничество с Российской академией наук (РАН) в рамках программы «Молекулярная и клеточная биология». Экспериментальные исследования сотрудников академии получали поддержку в форме грантов Российского фонда фундаментальных исследований и Президента Российской Федерации. Итогом этой кропотливой работы в рамках мегагрантов стали крупные научные достижения. Методы подбора персонализированных лекарств и способы лечения при онкологических заболеваниях разрабатывались учеными из Лаборатории биотехнологий НижГМА под руководством члена-корреспондента РАН Сергея Анатольевича Лукьянова.

В результате исследований НИИ биомедицинских технологий (НИИ БМТ), открытого по инициативе профессора Елены Вадимовны Загайновой при участии профессора Алекса Виткина (Канада), был апробирован прибор для оптической когерентной томографии, который позволил разработать индивидуальную программу лечения онкологических заболеваний для каждого больного, исходя из особенностей организма. Перспективными становились инновационные разработки профессора Дмитрия Михайловича Чудакова по активизации иммунного ответа на опухолевые процессы в организме, а также создание нового вида терапии — иммунотерапии.

Новый этап в развитии вуза связан с назначением в июле 2017 г. исполняющим обязанности ректора НижГМА Николая Николаевича Карякина. Сразу же был инициирован процесс присоединения Приволжского федерального медицинского исследовательского центра (ПФМИЦ) к Нижегородской медицинской академии. В декабре 2017 г. академия кардинально расширила клиническую базу: впервые в ее истории появилась собственная многопрофильная клиника с серьезной научно-исследовательской инфраструктурой.

26 января 2018 г. Нижегородская государственная медицинская академия преобразована в Приволжский исследовательский медицинский университет (ПИМУ).

В марте 2018 г. конференция трудового коллектива университета избрала Николая Николаевича Карякина ректором Приволжского исследовательского медицинского университета. Сразу же последовало объединение научных потенциалов ПФМИЦ и медицинского вуза, что открыло доступ к клинической базе ПФМИЦ и существенно расширило учебные возможности. Такие организационные решения позволили Приволжскому исследовательскому медицинскому университету стать одним из лучших медицинских вузов России. В 2019 г. выпускники ПИМУ были признаны самыми востребованными в системе здравоохранения среди всех российских медицинских вузов.

За последние два года произошли существенные позитивные изменения в координации научной и исследовательской деятельности университетских кафедр вуза — созданы Институт терапии, Институт стоматологии, Институт фундаментальной медицины. Научное сотрудничество в рамках созданных институтов позволило не только объединить междисциплинарные научные потенциалы и внедрить их результаты в учебный процесс, но и активнее развивать сотрудничество с другими научно-исследовательскими учреждениями, в частности: с Институтом прикладной физики РАН, Институтом металлоорганической химии РАН, Нижегородским НИИ радиотехники и др.

В 2018 г. ректорат университета поддержал перспективную инициативу по созданию Нижегородского научно-образовательного центра с участием ПИМУ, ННГУ, НГТУ, а также других вузов и НИИ города.

На протяжении последних двух лет успешно внедрялась программа внутренних грантов по развитию приоритетных научных направлений. Ученые, исследователи, преподаватели получили возможность финансовой поддержки самостоятельных научных исследований, им были созданы условия для проведения экспериментов и публикации научных разработок в ведущих научных журналах России и зарубежья. Результатом этих новаций стала возросшая публикационная активность профессорско-преподавательского состава университета.

Научные достижения университетских исследователей получили признание не только среди коллег, но и на государственном уровне. Почетное звание лауреата премии Президента Российской Федерации в области науки и инноваций для молодых ученых за 2019 г. присуждено Ширмановой Марине Вадимовне. Ее исследования в изучении онкологических процессов методами флуоресцентного биоимиджинга *in vivo* стали инновационными как для российской, так и для мировой науки в целом.

Перспективы развития Приволжского исследовательского медицинского университета базируются на научных традициях предшествующих исследований и определяются актуальными вызовами и задачами, стоящими перед медицинской наукой.

Расширяющийся опыт обучения иностранных студентов, ординаторов и аспирантов придает новый вектор в развитии образовательной траектории ПИМУ.

В 2019 г. начато полноформатное сотрудничество с Ташкентским государственным стоматологическим институтом и Ташкентской медицинской академией (Республика Узбекистан) по подготовке медицинских специалистов, которые по итогам успешного обучения будут получать дипломы об окончании сразу двух вузов — российского и узбекского.

Научные исследования, учебный процесс, лечебная деятельность в XXI в. зависят не только от преподавательской мудрости и терпения, но и от настойчивости, активности и самостоятельности новых поколений врачей, ученых, исследователей. За ними будущее, а каким оно будет — во многом зависит от их стремлений, пыливости, усердия, прилежания, терпения и труда.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.А. Клеменова, д.м.н., первый проректор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.А. Мордвинов, к.ф.н., доцент, и.о. зав. кафедрой социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов: Мордвинов Александр Александрович,
e-mail: socgumngma@bk.ru

ИМЯ, ОВЕЯННОЕ ЛЕГЕНДОЙ (памяти академика Б.А. Королева)

Поступила 18.02.2020 г.

Е.А. Чижова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

«Культура нации — в уважении к предкам», — говорил великий русский поэт А.С. Пушкин. Поэтому наш моральный долг — помнить об умерших и не забывать, передавать память о них из поколения в поколение.

В Приволжском исследовательском медицинском университете (ПИМУ) чтут и хранят память о тех ученых-медиках и врачах, которые служат неисчерпаемым источником живых, одушевленных примеров гуманности, бескорыстия, преданности своему делу для сегодняшних и будущих поколений врачей. Среди тех, кто создал славу университета, с полным правом можно назвать имя академика РАМН, Героя Социалистического Труда, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Бориса Алексеевича Королева (1909–2010).

Академик Б.А. Королев был ярким, талантливым и многосторонним хирургом, блестящим ученым, замечательным учителем нескольких поколений нижегородских врачей. Такого уровня в медицине достигают лишь единицы, освещающие науку своим талантом.

Борис Алексеевич Королев — человек-эпоха. Не каждому выпадает возможность служить Отечеству на самых переломных этапах его истории. Он родился в царской России, в 8 лет встретил революцию, видел, как создавался Советский Союз, а в 83 года стал свидетелем развала СССР.

Мудро сказал Гете: «Кто был хорошим гражданином своей эпохи, тот имеет наибольшие основания быть современником всех эпох будущего».

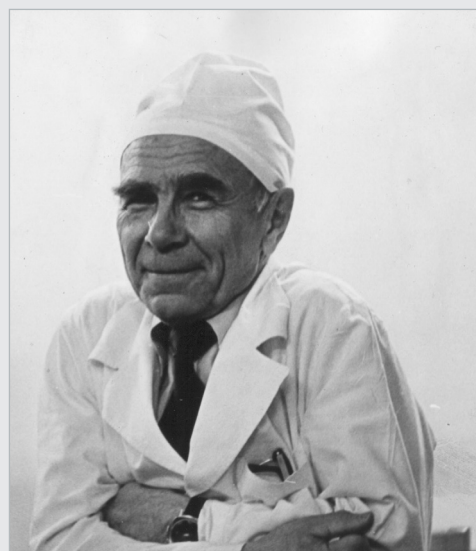
Имя академика Б.А. Королева вписано золотыми буквами в историю отечественной медицины, но оно столь же неразрывно принадлежит и нашей эпохе.

С Нижним Новгородом (Горьким) была связана большая часть жизни и деятельности Бориса Алексеевича Королева. Здесь прошли его школьные годы, он получил высшее медицинское образование, начал трудовую деятельность, проявил себя талантливым хирургом, опытным организатором, создал собственную научную школу.

Широта общего и профессионального кругозора, высокая творческая активность позволяли Б.А. Королеву проводить оригинальные исследования, касающиеся разнообразных аспектов торакальной и абдоминальной хирургии, кардиохирургии. Им было опубликовано более 500 научных работ, в том числе 8 монографий. Он автор 14 патентов РФ на изобретения.

Борис Алексеевич был смелым, уверенным хирургом с широким диапазоном профессионального мастерства. В выполняемых им операциях все казалось простым и все было логичным, осуществлялось планомерно, точно и тщательно.

Как врач Б.А. Королев всегда был в поиске, стремился обогатить хирургию новыми приемами оперативной техники.



Борис Алексеевич любил клинику, живое врачебное дело, охотно проводил обходы и клинические разборы, много оперировал и консультировал.

После беседы с Б.А. Королевым спокойнее и легче становилось не только больному, но и его близким, вера в него была безграничной.

Велики заслуги академика Б.А. Королева в деле подготовки специалистов и высококвалифицированных научных кадров. Борис Алексеевич воспитал большую плеяду учеников. Непосредственно под его руководством было подготовлено 34 доктора и 70 кандидатов наук. Скольким ученым и хирургам самых различных устремлений Б.А. Королев помог найти свою неизменно плодотворную дорогу в науку, клиническую ординатуру, хирургию!

Разнообразной была и многолетняя общественная деятельность Бориса Алексеевича Королева. Он активно участвовал в работе международных конференций, съездов, конгрессов, посвященных вопросам хирургии, сердечно-сосудистой хирургии в США, Франции, Австрии, Германии, Испании, Италии, Польше, Чехословакии, Японии, Ливии, Чили, Аргентине.

Академик Б.А. Королев был одним из организаторов и наиболее видных деятелей нижегородского общества кардиохирургов, его председателем, а последние годы жизни — почетным председателем.

Б.А. Королев пользовался заслуженным уважением нижегородцев. В 1976 г. ему было присвоено звание Почетного гражданина города Горького (Нижнего Новгорода), а в 1999 г. — Почетного гражданина Нижегородской области. Он был трижды лауреатом премии города Нижнего Новгорода (1995, 2000, 2004).

Высочайший профессионализм, талант, богатый опыт, деловые и человеческие качества академика Б.А. Королева были по достоинству оценены государственными и правительственными наградами. Он — Лауреат премий «Призвание», «Профессия — жизнь», «Во имя жизни на Земле», премии Серафима Саровского.

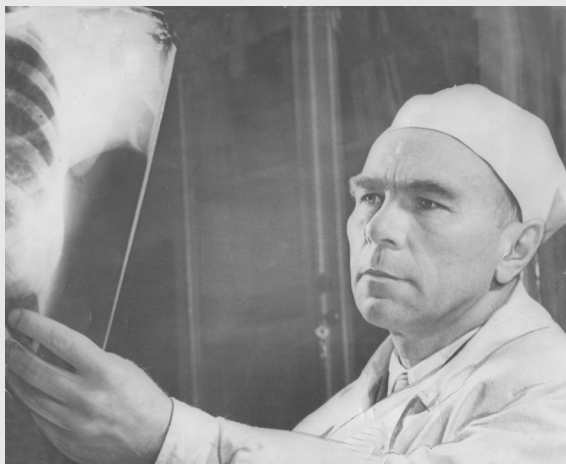
Борис Алексеевич был личностью огромного мас-



штаба, столь великим в своей простоте и столь простым в своем величии. У него не было амбициозности, высокомерия по отношению к людям без чинов и просто к незнакомым или малознакомым людям. Он был внимателен к чужим заботам. К нему обращались многие по самым разным вопросам.

Академик Б.А. Королев являлся депутатом Верховного Совета СССР двух созывов, 13 раз избирался депутатом Городского областного Совета депутатов трудящихся. Он оказался одним из немногих представителей науки, которого власть и депутатский мандат не испортили и не извратили.





Писатель Ремарк сказал: «Врач — один из тех людей, которые знают, зачем они живут». Борис Алексеевич Королев знал. Его жизнь и деятельность — блистательный пример сплава таланта, напряженного труда, высочайшего интеллекта, стойкости и верного служения избранному делу во имя науки и сохранения и восстановления здоровья людей. То, что академик Борис Алексеевич Королев сделал за свою наполненную многогранным творчеством жизнь не только значимо в масштабе его профессии, но и оставило яркий след в истории нижегородской медицины.

Б.А. Королева не стало 26 февраля 2010 г. Он похоронен на Бугровском кладбище г. Нижнего Новгорода.

В память об академике Б.А. Королеве на главном здании Приволжского исследовательского медицинского университета установлена мемориальная доска (скульптор И.И. Лукин). На втором этаже в галерее видных ученых-медиков представлен его портрет, написанный Заслуженным художником России Д.С. Макаровым. Его имя носит кафедра госпитальной хирургии Приволжского исследовательского медицинского университета. В знак признания заслуг Б.А. Королева в вузе для студентов введена стипендия его имени. В Научной библиотеке Приволжского исследовательского медицинского университета создана литературно-мемориальная экспозиция.

В Нижнем Новгороде также увековечена память о Борисе Алексеевиче Королеве. На стене город-

ской клинической больницы № 5 установлена мемориальная доска.

Имя ученого присвоено основанному им кардиоцентру — Специализированной кардиохирургической клинической больнице, где был создан его мемориальный кабинет-музей. На территории кардиоцентра установлен бюст Б.А. Королева (скульптор — Заслуженный художник России В.И. Пурихов).

Лицею № 28 присвоено имя академика Б.А. Королева. Здесь проводятся ученические научные конференции под названием «Королевские чтения», в которых участвуют учащиеся из школ, лицеев и колледжей города и области.

В 2011 г. Законодательным собранием Нижегородской области учреждена Премия имени Бориса Королева.

В нашем городе есть бульвар, названный именем знаменитого академика.

На жизненном пути мы встречаем огромное количество людей, но образы лишь немногих сохраняются в памяти. Таким человеком был и остается для нас Борис Алексеевич Королев, оставивший о себе добрую память и светлые воспоминания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Е.А. Чижова — заведующий учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов:

Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova_e@pimunn.net