

Рецензируемый и реферируемый  
научно-практический журнал  
Издается с 2008 г.  
Выходит 6 раз в год + приложения

Решением президиума ВАК научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание научных степеней доктора и кандидата наук

#### УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной ответственностью  
«Многопрофильный медицинский центр  
«Современная клиническая медицина»  
при участии ФГБОУ ВО «Казанский  
государственный медицинский  
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство ПИ № ФС 77-41624 от 11.08.2010.  
Перерегистрирован 26.04.2013 г.  
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842

#### Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге  
«Пресса России» 41628  
Каталог Казахстана 41628

#### Адрес редакции:

420043, Республика Татарстан,  
г. Казань, ул. Вишневского, 57—83,  
тел. +7(843) 291-26-76,  
факс +7(843) 277-88-84,  
тел/факс +7(843) 238-07-35,  
e-mail: vskmjourn@gmail.com

#### Ответственный секретарь журнала

**Даминова Мария Анатольевна**,  
к.м.н., ассистент кафедры педиатрии  
и неонатологии ГБОУ ДПО КГМА  
Минздрава России (Казань),  
тел. +7-917-262-47-79,  
e-mail: daminova-maria@yandex.ru

#### Отдел договоров и рекламы Руководитель

**Амирова Рената Наилевна**,  
тел. +7-903-307-99-47,  
e-mail: renata1980@mail.ru

#### Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

**Шаймуратов Рустем Ильдарович**,  
тел. +7-917-900-55-10,  
e-mail: russtem@gmail.com

#### Международный отдел Руководитель

**Зиганшина Арина Алексеевна**,  
тел. +7-927-435-34-06,  
e-mail: arina.ksmu@gmail.com

Доступен на сайтах:

[www.vskmjourn.org](http://www.vskmjourn.org),  
[www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru),  
[www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru),  
[twitter.com/vskmjourn](http://twitter.com/vskmjourn)

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов  
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная  
клиническая медицина», 2016  
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2016

ISSN 2071-0240 (Print)  
ISSN 2079-553X (Online)

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 9, выпуск 5 2016

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Главный редактор

**Амиров Наиль Багауевич**, докт. мед. наук, проф. кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, заслуженный деятель науки и образования, акад. РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664; индекс Хирша (**h-index**) = 8

#### Заместители главного редактора

**Визель Александр Андреевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5028-5276; индекс Хирша (**h-index**) = 10

**Галевич Альберт Сарварович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, чл. -корр. АН РТ, вице-президент ВНОК, заслуженный врач РТ (Казань, **Россия**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; индекс Хирша (**h-index**) = 17

#### Члены редколлегии

**Альбицкий Валерий Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, **Россия**), e-mail: albicky@nczd.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 26

**Амиров Наиль Хабибуллович**, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirovny@yandex.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 7

**Зиганшин Айрат Усманович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, **Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com; индекс Хирша (**h-index**) = 16

**Киясов Андрей Павлович**, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии КФУ, чл. -корр. АН РТ (Казань, **Россия**), e-mail: APKiyasov@ksu.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 9

**Менделевич Владимир Давыдович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» (Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.ru; SCOPUS Author ID : 6602765981; индекс Хирша (**h-index**) = 26

**Никольский Евгений Евгеньевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН по отделению физиологии и фундаментальной медицины, зам. председателя КазНЦ РАН по научной работе (Казань, **Россия**), e-mail: eenik1947@mail.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 19

**Синопальников Александр Игоревич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@list.ru, aisyn@ya.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 18

**Созинов Алексей Станиславович**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: [sozinov@kgmu.kcn.ru](mailto:sozinov@kgmu.kcn.ru);  
индекс Хирша (**h-index**) = 8

**Фассахов Рустем Салахович**, докт. мед. наук, проф., директор ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, главный специалист-аллерголог-иммунолог МЗ РТ и Приволжского федерального округа (Казань, **Россия**), e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru);  
SCOPUS Author ID : 6507842427; индекс Хирша (**h-index**) = 12

**Хабриев Рамил Усманович**, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**),  
e-mail: [institute@nrph.ru](mailto:institute@nrph.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0003-2283-376X](http://orcid.org/0000-0003-2283-376X); SCOPUS Author ID : 6507175067; индекс Хирша (**h-index**) = 16

#### Иностранные члены редколлегии

**Адо́льфо Бало́йра**, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго, **Испания**, e-mail: [adolfo.baloira.villar@sergas.es](mailto:adolfo.baloira.villar@sergas.es)  
**Бримкулов Нурлан Нургазиевич**, докт. мед. наук, проф., проректор по клиническому обучению и научной работе Кыргызской государственной медицинской академии, зав. кафедрой госпитальной терапии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, Бишкек, **Кыргызстан**, e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto:brimkulov@list.ru);

ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-7821-7133](http://orcid.org/0000-0002-7821-7133); SCOPUS Author ID : 6601954452; индекс Хирша (**h-index**) = 6

**Жилберт Массард**, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет, **Франция**,  
e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](mailto:Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr)

**Карл-Дитер Хеллер**, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением, Брауншвейг, **Германия**, e-mail: [KD.Heller@hen-bs.de](mailto:KD.Heller@hen-bs.de)

**Маджид Сади́г**, проф., Университет штата Вермонт, Берлингтон; Госпиталь Дэнбери, штат Коннектикут, **США**, e-mail: [majid.sadigh@yale.edu](mailto:majid.sadigh@yale.edu)

**Мелих Эльчин**, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики, **Турция**,  
e-mail: [melcin@hacettepe.edu.tr](mailto:melcin@hacettepe.edu.tr); ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-1652-906X](http://orcid.org/0000-0002-1652-906X); SCOPUS Author ID : 1279205520

**Назыров Феруз Гафурович**, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова, Ташкент, **Узбекистан**, e-mail: [cs75@mail.ru](mailto:cs75@mail.ru);  
индекс Хирша (**h-index**) = 9

**Тилли Тансей**, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии, **Великобритания**,  
e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk); ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-0742-5074](http://orcid.org/0000-0002-0742-5074); SCOPUS Author ID : 7004527023;  
индекс Хирша (**h-index**) = 10

**Франтишек Высокочил**, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж, Лондон, **Великобритания**, Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета, Прага, **Чехия**, e-mail: [vyskocil@biomed.cas.cz](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz)

#### Редакционный совет

**Анисимов Андрей Юрьевич**, докт. мед. наук, проф. кафедры скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России (Казань, **Россия**),  
e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru);

ORCID ID : [orcid.org/0000-0003-4156-434X](http://orcid.org/0000-0003-4156-434X); индекс Хирша (**h-index**) = 6

**Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru);

ORCID ID : [orcid.org/0000-0003-1050-9081](http://orcid.org/0000-0003-1050-9081); индекс Хирша (**h-index**) = 8

**Жестков Александр Викторович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (Самара, **Россия**), e-mail: [zhestkovav@yandex.ru](mailto:zhestkovav@yandex.ru);

ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-3960-830X](http://orcid.org/0000-0002-3960-830X); индекс Хирша (**h-index**) = 10

**Жиляев Евгений Валерьевич**, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: [zhilyayev@mtu-net.ru](mailto:zhilyayev@mtu-net.ru);

ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-9443-1164](http://orcid.org/0000-0002-9443-1164); SCOPUS Author ID : 7801409756; индекс Хирша (**h-index**) = 5

**Загидуллин Шамиль Зарифович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (Уфа, **Россия**), e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru);  
индекс Хирша (**h-index**) = 11

**Клюшкин Иван Владимирович**, докт. мед. наук, проф. кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: [hirurgivan@rambler.ru](mailto:hirurgivan@rambler.ru);  
индекс Хирша (**h-index**) = 5

**Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: [smayanskaya@mail.ru](mailto:smayanskaya@mail.ru);

ORCID ID : [orcid.org/0000-0001-6701-5395](http://orcid.org/0000-0001-6701-5395); SCOPUS Author ID : 6507459643; индекс Хирша (**h-index**) = 10

**Миллер Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, **Россия**), e-mail: [miller@online.nsk.su](mailto:miller@online.nsk.su);  
индекс Хирша (**h-index**) = 6

**Сафина Асия Ильдусовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: [safina\\_asia@mail.ru](mailto:safina_asia@mail.ru);

ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-3261-1143](http://orcid.org/0000-0002-3261-1143); индекс Хирша (**h-index**) = 6

**Сигитова Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ОВП ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru);  
индекс Хирша (**h-index**) = 5

**Доступен на сайтах:** web: <http://www.vskmjournal.org>; [www.kgm.kcn.ru](http://www.kgm.kcn.ru);  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjournal>

Рукописи не возвращаются, любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Все права защищены. Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

Reviewed  
scientific-practical journal  
Published since 2008  
Is issued 6 times a year + supplements

The «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is recommended for publication of scientific results of PhD research for the degree of doctor and candidate of sciences

#### CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre  
«Contemporary clinical medicine» Ltd  
with participation of FSBEI HE «Kazan State Medical University» of HM of RF

The journal is registered  
by the Federal Service for Supervision  
of Communication, Information Technology  
and Mass Media (Roskomnadzor).  
Certificate ПИ № ФС 77-41624 of  
11.08.2010

Reregistered 26.04.2013  
Certificate ПИ № ФС 77-53842

#### The languages: russian and english

Subscription index of the journal  
in the «Pressa Rossii» catalogue is 41628  
Catalogue of Kazakhstan is 41628

#### Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,  
Vishnevsky str., 57—83.

Contacts:  
+7(843)291-26-76 (tel.),  
+7(843)277-88-84 (fax),  
+7(843)238-07-35 (tel/fax),  
e-mail: vskmjournal@gmail.com

#### Responsible Secretary of journal

**Maria A. Daminova**, C.Med.Sci., assistant  
of professor of the Department  
of pediatrics and neonatology of KSMA,  
tel. +7-917-262-47-79,  
e-mail: daminova-maria@yandex.ru

#### Marketing department

##### Contact person —

**Chief Renata N. Amirova**,  
tel. +7-903-307-99-47,  
e-mail: renata1980@mail.ru

##### Computer support and web version:

**Chief Rustem I. Shaymurov**,  
tel. +7-917-900-55-10,  
e-mail: russtem@gmail.com

#### International department

##### Chief

**Arina A. Ziganshina**  
tel. +7-927-435-34-06,  
e-mail: arina.ksmu@gmail.com

Accessible on sites:

[www.vskmjournal.org](http://www.vskmjournal.org),  
[www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru),  
[www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru),  
[twitter.com/vskmjournal](https://twitter.com/vskmjournal)

*Editorial board of the journal may disagree  
with authors' point of view on one  
or another issue*

© Multiprofile Medical Centre  
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2016  
© Kazan SMU, 2016

ISSN 2071-0240 (Print)  
ISSN 2079-553X (Online)

# THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 9, issue 5 2016

#### EDITORIAL BOARD

##### Editor-in-chief

**Amirov Nail B.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Mem. of RANH, TR Honored Doctor, State Honoree of TR in Science and Technics, Kazan, **Russia**, e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0003-0009-9103](http://orcid.org/0000-0003-0009-9103); SCOPUS Author ID : 7005357664;  
**h-index = 8**

##### Deputies Editor-in-chief

**Vizel Alexander A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics, Kazan, **Russia**, e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0001-5028-5276](http://orcid.org/0000-0001-5028-5276); **h-index = 10**  
**Galyavich Albert S.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology 4 of Kazan State Medical University, Corresponding Member of TR AS, Vice-president of RSSC, Honored Doctor of TR and RF, Kazan, **Russia**, e-mail: [agalyavich@mail.ru](mailto:agalyavich@mail.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-4510-6197](http://orcid.org/0000-0002-4510-6197); **h-index = 17**

#### Editorial Board Members

**Albitsky Valery Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS, Moscow, **Russia**, e-mail: [albicky@nczd.ru](mailto:albicky@nczd.ru);  
**h-index = 26**

**Amirov Nail Kh.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Mem. of RAS, Kazan, **Russia**, e-mail: [amirovn@yandex.ru](mailto:amirovn@yandex.ru);  
**h-index = 7**

**Ziganshin Airat U.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics, Kazan, **Russia**, e-mail: [auziganshin@gmail.com](mailto:auziganshin@gmail.com);  
**h-index = 16**

**Kiyasov Andrey P.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KSU, Corresponding Member of TR AS, Kazan, **Russia**, e-mail: [APKiyasov@ksu.ru](mailto:APKiyasov@ksu.ru);  
**h-index = 9**

**Mendelevich Vladimir D.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University, Kazan, **Russia**, e-mail: [mend@tbit.ru](mailto:mend@tbit.ru);  
SCOPUS Author ID : 6602765981; **h-index = 26**

**Nickolsky Evgeniy E.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and biological physics with informatics and medical apparatus of Kazan State Medical University, Mem. of RAS in Physiology and Fundamental Medicine Department, Vice-president of KazSC of RAS in research, Kazan, **Russia**, e-mail: [eenik1947@mail.ru](mailto:eenik1947@mail.ru);  
**h-index = 19**

**Sinopalnikov Alexander I.**, D.Med.Sci., Prof., Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, **Russia**, e-mail: [aisyn@list.ru](mailto:aisyn@list.ru), [aisyn@ya.ru](mailto:aisyn@ya.ru);  
**h-index = 18**

**Sozinov Alexey S.**, D.Med.Sci., Prof., Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics, Kazan, **Russia**, e-mail: [sozinov@kgmu.kcn.ru](mailto:sozinov@kgmu.kcn.ru);  
**h-index = 8**

**Fassakhov Rustem S.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Kazan Scientific and Research Institute of epidemiology and microbiology, Kazan, **Russia**, e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru);  
SCOPUS Author ID : 6507842427; **h-index = 12**

**Khabriev Ramil U.**, D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Mem. of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Moscow, **Russia**, e-mail: [institute@nrph.ru](mailto:institute@nrph.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0003-2283-376X](https://orcid.org/0000-0003-2283-376X); SCOPUS Author ID : 6507175067; **h-index = 16**

#### Foreign Members of Editorial Board

**Adolfo Baloiara**, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist, **Spain**, e-mail: [adolfo.baloiara.villar@sergas.es](mailto:adolfo.baloiara.villar@sergas.es)

**Brimkulov Nurlan N.**, D.Med.Sci., Prof., prorector of clinical education and science of Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, **Kyrgyzstan**, e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto:brimkulov@list.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-7821-7133](https://orcid.org/0000-0002-7821-7133); SCOPUS Author ID : 6601954452; **h-index = 6**

**Gilbert Massard**, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091, Strasbourg, **France**, e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](mailto:Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr)

**Karl-Dieter Heller**, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital, Braunschweig, **Germany**, e-mail: [KD.Heller@hen-bs.de](mailto:KD.Heller@hen-bs.de)

**Majid Sadigh**, Prof., University of Vermont, Burlington; Danbury Hospital, Connecticut, **USA**,  
e-mail: [majid.sadigh@yale.edu](mailto:majid.sadigh@yale.edu)

**Melih Elcin**, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics, **Turkey**,  
e-mail: [melcin@hacettepe.edu.tr](mailto:melcin@hacettepe.edu.tr); ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-1652-906X](https://orcid.org/0000-0002-1652-906X); SCOPUS Author ID : 1279205520

**Nazyrov Feruz G.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov, Tashkent, **Uzbekistan**, e-mail: [cs75@mail.ru](mailto:cs75@mail.ru);  
**h-index = 9**

**Tilly Tansey**, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road, **London E1 4NS, UK**, e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-0742-5074](https://orcid.org/0000-0002-0742-5074); SCOPUS Author ID : 7004527023; **h-index = 10**

**Frantisek Vyskocil**, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University, Prague, **the Czech Republic**, e-mail: [vyskocil@biomed.cas.cz](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz)

#### Editorial Council

**Anisimov Andrey Yu.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMa, Kazan, **Russia**, e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0003-4156-434X](https://orcid.org/0000-0003-4156-434X); **h-index = 6**

**Anokhin Vladimir A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University, Kazan, **Russia**, e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0003-1050-9081](https://orcid.org/0000-0003-1050-9081); **h-index = 8**

**Zhestkov Alexander V.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of microbiology, immunology and allergology of Samara SMU, Samara, **Russia**, e-mail: [zhestkovav@yandex.ru](mailto:zhestkovav@yandex.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-3960-830X](https://orcid.org/0000-0002-3960-830X); **h-index = 10**

**Zhilyayev Evgeniy V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMAPE, Head physician of CJSC «European Medical Center», Moscow, **Russia**, e-mail: [zhilyayevev@mtu-net.ru](mailto:zhilyayevev@mtu-net.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-9443-1164](https://orcid.org/0000-0002-9443-1164); SCOPUS Author ID : 7801409756; **h-index = 5**

**Zagidullin Shamil Z.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU, Ufa, **Russia**, e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru);  
**h-index = 11**

**Klushkin Ivan V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of general surgery of Kazan State Medical University, Kazan, **Russia**, State Laureate of Tatarstan Republic in Science and Technics, e-mail: [hirurgivan@rambler.ru](mailto:hirurgivan@rambler.ru);  
**h-index = 5**

**Mayanskaya Svetlana D.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Kazan, **Russia**, e-mail: [smayanskaya@mail.ru](mailto:smayanskaya@mail.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0001-6701-5395](https://orcid.org/0000-0001-6701-5395); SCOPUS Author ID : 6507459643; **h-index = 10**

**Miller Olga N.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU, Novosibirsk, **Russia**, e-mail: [miller@online.nsk.su](mailto:miller@online.nsk.su);  
**h-index = 6**

**Safina Asiaya I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatry of KSMa, Kazan, **Russia**,  
e-mail: [safina\\_asia@mail.ru](mailto:safina_asia@mail.ru);  
ORCID ID : [orcid.org/0000-0002-3261-1143](https://orcid.org/0000-0002-3261-1143); **h-index = 6**

**Sigitova Olga N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general practice of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR and RF, Kazan, **Russia**, e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru);  
**h-index = 5**

**Available on the websites:** web: <http://www.vskmjjournal.org>; [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru);  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjjournal>

The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Разработка иммуноферментной тест-системы для выявления антител класса М к индивидуальным белкам цитомегаловируса человека методом иммунного блоттинга в формате «Western blot». **Авдоница А.С., Марданлы С.Г., Юминова Н.В.** ..... 7
- Изменение содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии при гипоксии. **Алексеева Е.В.** ..... 14
- Роль медико-организационных технологий в снижении младенческой смертности в Самарской области. **Каткова Л.И., Михальченко С.В.** ..... 25
- Условия труда и профессиональная заболеваемость работников сельского хозяйства Республики Татарстан. **Осипов С.А., Малышева И.Ю., Берхеева З.М., Трофимова М.В., Гиниятова А.М., Сафина К.Р.** ..... 29
- Распространенность хронической обструктивной болезни легких по данным спирометрического исследования среди жителей Санкт-Петербурга. **Похазникова М.А., Лебедев А.К., Андреева Е.А., Овакмян К.В., Тур Е.Ю., Моисеева И.Е., Кузнецова О.Ю.** ..... 35
- Предикторы летального исхода при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда у детей (результаты исследования). **Умарова М.К., Басаргина Е.Н., Шулаев А.В., Марапов Д.И.** ..... 40
- Ощущение кома в горле — симптом заболевания пищевода? **Фирсова Л.Д., Туник Н.В.** ..... 49
- Биопленкообразование у лактобактерий, выделенных из репродуктивного тракта женщин в I триместре беременности. **Шишкова Ю.С., Долгушина В.Ф., Графова Е.Д., Колесников О.Л., Липская А.Д., Завьялова С.А., Евстигнеева Н.П., Аминова П.Г.** ..... 53
- Анализ распространенности общесоматической и профессиональной патологии у рабочих угольных шахт и разрезов шахтерского города Кузбасса. **Ханин А.Л., Андреева М.А., Шутникова Г.А.** ..... 56

### ОБЗОРЫ

- Внеклеточная ДНК как возможный предиктор тяжести состояния при воспалительных хирургических заболеваниях. **Баймаков С.Р., Ашурметов А.Х.** ..... 61
- Влияние метаболического синдрома и психоэмоционального типа человека на качество жизни пациента. **Гордеева А.Ю., Ткачева М.В., Белостоцкий А.В., Чилова Р.А., Кочарян Р.А., Чушков Ю.В., Жукова Э.В., Трифонова Н.С.** ..... 66
- Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности. **Сокова Е.А., Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Мекша Ю.В., Демидова О.А.** ..... 70
- Этиология и патогенез бесплодия при ожирении как компонент метаболического синдрома. **Ткачева М.В., Гордеева А.Ю., Белостоцкий А.В., Чилова Р.А., Кочарян Р.А., Жукова Э.В., Трифонова Н.С.** ..... 75
- Маркеры ангиогенеза и ультразвукового исследования в оценке степени тяжести синдрома задержки развития плода. **Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Хайруллина Г.Р.** ..... 79
- ### ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ
- Роль профессора И.Г. Салихова в оказании токсикологической помощи населению Республики Татарстан. К 75-летию со дня рождения учителя. **Халитов Ф.Я., Бомбина Л.К., Абдулганиева Д.И.** ..... 83
- ### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- Первый случай посмертной диагностики генерализованного нетуберкулезного микобактериоза у больной на поздней стадии ВИЧ-инфекции в Оренбургской области. **Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А., Лепеха Л.Н.** ..... 88
- Правила оформления статей для авторов в журнал и приложение «Вестник современной клинической медицины» ISSN 2071-0240 (PRINT), ISSN 2079-553x (ONLINE) ..... 94

# CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCH

Development of a test kit for detection of igm-antibodies to individual cytomegalovirus antigens by immunoblotting (Western Blot). **Avdonina A.S., Mardany S.G., Yuminova N.V.** .....7

Glutamic acid changes in plasma of critical patients with hypoxia. **Alekseeva E.V.** ..... 14

The role of medical technologies in infant mortality reduction in Samara region. **Katkova L.I., Mikhailchenko S.V.** ..... 26

Working conditions and occupational morbidity in agricultural workers of the Republic of Tatarstan. **Osipov S.A., Malysheva I.Yu., Berkheeva Z.M., Trofimova M.V., Giniatova A.M., Safina K.R.** ..... 30

Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to spirometry in citizens of Saint Petersburg. **Pokhaznikova M.A., Lebedev A.K., Andreeva E.A., Ovakimyan K.V., Tur E.Yu., Moiseeva I.E., Kuznetsova O.Yu.** ..... 35

Predictors of mortality in pediatric patients with dilated incompact myocardium phenotype. **Umarova M.K., Basargina E.N., Shulaev A.V., Marapov D.I.** ..... 41

Globus pharyngeus — is it a symptom of the esophageal disease? **Firsova L.D., Tunik N.V.** ..... 49

Biofilm formation of lactobacillus from genital tract of women in the first trimester of pregnancy. **Shishkova Ju.S., Dolgushina V.F., Grafova E.D., Kolesnikov O.L., Lipskaja A.D., Zavjalova S.A., Evstigneeva N.P., Amineva P.G.** ..... 54

The distribution of somatic and occupational diseases in colliers of Kuzbass. **Khanin A.L., Andreyanova M.A., Shutnikova G.A.** ..... 57

## REVIEWS

Cell free DNA as a feasible predictor of severity of patient's condition in inflammatory sur-

gical diseases. **Baymakov S.R., Ashurmetov A.Kh.** ..... 61

The influence of metabolic syndrome and psycho-emotional type of the person on quality of life. **Gordeeva A.Yu., Tkachyova M.V., Belostotsky A.V., Chilova R.A., Kocharian R.A., Chushkov Yu.V., Zhukova E.V., Trifonova N.S.** ..... 67

The characteristics of drug metabolism during pregnancy. **Sokova E.A., Chilova R.A., Proclova G.F., Meksha Yu.V., Demidova O.A.** ..... 71

Etiology and pathogenesis of infertility in obesity as a component of metabolic syndrome. **Tkacheva M.V., Gordeeva A.Yu., Belostotsky A.V., Chilova R.A., Kocharjan R.A., Zhukova E.V., Trifonova N.S.** ..... 76

The markers of angiogenesis and ultrasonography in the assessment of severity of the fetal growth retardation syndrome. **Ulyanina E.V., Fatkhullin I.F., Khayrullina G.R.** ..... 80

## ANNIVERSARIES

The role of professor Ildar G. Salikhov in toxicologic assistance for the population of Tatarstan republic. Dedicated to the 75th anniversary. **Khalitov F.Ja., Bombina L.K., Abdulganieva D.I.** ..... 83

## CLINICAL CASE

The first case of post-mortem diagnosis of generalized non-tuberculosis mycobacteriosis in a patient at the late stage of HIV-infection in the Orenburg region. **Mikhailovsky A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepekha L.N.** ..... 88

The bulletin of contemporary clinical medicine  
ISSN 2071-0240 (Print), issn 2079-553x (on line)  
The rules for articles registration for authors ..... 98

## **РАЗРАБОТКА ИММУНОФЕРМЕНТНОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ КЛАССА М К ИНДИВИДУАЛЬНЫМ БЕЛКАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ИММУННОГО БЛОТТИНГА В ФОРМАТЕ «WESTERN BLOT»**

**АВДОНИНА АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА**, аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, начальник научно-производственного отделения «ВИЧ-Блот», зам. начальника отдела перспективных разработок ЗАО «ЭКОлаб», Россия, Московская область, 142530, Электрогорск, ул. Буденного, 1, тел./факс: (49643) 3-13-74, 3-17-45, 3-35-29, e-mail: ekolab-avdonina@mail.ru

**МАРДАНЛЫ СЕЙФАДДИН ГАШИМОВИЧ**, канд. мед. наук, президент и директор по науке ЗАО «ЭКОлаб», Россия, Московская область, 142530, Электрогорск, ул. Буденного, 1

**ЮМИНОВА НАДЕЖДА ВАСИЛЬЕВНА**, докт. биол. наук, зам. директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Россия, 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5

**Реферат. Цель исследования** — разработка отечественной тест-системы для выявления антител класса М к индивидуальным белкам цитомегаловируса человека методом иммунного блоттинга в формате «Western blot».

**Материал и методы.** Культивировали цитомегаловирус штамма AD-169 с целью получения лизатного антигена. Проводили электрофорез лизатного антигена в полиакриламидном геле и электроперенос разделенных белковых молекул на нитроцеллюлозную мембрану с целью получения иммуносорбента. Осуществляли подбор состава реагентов для проведения иммунного блоттинга и выбор времени инкубаций. Оценивали чувствительность и специфичность разработанной тест-системы путем исследования 21 образца смешанной панели сывороток «Anti-CMV Mixed Titer Performance Panel PT C203» (референсный материал) и 48 образцов сыворотки крови человека (клинический материал). **Результаты и их обсуждение.** Разработана иммуноферментная тест-система «ИФА-Блот-ЦМВ-IgM», которая имеет чувствительность и специфичность, не уступающие чувствительности и специфичности своего аналога — тест-системе «Anti-CMV (IgM) Westernblot» (фирма «EUROIMMUN AG», Германия), выгодно отличается от него рядом потребительских характеристик, обеспечивающих ее более эффективное использование. **Выводы.** Новая тест-система предназначена для проведения исследований, подтверждающих положительные результаты скрининга дифференцирующих стадию заболевания при диагностике цитомегаловирусной инфекции.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, антитела класса М, антигены цитомегаловируса, иммунный блоттинг.

**Для ссылки:** Авдонина, А.С. Разработка иммуноферментной тест-системы для выявления антител класса М к индивидуальным белкам цитомегаловируса человека методом иммунного блоттинга в формате «Western blot» / А.С. Авдонина, С.Г. Марданлы, Н.В. Юминова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.7—14.

## **DEVELOPMENT OF A TEST KIT FOR DETECTION OF IGM-ANTIBODIES TO INDIVIDUAL CYTOMEGALOVIRUS ANTIGENS BY IMMUNOBLOTTING (WESTERN BLOT)**

**AVDONINA ALEXANDRA S.**, postgraduate student of I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of research and production of «HIV-Blot», deputy-head of the Department of advanced technology of Closed Joint Stock Company «EKOLab», Russia, Moscow region, 142530, Elektrogorsk, Budyonnyi str., 1, tel/fax: (49643) 3-13-74, 3-17-45, 3-35-29, e-mail: ekolab-avdonina@mail.ru

**MARDANLY SEYFADDIN G.**, C. Med. Sci., president and director for science of Closed Joint Stock Company «EKOLab», Russia, Moscow region, 142530, Elektrogorsk, Budyonnyi str., 1

**YUMINOVA NADEZHDA V.**, D. Biol. Sci., deputy-director for scientific activity of I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Russia, 105064, Moscow, Malyi Kazennyi lane, 5

**Abstract. Aim.** Development of Russian test kit for detecting IgM-antibodies to individual cytomegalovirus antigens by immunoblotting (Western blot). **Material and methods.** Cytomegalovirus strain AD-169 was cultured to obtain the lysate antigen. Lysate antigen was subjected to electrophoresis in polyacrylamide gel. Then separated proteins were transferred to nitrocellulose membrane to obtain immunosorbent. Selection of the composition of reagents for immune blotting and the time of incubation was performed. Sensitivity and specificity of the new test kit was evaluated by studying 21 samples of the mixed panel of serums «Anti-CMV Mixed Titer Performance Panel PT C203» (reference material) and 48 samples of human serum (clinical material). **Results and discussion.** Test kit «Blot-CMV-IgM» was designed. It has

sensitivity and specificity not conceding one of its analogues, the «Anti-CMV (IgM) Westernblot» (EUROIMMUN AG, Germany). It demonstrates characteristics of more efficient use. **Conclusion.** The new test kit is intended for confirmation of positive screening results and for differentiation the stage of infection in the diagnosis of cytomegalovirus infection.

**Key words:** cytomegalovirus infection, IgM-antibodies, cytomegalovirus antigens, immunoblotting.

**For reference:** Avdonina AS, Mardany SG, Yuminova NV. Development of a test kit for detection of IgM-antibodies to individual cytomegalovirus antigens by immunoblotting (Western blot). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 7—14.

**В**ведение. В последние годы возрастает значимость герпесвирусных инфекций, что объясняется их широким распространением, особенностями эпидемиологии и сложностью диагностики, а также увеличением числа лиц со вторичным иммунодефицитом, при котором герпетические инфекции являются оппортунистическими [1].

Среди этих инфекций наибольшую значимость имеет цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в связи с широким распространением в человеческой популяции ее возбудителя, значительным разнообразием путей его передачи, крайним полиморфизмом клиники, частотой бессимптомных форм, с одной стороны, и риском развития тяжелых форм, чреватых инвалидизирующими последствиями, — с другой. Увеличивается перечень патологических состояний, в возникновении которых этиологическим фактором является цитомегаловирус (ЦМВ), сегодня он включает серонегативный мононуклеоз, посттрансфузионный синдром, гепатиты, болезни желудочно-кишечного тракта, урогенитальные заболевания, онкогенез и др. Особо следует отметить роль ЦМВ в развитии патологии плода и новорожденного при вертикальном пути заражения — через плаценту или родовые пути [2, 3].

ЦМВИ встречается у людей, живущих на всех континентах, причем во всех слоях населения, хотя у экономически и социально незащищенной части населения все же чаще, чем среди лиц среднего класса и богатых [4].

Средний показатель заболеваемости ЦМВИ в Российской Федерации за период с 2000 по 2014 г., по данным официальной статистики, составил 1,16 на 100 тыс. населения [5].

Частота бессимптомных форм и многообразие проявлений манифестных форм определяют ведущее положение лабораторных исследований в диагностике ЦМВИ, причем одним из наиболее эффективных инструментов лабораторной диагностики служит определение класса и динамики видоспецифических антител в крови пациента [3, 6], позволяющее не только установить сам факт инфицирования, но и определить форму ЦМВИ — первичную острую инфекцию, латентную хроническую инфекцию, обострение хронической инфекции. Известно, что при первичном заражении вирусом через 5—7 сут в крови появляются антитела класса М (IgM) к ЦМВ, через 10—14 сут — низкоавидные антитела класса G (IgG), которые постепенно заменяются высокоавидными. IgM в большинстве случаев исчезают через 1—2 мес, низкоавидные IgG — через 1—3 мес; высокоавидные антитела класса G циркулируют в крови носителя пожизненно. Поэтому при латентной (хронической) инфекции в крови присутствуют только высокоавидные IgG.

При реактивации ЦМВИ или после реинфекции возможно выявление IgM (но уже в меньшем титре и в течение более короткого времени по сравнению с первичной острой ЦМВИ), а также высокоавидных IgG [7].

Серологическое обследование при диагностике цитомегаловирусной инфекции предполагает выявление методом ИФА антител классов М и G к ЦМВ, определение авидности и титра IgG и при необходимости (при недостаточности полученной информации для постановки окончательного диагноза) — проведение иммунного блоттинга (иммуноблота, ИБ), т.е. выявление специфических IgM и IgG к отдельным антигенам ЦМВ, позволяющее отслеживать динамику смены белков в ходе инфекционного процесса, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение [1, 8].

Основным методом серологической диагностики ЦМВИ в настоящее время является иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющий выявлять наличие соответствующих классов видоспецифических антител, динамику их содержания и авидность. Однако в ряде случаев его результаты не поддаются однозначной интерпретации, особенно при наличии в исследуемых образцах ревматоидного фактора, при избыточном содержании липидов (липидемии), при гиперпродукции IgM у беременных, при перекрестных реакциях с антигенами других возбудителей, при наличии у пациентов аутоиммунных процессов, нарушений обмена веществ и др. В этих случаях необходимо проведение дополнительных исследований, в частности проведение иммунного блоттинга (ИБ) [8].

Иммунный блоттинг — это, по сути, один из вариантов твердофазного иммуноферментного анализа, при котором антитела, присутствующие в исследуемом образце, взаимодействуют с отдельными антигенами возбудителя, нанесенными на полоски нитроцеллюлозной мембраны (стрипы). Образующиеся при этом комплексы «антиген-антитело» связываются затем с конъюгатом — видоспецифическими антителами к иммуноглобулинам человека, мечеными ферментом, и выявляются по цветной реакции с субстратом этого фермента в присутствии соответствующего индикатора; при этом интенсивность реакции определяется содержанием в образце соответствующих антител.

В зависимости от способа нанесения антигенов на нитроцеллюлозную мембрану различают ИБ либо в формате «Western blot» (на мембрану методом электропереноса наносят белки лизата вирусной культуры, подвергнутой электрофорезу), либо в формате «Line blot» (на определенные участки мембраны наносят в определенном порядке только клинически значимые антигены — нативные, синте-



тические или рекомбинантные), возможен также комбинированный формат ИБ («Western-Line blot») [8].

Антигены ЦМВ в зависимости от их способности формировать у человека иммунный ответ подразделяют на три категории:

1) перекрестно-реагирующий антиген с молекулярной массой 65 кДа и неопределенные антигены;

2) низкоспецифичные антигены с молекулярными массами 75, 55, 52 и 38 кДа;

3) высокоспецифичные антигены с молекулярными массами 150, 130 и 28 кДа [9, 10].

Наличие антител хотя бы к одному из высокоспецифичных антигенов свидетельствует о том, что у пациента идет активный инфекционный процесс, формирующий иммунный ответ к ЦМВ. Присутствие антител к антигенам pp65 (ранний белок) и gp75 (предранний белок) расценивается как маркер активной репликации вируса. По мере развития инфекционного процесса появляются антитела к белку pp28. Антитела к pp150 обычно вырабатываются при каждом случае ЦМВИ, однако может случиться так, что они не обнаруживаются сразу после первичной инфекции [7, 9].

Иммунный блоттинг может быть использован при диагностике как врожденной, так и приобретенной в любом возрасте ЦМВИ, в том числе у лиц с выраженным иммунодефицитом (при ограничении синтеза антител или при их поликлональной выработке) [8]. К достоинствам ИБ следует отнести также возможность автоматизации как постановки анализа, так и учета его результатов, в том числе с объективизацией оценки интенсивности реакции.

До настоящего времени лабораторная диагностика ЦМВИ в России могла быть обеспечена только импортными наборами для ИБ, высокая стоимость которых существенно ограничивает возможности их широкого использования в практике отечественного здравоохранения. Поэтому разработка соответствующего отечественного продукта, не уступающего по своим характеристикам своему зарубежному аналогу, но значительно более дешевого, достаточно актуальна.

**Целью** данной работы явилась разработка иммуноферментной тест-системы (на основе натурального лизатного антигена) для выявления антител класса М к индивидуальным белкам ЦМВ методом иммунного блоттинга в формате «Western blot».

**Материал и методы.** Для получения лизатного антигена использовали ЦМВ штамма AD-169 ф. «АТСС» (США). ЦМВ выращивали на монослойной культуре диплоидных клеток фибробластов человека (линия М-22) в присутствии ростовой среды «Игла MEM» фирмы «Биолот» (Россия). Культивирование вируса на клетках осуществляли при температуре 37°C до полного разрушения монослоя клеток в результате цитопатического действия (как правило, в течение 7 сут). Для выделения вируса клеточную культуру подвергали двукратному замораживанию при температуре минус 40°C и оттаиванию при комнатной температуре, воздействию ультразвуком и высокоскоростному центрифугированию (8 000 об/мин в течение 30 мин при t 4°C). Степень чистоты полученного лизатного антигена,

оцененная в вертикальном электрофорезе в полиакриламидном геле (по методу Лэммли), составила не менее 95%. Концентрация белка (по методу Брэдфорда) составила 1,2 мг/мл. До использования полученный лизатный антиген хранили при температуре минус 70°C.

В качестве твердой фазы при изготовлении иммуносорбента была использована нитроцеллюлозная мембрана фирмы «Sartorius» (Германия).

Для получения иммуносорбента применяли следующие методы:

1. Вертикальный электрофорез лизатного антигена цитомегаловируса в полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН-электрофорез, денатурирующие условия по Лэммли), приводящий к разделению по молекулярному весу смеси биологических макромолекул.

2. Электроперенос разделенных белков из геля на твердую подложку (нитроцеллюлозную мембрану) — блоттинг.

3. Выявление перенесенных на мембрану белков с помощью иммуноферментного анализа с последующей визуальной оценкой результатов исследования.

Для детекции вирусспецифических IgM, связавшихся с антигенами иммуносорбента, использовали козы антитела против иммуноглобулинов человека класса М, конъюгированные со щелочной фосфатазой (фирма «Jakson», США). Для индикации реакции использовали окрашивающий раствор высокой чувствительности фирмы «Kem-En-Tec» (Дания), содержащий 5-бром-1-хлор-3-индолилфосфат и нитроголубой тетразолий.

В качестве референсного материала при оценке чувствительности и специфичности разработанной тест-системы были исследованы образцы смешанной панели «Anti-CMV Mixed Titer Performance Panel PT C203» (фирма «Sera Care Life Sciences», США), включающей 21 образец, из которых 1 отрицательный (№20), 20 содержат IgG к ЦМВ (из них 7 образцов также содержат IgM к ЦМВ — № 1, 2, 4, 12, 15, 17, 19).

В качестве клинического материала при оценке эффективности разработанной тест-системы были использованы 48 образцов, полученных из Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва). Образцы были предварительно протестированы на наличие IgM к ЦМВ с помощью тест-системы «ИФА-ЦМВ-IgM».

**Результаты и их обсуждение.** Для разработки новой тест-системы потребовалось решение следующих задач:

- определение оптимального количества антигена, которое необходимо наносить на единицу поверхности ПААГ;
- подбор условий электрофореза и электропереноса белков на нитроцеллюлозную мембрану;
- определение условий последующей обработки мембраны;
- оптимизация состава остальных компонентов тест-системы (буферные растворы для отмывки стрипов и разведения сывороток, конъюгат и окрашивающий раствор);

• подбор оптимальных условий проведения анализа (разведение образца, время инкубаций).

Первый и, пожалуй, самый важный этап в разработке новой тест-системы был связан с отработкой технологии изготовления иммуносорбента. Поскольку определяющую роль в этом процессе играет качество лизатного антигена, основное внимание было уделено культивированию ЦМВ и очистке вирусного лизата. Были определены оптимальные условия культивирования ЦМВ, в частности сроки, к которым вирус достигает максимальной цитопатической активности в ростовых клетках, метод высвобождения вируса из клеток, способ очистки полученного лизата, составы вспомогательных растворов.

Электрофоретический анализ белкового состава полученного лизатного антигена показал наличие в нем белков с молекулярными массами 150 килодальтон (кДа), 130, 75, 65, 55, 52, 38, 28 кДа. Было установлено, что для более полного электрофоретического разделения белков по молекулярному весу необходимо использование двухфазного ПААГ с концентрацией акриламида 11,7% в нижней фазе и 4% в верхней фазе.

На втором этапе были определены оптимальный состав реагентов для проведения анализа (раствор для разведения сывороток, промывочный раствор, конъюгат) и проведена собственно отработка схемы постановки ИБ. Были установлены оптимальное разведение исследуемого образца, время инкубации стрипов с сывороткой, конъюгатом и окрашивающим раствором.

Итогом разработки явилась тест-система «ИФА-Блот-ЦМВ-IgM» следующего состава:

1. Иммуносорбент — полоски (стрипы) из нитроцеллюлозной мембраны с сорбированными на них методом электропереноса индивидуальными белками (антигенами) ЦМВ: pp150, pp130, gp75, pp65, gp55, pp52, p38, pp28; в виде контрольной линии нанесены антитела козы против IgM человека — для контроля правильности проведения реакции.

2. Конъюгат — козы антитела против иммуноглобулинов M человека, конъюгированные со щелочной фосфатазой.

3. Окрашивающий раствор 5-бром-4-хлор-3-индолилфосфат и нитроголубой тетразолий.

4. 5-кратный концентрат промывочного раствора [ПР(×5)].

5. Раствор для разведения сывороток (PPC).

6. Референс-стрип (или его фотография) — стрип с проявленным белковым профилем антигена ЦМВ.

Результаты теста оцениваются визуально, интерпретация результатов для каждого исследованного

образца осуществляется в зависимости от того, к каким антигенам ЦМВ были выявлены антитела (табл. 1).

Чувствительность и специфичность разработанной тест-системы вначале были оценены на сыворотках панели «Anti-CMV Mixed Titer Performance Panel PTC203» (фирма «Sera Care Life Sciences», США). Результаты этого исследования приведены в табл. 2.

Результаты, приведенные в табл. 1, показывают полное совпадение оценок сывороток панели, полученных в исследовании, с их паспортными характеристиками.

Для оценки эффективности разработанной тест-системы были исследованы 48 сывороток, полученных в Федеральном центре гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва). Предварительное исследование на наличие антител класса M к ЦМВ в скрининговой тест-системе «ИФА-ЦМВ-IgM» (показало наличие IgM в 16 образцах (№ 1—16) и отсутствие IgM в 18 образцах (№ 33—48). Результаты скрининга в ИФА 14 образцов (№ 17—33) были неопределенными (оптическая плотность в пределах «серой» зоны). Результаты ИБ приведены в табл. 3.

Как следует из представленных в табл. 3 данных, из 16 образцов, предварительно оцененных в ИФА как положительные, получили подтверждение положительной оценки 11 образцов, 3 образца были оценены как отрицательные (в них не были выявлены антитела ни к одному из антигенов ЦМВ) и для 2 образцов ИБ дал неопределенный результат (не были выявлены антитела к высокоспецифичным антигенам ЦМВ).

Из 14 образцов, получивших в ИФА неопределенную оценку, 2 образца были оценены в ИБ как положительные, 7 — как отрицательные, и при исследовании 5 образцов в ИБ также был получен неопределенный результат. Все 18 образцов, отрицательных по предварительной оценке в ИФА, получили отрицательную оценку и по результатам ИБ.

Отрицательный результат ИБ при первично положительном или неопределенном результате скринингового тестирования может являться свидетельством ложноположительной реакции в ИФА. При выявлении IgM данный факт не редкость [8]. Неопределенный результат ИБ при первично положительном или неопределенном результате скринингового тестирования может говорить о том, что исследуемый образец был получен в период сероконверсии или реактивации инфекции, и наработка вирусспецифических антител еще не произо-

Таблица 1

**Интерпретация результатов иммунного блоттинга в тест-системе «ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»**

Результат	Интерпретация результата
Выявлены антитела как минимум к одному из высокоспецифичных антигенов (pp150, pp130, pp28) в сочетании с антителами к другим антигенам	Положительный
Выявлены антитела к двум и более низкоспецифичным антигенам (gp75, gp55, pp52, p38) и/или перекрестно-реагирующему антигену pp65	Неопределенный
Не выявлены антитела ни к одному из антигенов ЦМВ либо выявлены антитела только к перекрестно-реагирующему антигену pp65	Отрицательный

**Результаты исследования сывороток панели «Anti-CMV Mixed Titer Performance Panel PT C203»  
в тест-системе «ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»**

Номер образца	Паспортные характеристики (оценка в тест-системе «Abbott Architect CMV IgM»)		Результат ИБ в тест-системе «ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»	
	Коэффициент реактивности*	Оценка образца	Наличие антител к антигенам	Оценка образца
PTC-203-01	3,8	Положительный	pp130, pp65, gp55, p38	Положительный
PTC-203-02	4,7	Положительный	pp65, pp55, p38, pp28	Положительный
PTC-203-03	0,2	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-04	4,4	Положительный	pp65, pp55, p38, pp28	Положительный
PTC-203-05	0,1	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-06	0,3	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-07	0,2	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-08	0,2	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-09	0,2	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-10	0,2	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-11	0,1	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-12	1,9	Положительный	pp150, pp130, gp 75, pp65, gp55, p38	Положительный
PTC-203-13	0,5	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-14	0,6	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-15	1,4	Положительный	pp150, pp130, gp 75, pp65, gp55, p38	Положительный
PTC-203-16	0,6	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-17	3,9	Положительный	pp130, pp65, gp55, p38	Положительный
PTC-203-18	0,1	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-19	3,1	Положительный	pp130, pp65, gp55, p38	Положительный
PTC-203-20	0,1	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный
PTC-203-21	0,6	Отрицательный	Антител не выявлено	Отрицательный

*Примечание:* \*коэффициент реактивности — коэффициент, полученный из отношения величины оптической плотности (ОП) в лунке с исследуемым образцом к пороговой величине ОП. Коэффициенты  $\geq 1,0$  считаются реактивными (согласно паспортным данным на образцы панели).

**Результаты исследования сывороток в тест-системе «ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»**

№ п/п	Предварительная оценка в ИФА	Результат ИБ								Оценка образца
		Наличие антител к антигенам								
		pp150	pp130	gp75	pp65	gp55	pp52	p38	pp28	
1	Положительный	+	+	+	+	+	+	+	+	Положительный
2	Положительный	-	-	-	+	+	-	-	-	Неопределенный
3	Положительный	-	+	+	+	+	-	+	-	Положительный
4	Положительный	+	-	+	+	+	+	+	+	Положительный
5	Положительный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
6	Положительный	+	+	+	+	+	+	+	+	Положительный
7	Положительный	+	-	-	+	+	-	+	+	Положительный
8	Положительный	-	-	-	+	+	-	-	+	Положительный
9	Положительный	-	-	-	+	+	+	+	-	Неопределенный
10	Положительный	-	+	+	+	+	-	+	-	Положительный
11	Положительный	+	-	+	+	+	-	-	+	Положительный
12	Положительный	-	-	-	+	+	-	+	+	Положительный
13	Положительный	+	-	-	+	+	+	-	+	Положительный
14	Положительный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
15	Положительный	-	+	-	+	-	+	+	+	Положительный
16	Положительный	-	-	-	+/-	-	-	-	-	Отрицательный
17	Неопределенный	-	-	-	+	+	-	+	-	Неопределенный
18	Неопределенный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
19	Неопределенный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
20	Неопределенный	-	-	-	+	+	+	+	-	Неопределенный
21	Неопределенный	-	-	-	+	+	-	+	-	Неопределенный
22	Неопределенный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
23	Неопределенный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
24	Неопределенный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный

№ п/п	Предварительная оценка в ИФА	Результат ИБ								Оценка образца
		Наличие антител к антигенам								
		pp150	pp130	gp75	pp65	gp55	pp52	p38	pp28	
25	Неопределенный	-	-	-	+	+	-	+	-	Неопределенный
26	Неопределенный	-	-	-	+	+	-	+	-	Неопределенный
27	Неопределенный	-	-	-	+	+	+	-	+	Положительный
28	Неопределенный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
29	Неопределенный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
30	Неопределенный	+	-	-	+	+	+	-	+	Положительный
31	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
32	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
33	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
34	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
35	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
36	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
37	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
38	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
39	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
40	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
41	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
42	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
43	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
44	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
45	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
46	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
47	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
48	Отрицательный	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный

шла в полном объеме. В данном случае необходимо повторное обследование пациента через 1—2 нед.

Для сравнения чувствительности и специфичности новой тест-системы с аналогичным импортным набором было проведено исследование 16 образцов

(8 положительных по наличию IgM к ЦМВ и 8 отрицательных) в тест-системах «ИФА-Блот-ЦМВ-IgM» и «Anti-CMV (IgM) Westernblot» фирмы «EUROIMMUN AG» (Германия). Полученные при этом результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

## Результаты сравнительных испытаний тест-систем «Anti-CMV (IgM) Westernblot» и «ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»

Тест-система	№ образца	Результат ИБ								Оценка образца
		Наличие антител к антигенам								
		pp150	pp130	gp75	pp65	gp55	pp52	p38	pp28	
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	1	-	+	+	+	+	-	+	-	Положительный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	+	+	+	+	-	+	-	Положительный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	2	+	-	-	+	+	-	+	+	Положительный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		+	-	-	+	+	-	+	+	Положительный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	3	-	-	-	+	+	-	+	+	Положительный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	+	+	-	+	+	Положительный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	4	+	-	+	+	+	-	-	+	Положительный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		+	-	+	+	+	-	-	+	Положительный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	5	+	+	+	+	+	+	+	+	Положительный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		+	+	+	+	+	+	+	+	Положительный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	6	-	-	-	+	+	-	-	+	Положительный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	+	+	-	-	+	Положительный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	7	-	+	-	+	-	+	+	+	Положительный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	+	-	+	-	+	+	+	Положительный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	8	+	-	+	+	+	+	+	+	Положительный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		+	-	+	+	+	+	+	+	Положительный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	9	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	10	-	-	-	-	+/-	-	-	-	Отрицательный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	-	+/-	-	-	-	Отрицательный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot »	11	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	12	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	-	+/-	-	-	-	Отрицательный

Тест-система	№ образ-ца	Результат ИБ								Оценка образца
		Наличие антител к антигенам								
		pp150	pp130	gp75	pp65	gp55	pp52	p38	pp28	
EUROIMMUN	13	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	14	-	-	-	-	+/-	-	-	-	Отрицательный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	15	-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	-	-	-	-	-	Отрицательный
«Anti-CMV (IgM) Westernblot»	16	-	-	-	-	+/-	-	-	-	Отрицательный
«ИФА-Блот-ЦМВ-IgM»		-	-	-	-	+/-	-	-	-	Отрицательный

Как следует из табл. 4, в проведенных испытаниях было получено полное совпадение итоговых оценок исследованных образцов по наличию антител класса М ко всем отдельным антигенам ЦМВ, в том числе и к антигенам gp75 и pp150, учет наличия антител к которым не предусмотрен инструкцией по применению набора фирмы «EUROIMMUN».

**Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что новая тест-система для проведения подтверждающих и дифференцирующих исследований в диагностике ЦМВИ методом иммунного блоттинга имеет чувствительность и специфичность, не уступающую импортному аналогу. Более того, с учетом данных последних лет, согласно которым антигены pp150 и gp75 играют очень важную роль в процессе взаимодействия ЦМВ с организмом хозяина [1, 11], выявление антител к ним, несомненно, повышает эффективность исследования и может рассматриваться как очевидное преимущество новой тест-системы перед ее аналогом.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. рекомендации / Правительство Москвы, Департамент здравоохранения; сост. Н.В. Каржас [и др.]. — М.: Спецкнига, 2012. — 128 с.
2. Германенко, И.Г. Цитомегаловирусная инфекция у детей: учеб.-метод. пособие / И.Г. Германенко, А.П. Кудин. — Минск: БГМУ, 2009. — 34 с.
3. Цитомегаловирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. пособие / Правительство Москвы, Комитет здравоохранения. — М., 2001. — 44 с.
4. Марданлы, С.Г. Цитомегаловирусная инфекция / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 32 с.
5. Марданлы, С.Г. Эпидемиологический надзор за инфекциями TORCH-группы на основе современных технологий лабораторной диагностики: автореф.

дис. ... д-ра мед. наук / Марданлы Сейфаддин Гашимов. — М., 2016. — 49 с.

6. Проблемы лабораторной диагностики цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов / В.И. Шахильдян [и др.]. — URL: <http://www.hivrussia.org/pub/2006/07.shtml>
7. Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией): клинические рекомендации / И.В. Шестакова, Н.А. Малышев, В.В. Лебедев [и др.]. — М.: Национальное научное общество инфекционистов, 2014. — 74 с.
8. Долгих, Т.И. Стратегия и методическое обеспечение диагностики инфекционных заболеваний / Т.И. Долгих. — Омск: Омская государственная медицинская академия, 2007. — 57 с.
9. Маркина, М.В. Иммуноблот в диагностике инфекционных заболеваний. Новые возможности: практ. руководство по интерпретации полученных результатов / М.В. Маркина, В.В. Романов. — URL: [http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/immunoblot\\_infect.shtml](http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/immunoblot_infect.shtml)
10. Manifestations of Cytomegalovirus Infection / ed. P. Price, N. Makwana, S. Brunt // Ch. 7. Cytomegalovirus Tegument Proteins and the Development of Novel Antiviral Therapeutics / John Paul III Tomtishen. — InTech, 2013. — 140 p.
11. Kalejta, R.F. Tegument Proteins of Human Cytomegalovirus / R.F. Kalejta // Microbiology and Molecular Biology Reviews. — 2008. — Vol. 72(2). — P.249—265.

## REFERENCES

1. Karazhas NV ed. Sovremennye aspekty herpesvirusnoj infekcii: epidemiologija, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika: metodicheskie rekomendacii [Modern aspects of herpesvirus infection: the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention: methodical recommendations]. Moscow: Speckniga [Moscow: Special book]. 2012; 128 p.
2. Germanenko IG. Cytomegalovirusnaja infekcija u detej: uchebno-metodicheskoe posobie [Cytomegalovirus infection in children: a teaching aid]. Minsk: BGMU [Minsk: Belarusian State Medical University]. 2009; 34 p.
3. Malyshev ON et al. Cytomegalovirusnaja infekcija: epidemiologija, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika: metodicheskoe posobie [Cytomegalovirus infection: the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention: methodical aid]. Government of Moscow, Health Committee. 2001; 44 p.
4. Mardanly SG, Kirpichnikova GI, Neverov VA. Cytomegalovirusnaja infekcija [Cytomegalovirus infection]. Elektrogorsk: ЗАО «ЭКОлаб». 2011; 32 p.
5. Mardanly SG. Epidemiologicheskij nadzor za infekcijami TORCH-gruppy na osnove sovremennyh tehnologij laboratornoj diagnostiki [Epidemiological surveillance of infections TORCH-group on the basis of modern technologies

- of laboratory diagnostics]. Avtoreferat dissertacii [Thesis of the PhD dissertation]. Moscow. 2016; 49 p.
6. Shahgil'djan VI et al. Problemy laboratornoj diagnostiki citomegalovirusnoj infekcii u VICH-inficirovannyh pacientov [The problems of laboratory diagnostics of cytomegalovirus infection in HIV-infected patients.]. URL: <http://www.hivruussia.org/pub/2006/07.shtml>
  7. Citomegalovirusnaja infekcija u vzroslyh (iskljuchaja bol'nyh VICH-infekciej): klinicheskie rekomendacii [Cytomegalovirus infection in adults (excluding HIV-infected patients): clinical guidelines]. Moskva: Nacional'noe nauchnoe obshhestvo infekcionistov [Moscow: National Scientific Society of infectious diseases]. Moscow. 2014; 74 p.
  8. Dolgih TI. Strategija i metodicheskoe obespechenie diagnostiki infekcionnyh zabolevanij [Strategy and methodical support of diagnostics of infectious diseases]. Omsk. 2007; 57 p.
  9. Markina MV, Romanov VV. Immunoblot v diagnostike infekcionnyh zabolevanij: novye vozmozhnosti (Prakticheskoe rukovodstvo po interpretacii poluchennyh rezul'tatov) [Immunoblot in the diagnosis of infectious diseases: new opportunities (Practical guidance on the interpretation of the results)]. URL: [http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/immunoblot\\_infect.shtml](http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/immunoblot_infect.shtml).
  10. Tomtishen JP. Cytomegalovirus Tegument Proteins and the Development of Novel Antiviral Therapeutics, chapter 7 in book «Manifestations of Cytomegalovirus Infection» (Edited by Price P, Makwana N and Brunt S). InTech. 2013; 140 p.
  11. Kalejta RF. Tegument Proteins of Human Cytomegalovirus. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2008; 72 (2): 249–265.

© Е.В. Алексеева, 2016

УДК 616-001.8-036.81-07:616.153.466.64-074

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).14-25

## ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПРИ ГИПОКСИИ

**АЛЕКСЕЕВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**, канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения общей реаниматологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, тел. 8-910-442-11-37, e-mail: aev\_69@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** — изучение содержания в плазме крови основных компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы: глутаминовой кислоты и глутамина при развитии гипоксии у больных в критическом состоянии. **Материал и методы.** Анализированы данные обследования и лечения в отделении реаниматологии двух групп больных. Группа I ( $n=19$ ) — пациенты с наличием гипоксии. Группа II ( $n=9$ ) — больные с отсутствием гипоксии. Критериями гипоксии являлись сниженный уровень насыщения гемоглобина кислородом в верхней полой вене и повышенная концентрация лактата в плазме крови. Концентрация аминокислот в плазме крови определена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии. Группы сопоставлены по содержанию глутаминовой кислоты и глутамина. Статистическая обработка данных проведена с применением компьютерной программы Statistica 12. **Результаты и их обсуждение.** Сниженное содержание глутаминовой кислоты в группе I зарегистрировано в 5 раз чаще ( $r=0,833$ ), чем в группе II. Выраженность полиорганной дисфункции и частота неблагоприятного исхода была выше у больных со сниженным содержанием глутаминовой кислоты как в общей выборке пациентов ( $p=0,0181$ , отношение шансов = 5), так и в группе I (отношение шансов = 4,4). Варианты сочетанных изменений содержания глутаминовой кислоты и глутамина у больных в критическом состоянии при нарастании тяжести гипоксии отражают формирование гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы. **Заключение.** Развитие гипоксии у больных в критическом состоянии ассоциировано с формированием гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы — наиболее неблагоприятным ее состоянием в отношении прогноза течения патологического процесса. Неотложная коррекция гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы, возможно, является одним из путей восстановления клеточных механизмов адаптации к выживанию больных в критическом состоянии в условиях гиперметаболизма.

**Ключевые слова:** глутаминовая кислота, гипоксия, больные в критических состояниях.

**Для ссылки:** Алексеева, Е.В. Изменение содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии при гипоксии / Е.В. Алексеева // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.14—25.

## GLUTAMIC ACID CHANGES IN PLASMA OF CRITICAL PATIENTS WITH HYPOXIA

**ALEKSEEVA ELENA V.**, C. Med. Sci., anesthesiologist-resuscitator of the Department of intensive care unit of Central Clinical Hospital with Out-Patient service, 121359, Moscow, Marshal Timoshenko str., 15, tel. 8-910-442-11-37, e-mail: aev\_69@mail.ru

**Abstract. Aim.** To study the main components of glutamatergic neurotransmitter system in plasma in critical patients with hypoxia. **Material and methods.** We have analyzed the data of examination and treatment of 2 groups of patients of Intensive Care Unit. Group I ( $n=19$ ) patients presented hypoxia. Group II ( $n=9$ ) — patients without hypoxia. Criteria of hypoxia were the following: reduced level of hemoglobin saturation with oxygen in the superior vena cava and increased lactate concentration in plasma. Amino acid content in was detected by the method of high performance liquid chromatography — mass-spectrometry. The groups were compared by the content of glutamic acid and glutamine. Statistical data processing was carried out using software Statistica 12. **Results and discussion.** The content of glutamic acid was lower in patients of group I (5-fold lower,  $r = 0,833$ ) compared to those in group II. Intensity of multiple organ

dysfunction and the incidence of adverse outcomes was higher in patients with reduced level of glutamic acid in the whole sample ( $p=0,0181$ , odds ratio = 5) and in group 1 (odds ratio = 4,4). Possible concomitant changes in the level of glutamic acid and glutamine in critical patients reflect the formation of hypofunction of the glutamatergic neurotransmitter system with an increasing severity of hypoxia. **Conclusion.** Development of hypoxia in critical patients is associated with hypofunction of glutamatergic neurotransmitter system. It is the most unfavorable condition in relation to the prognosis of pathological process. Emergent correction of hypofunction of glutamatergic neurotransmitter system is probably one of the ways to restore cellular mechanisms of adaptation in hypermetabolic patients in critical condition.

**Key words:** glutamic acid, hypoxia, critical patients.

**For reference:** Alekseeva EV. Glutamic acid changes in plasma of critical patients with hypoxia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 14—25.

**Введение.** Развитие гипоксии на уровне культуры клеток, тканей или в условиях целостного организма означает, что потребность в кислороде превышает его доставку у данных биологических объектов [1]. Гипоксия — обычное явление в тканях, пораженных инфекцией и воспалением [2], она приводит к клеточному повреждению, дисфункции органов и смерти организма. У больных в критическом состоянии гипоксия является одним из трех основных механизмов танатогенеза. В свою очередь, при гипоксии в организме происходит активация многочисленных защитных метаболических процессов [3], направленных на его существование в условиях дефицита кислорода. Понимание того, как эти механизмы функционируют, необходимо для адекватной коррекции патологических изменений у реаниматологических пациентов [4] и разработки новых лечебных воздействий с целью стабилизации организма больного во время клеточного ответа на стресс [2]. Одним из механизмов адаптации тканей к анаэробным условиям, по данным J.M. Pascual et al. (1998), О.И. Писаренко (1991), D.R. Wise et al. (2011), H.R. Zielke et al. (2009), S.A. Brose et al. (2014) [5, 6, 7, 8, 9], служит увеличение потребления ими глутаминовой кислоты и глутамин. В клетках, выращенных в условиях гипоксии, основная фракция ацетилкоэнзима А образуется не из глюкозы, а через путь восстановительного карбоксилирования

из глутамин (*рис. 1*) [10]. Эти биохимические изменения в ряде работ представлены как феномен метаболического перепрограммирования.

Данные S.A. Brose et al. (2014) свидетельствуют о том, что при гипоксии глутаминовая кислота является более предпочтительным субстратом для синтеза жирных кислот, чем глутамин (глутамин предварительно должен быть преобразован в глутаминовую кислоту посредством глутаминазы, локализованной в митохондриях). Высокие уровни лактата быстро снижают клеточный pH, что приводит к гибели нейронов. Синтез жирных кислот может служить альтернативным механизмом для использования водорода и конечных продуктов анаэробного гликолиза с более высокой энергетической ценностью и ограниченным влиянием на pH, в отличие от накопления лактата [9]. В настоящее время пересматривается роль повышенной концентрации глутамата как повреждающего фактора [12]. В соответствии с концепцией, поддерживаемой отечественными исследователями, в остром периоде ишемии отмечается прогрессивное снижение функциональной активности глутаматных рецепторов, что препятствует реализации механизмов эксайтотоксичности [12, 13], если последние существуют [14]. Анализ накопленных к настоящему времени данных позволяет предполагать снижение функциональной активности глутаматергической

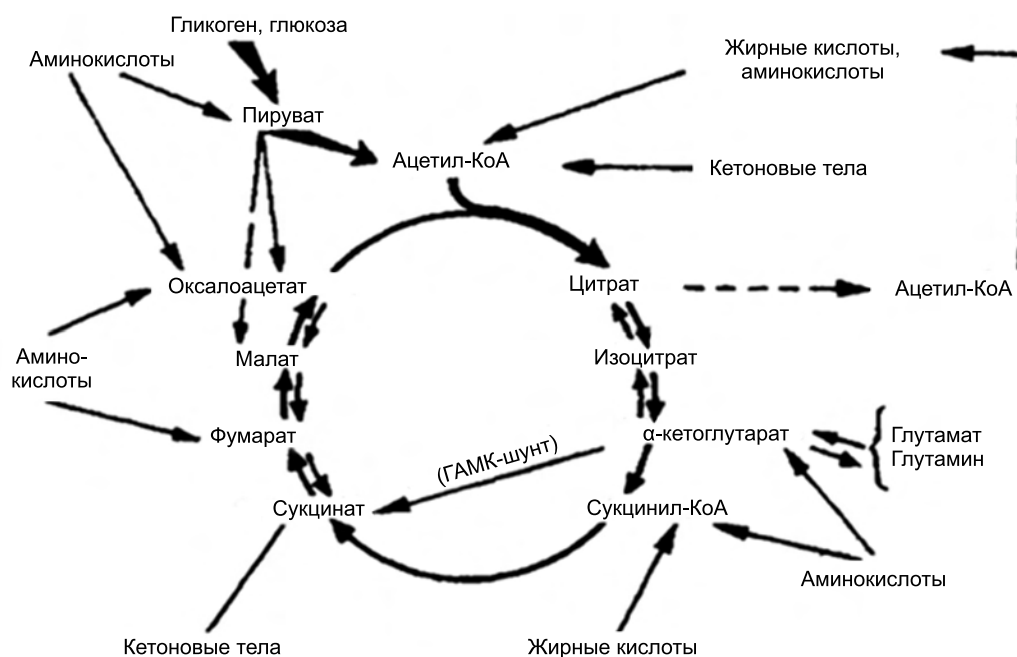


Рис. 1. Цикл трикарбоновых кислот и сопряженные реакции [11]

нейромедиаторной системы у реаниматологических больных в качестве наиболее неблагоприятного ее состояния в прогностическом отношении для течения патологического процесса и функции выживаемости. Однако абсолютное большинство ранее проведенных исследований — это работы экспериментального характера, выполненные на лабораторных животных или на культурах клеток и адресованные функциональному действию глутаминовой кислоты на центральную нервную систему. Доказательства участия глутаминовой кислоты в регуляции физиологических и патологических процессов в тканях легких, почек, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта и иммунной системе были получены лишь в последние годы [15]. Остаются открытыми вопросы о том, как изменяется состояние глутаматергической нейромедиаторной системы у больных в критическом состоянии при гипоксии, и какие из них являются наиболее неблагоприятными в отношении прогрессирования патологического процесса и выживания реаниматологических пациентов [16]. Ответы на них укажут на метаболические пути, подлежащие неотложной коррекции.

**Цель исследования** — изучение изменений содержания глутаминовой кислоты и глутамина в плазме крови у больных в критическом состоянии при развитии глобальной (в условиях целостного организма) гипоксии.

**Материал и методы.** При поступлении в отделение реаниматологии (ОР) сформированы две группы пациентов. Группа I ( $n=19$ ) — больные в критическом состоянии с наличием двух критериев гипоксии. Группа II ( $n=9$ ) — больные в критическом состоянии с отсутствием двух критериев гипоксии. Наличие гипоксии у больных считали при одновременном присутствии двух критериев: снижения уровня насыщения гемоглобина кислородом в верхней полой вене непосредственно над правыми отделами сердца ( $ScvO_2$ ) менее 70% и повышения концентрации лактата в плазме крови выше референсных значений (более 1,6 ммоль/л). Величины  $ScvO_2$ , насыщения гемоглобина кислородом в легочной артерии непосредственно за правыми отделами сердца ( $SvO_2$ ) и лактата в плазме крови отражают баланс между потреблением и доставкой кислорода и могут быть использованы для оценки адекватности оксигенации тканей [1]. Различие между показателями  $ScvO_2$  и  $SvO_2$ , как правило, составляет 2—3%, но мониторинг  $ScvO_2$  по сравнению с  $SvO_2$  безопаснее для пациента [17]. Критерием исключения больных из исследования служило наличие хронических заболеваний, требующих проведения экстракорпоральных методов детоксикации. В исследуемую выборку вошли 28 больных в критическом состоянии, старше 18 лет, из них 12 женщин и 16 мужчин. Средний возраст пациентов составил  $(72\pm 15)$  года. Из 28 больных 8 (29%) были «хирургического профиля», 20 (71%) — «терапевтического профиля». Развитие критического состояния у пациентов было обусловлено перитонитом, пневмонией, внутримозговыми кровоизлияниями травматической и нетравмати-

ческой этиологии. Средняя оценка общей тяжести состояния пациентов при поступлении в ОР по шкале APACHE II составила 26 (16; 32) баллов. Всем больным проведено комплексное обследование и лечение согласно Федеральным стандартам оказания специализированной медицинской помощи и современным международным рекомендациям. В дополнение к проводимому обследованию при поступлении в ОР были определены уровни содержания аминокислот в плазме крови.

Забор венозной крови на содержание аминокислот (АК) осуществляли в пробирки BD Vacutainer с антикоагулянтом К2-ЭДТА до проведения энтерального или парентерального питания (поступления АК извне) и использования методов экстракорпоральной детоксикации. Непосредственно после забора кровь центрифугировали в режиме 2 000 об/мин в течение 10 мин, плазму отделяли и хранили при температуре минус 40°C (не более 5 сут) до проведения анализа. Уровни АК в плазме крови определены в научно-лабораторном комплексе Хромолаб (Москва) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (ВЭЖХМС). В качестве референсных значений (для взрослого населения старше 18 лет) брали диапазоны концентраций аминокислот в плазме крови, используемые в настоящее время в научно-лабораторном комплексе Хромолаб (Москва).

У всех больных в ходе исследования учитывали концентрацию глутаминовой кислоты (Глу-п), глутамин (Глн-п) и лактата (лактат-п) в плазме крови;  $ScvO_2$ ; оценку общей тяжести состояния больных по шкале APACHE II в первые 6 ч с момента поступления больного в ОР; оценку полиорганной дисфункции по шкале SOFA в конце первых суток; 28-дневную выживаемость в ОР.

Проведено две части исследования:

I. Изучение изменений содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критических состояниях при развитии системной гипоксии.

II. Анализ сочетанных изменений содержания глутаминовой кислоты и его основного предшественника и метаболита глутамин в плазме крови у больных в критических состояниях при формировании системной гипоксии.

**Ход исследования.** Часть I. В группах определены виды и частота изменений содержания Глу-п относительно референсных значений. Исследовано наличие взаимосвязи между содержанием у больных в критическом состоянии Глу-п и развитием гипоксии. Сопоставлена функция 28-дневной выживаемости в ОР у пациентов в критическом состоянии со сниженным Глу-п и у больных в критическом состоянии с уровнем Глу-п в пределах референсных показателей [на примере всей выборки больных ( $n=28$ )]. Оценено отношение шансов вероятности неблагоприятного исхода в течение 28 дней в ОР в группе I у больных со сниженным Глу-п и Глу-п в пределах референсных значений. Исследована возможность статистического подтверждения причинно-следственной связи между развитием у больных в критическом состоянии гипоксии и изменением уровня глутаминовой кислоты в плазме



крови. Часть II. В группах определены виды и частота сочетанных изменений Глу-п, Глн-п относительно референсных значений.

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы Statistica 12 и приложений Data Mining Statistica 12. Пороговый уровень статистической значимости составил  $p < 0,05$ , клинической — индивидуально для каждого полученного результата. Использованы непараметрические методы представления и сопоставления данных. Сравнение показателей в двух группах по количественному признаку проведено с помощью U-критерия Манна — Уитни, по частоте встречаемости исследуемого признака — посредством точного критерия Фишера и критерия МакНемара. Наличие или отсутствие и выраженность взаимосвязей оценены по результатам корреляционно-ассоциативного анализа (метод Гамма). Оценка функции выживаемости произведена по методу Каплана — Мейера, сравнение выживаемости в двух группах — посредством F-критерия Кокса. В сравниваемых подгруппах определено отношение шансов (ОШ) неблагоприятного исхода в ОР в течение 28-дневного периода. Возможность статистического подтверждения причинно-следственной связи между исследуемыми факторами оценена по адекватности построения модели логистической регрессии (в ППП Statistica 12) и с использованием программы Predictor Screening (отбор предиктора) в приложении Data Mining Statistica 12.

Исследование выполнено с соблюдением международного стандарта этических норм и качества научных исследований «Надлежащая клиническая практика» [«Good Clinical Practice» (ГОСТ Р 52379-2005)].

## Результаты и их обсуждение.

### Часть 1. Изменения содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии при развитии гипоксии

У каждой из групп больных с наличием (1-я) или отсутствием (2-я) двух признаков гипоксии в соответствии с изменением содержания глутаминовой кислоты в плазме крови (Глу-п) относительно референсных значений выделены по две подгруппы: подгруппа 1 — больные с уровнем Глу-п в пределах референсных значений и подгруппа 2 — больные с уровнем Глу-п, сниженным относительно референсных значений. Данные приведены в табл. 1.

У больных с наличием гипоксии снижение содержания Глу-п относительно референсных значений зарегистрировано в 11 (58%) случаях из 19. У пациентов с отсутствием гипоксии сниженный уровень Глу-п зарегистрирован в 1 (11%) случае из 9. Выявленное различие статистически достоверно (точный критерий Фишера,  $p = 0,024$ ). У больных в критическом состоянии при формировании гипоксии частота сниженного содержания глутаминовой кислоты в плазме крови возрастает в 5 раз. Установлено наличие высоковыраженной ( $r = 0,833$ ;  $p < 0,05$ , метод Гамма) прямой взаимосвязи между сниженным содержанием Глу-п у больных в критическом состоянии и наличием у них двух критериев гипоксии. Показана возможность построения регрессионной модели причинно-следственной связи между сниженным содержанием у больных в критическом состоянии Глу-п и формированием гипоксии — адекватная модель логистической регрессии (метод Квази — Ньютона, Chi-square = 6,09;  $p = 0,013$ ). Статистическое подтверждение наличия причинно-следственной связи между сниженным содержанием

Таблица 1

Изменение содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии с наличием или отсутствием двух признаков гипоксии

Исследуемые параметры	Группа I (n=19)		Группа II (n=9)	
	Признаки гипоксии выражены (ScvO <sub>2</sub> < 70%; концентрация лактата в плазме > 1,6 ммоль/л)		Признаки гипоксии не выражены (ScvO <sub>2</sub> ≥ 70%; концентрация лактата в плазме ≤ 1,6 ммоль/л)	
	Подгруппа			
	1-я	2-я	1-я	2-я
	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови в пределах референсных значений, n=8 из 19 (42%)	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови снижен, n=11 из 19 (58%)*	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови в пределах референсных значений, n=8 из 9 (89%)	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови снижен, n=1 из 9 (11%)*
APACHE II, баллы	26 (10; 32)	31 (20; 43)	18 (13; 26)	23
Возраст, лет	71 (60; 82)	80 (62; 85)	70 (56; 85)	88
SOFA, баллы	8 (4; 12)	11 (9; 12)	4 (3; 7)	12
ScvO <sub>2</sub> ≥ 70%	64 (56; 67)	60 (56; 65)	75 (73; 77)	78
Концентрация лактата в плазме 0,5—1,6 ммоль/л	2,1 (1,9; 3,4)	3,3 (2,2; 3,9)	1,3 (1,3; 1,5)	1,2
28-дневная выживаемость в отделении реанимации	5/8 (62,5%)	3/11 (27%)	5/8 (62,5%)	Умер

Различия статистически достоверны при  $p < 0,05$ ; 0/0 — мужчины/женщины.

у больных Глу-п и развитием гипоксии также получено с использованием программы Predictor Screening (отбор предиктора) в приложении Data Mining Statistica 12, Chi-square = 5,4;  $p=0,019$  (рис. 2).

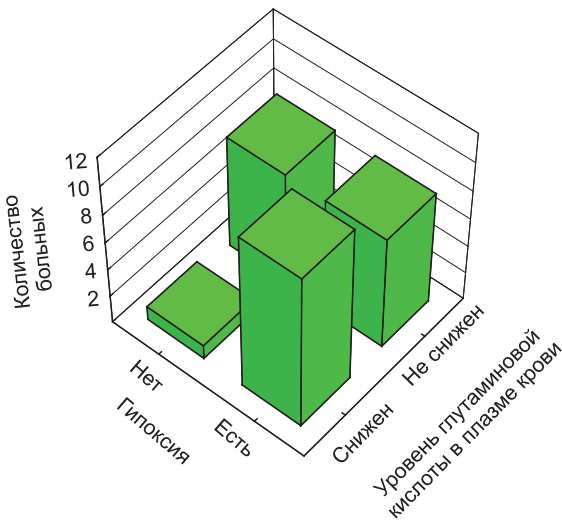


Рис. 2. Модель статистической зависимости у больных в критическом состоянии снижения содержания глутаминовой кислоты в плазме крови от наличия гипоксии (программа Predictor Screening в приложении Data Mining Statistica 12)

С помощью этой же программы установлена возможность моделирования причинно-следственной связи между уровнем абсолютного содержания глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии и развитием гипоксии (программа Predictor Screening в приложении Data Mining Statistica 12, Chi-square = 28,0;  $p=0,003$ ) (рис. 3).

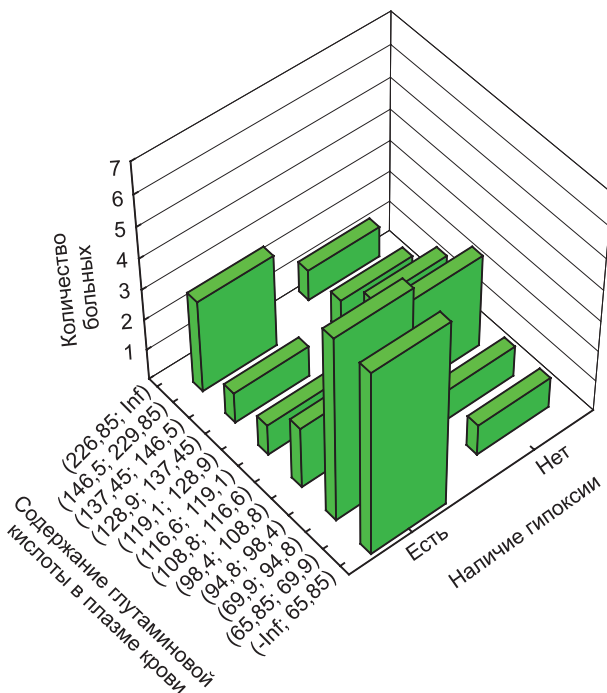


Рис. 3. Модель статистической зависимости у больных в критическом состоянии содержания глутаминовой кислоты в плазме крови от наличия гипоксии (программа Predictor Screening в приложении Data Mining Statistica 12)

Из табл. 1 видно, что в группе I у пациентов со сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови (в подгруппе 1) по сравнению с пациентами этой же группы с уровнем глутаминовой кислоты в плазме крови в пределах референсных значений (в подгруппе 2) имеется клинически значимая большая выраженность признаков гипоксии и более высокая вероятность неблагоприятного исхода в течение 28 дней в ОР (отношение шансов ОШ = 4,4).

На примере всей выборки ( $n=28$ ) установлено, что у пациентов со сниженным Глу-п по сравнению с больными, у которых Глу-п в пределах референсных показателей, были большими оценка общей тяжести состояния по APACHE II ( $p=0,03$ ) и выраженности полиорганной дисфункции по SOFA ( $p=0,005$ ), а функция 28-дневной выживаемости в ОР — значительно снижена ( $p=0,01$ , F-критерий Кокса, ОШ=5) (табл. 2).

Согласно вышеизложенному, у больных в критическом состоянии как при наличии признаков гипоксии, так и при их отсутствии в плазме крови были зарегистрированы сниженные уровни содержания глутаминовой кислоты и уровни глутаминовой кислоты в пределах референсных значений. При этом у пациентов с гипоксией снижение концентраций глутаминовой кислоты наблюдалось достоверно чаще в 5 раз. Показана высокая прямая корреляционно-ассоциативная связь ( $r=0,833$ ) между сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии и развитием гипоксии. Методами классического математического анализа и с помощью метатехнологий интеллектуального анализа данных установлено статистическое подтверждение наличия причинно-следственной связи (показана возможность ее моделирования) между сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови у больных в критическом состоянии и развитием у них глобальной гипоксии. У больных с наличием гипоксии вероятность наступления неблагоприятного исхода в течение 28 дней в ОР была выше (ОШ = 4,4), чем у пациентов со сниженным содержанием в плазме крови глутаминовой кислоты. А также на примере всей исследуемой выборки больных функция 28-дневной выживаемости в ОР значимо ниже ( $p=0,00163$ , по F-критерию Кокса; ОШ=5) у пациентов с исходным наличием гиподисфункции глутаматергической нейромедиаторной системы.

### Часть 2. Сочетанные изменения уровней глутаминовой кислоты и глутаминина в плазме крови у больных в критическом состоянии при развитии глобальной гипоксии

В каждой из групп больных в критическом состоянии с наличием или отсутствием гипоксии выделены подгруппы в соответствии с вариантами сочетанных изменений уровней содержания глутаминовой кислоты и глутаминина в плазме крови (Глу-п и Глн-п) относительно референсных значений (табл. 3).

Варианты сочетанных изменений Глу-п и Глн-п в пределах референсных значений — вариант «компенсации»; 2) Глу-п снижена, Глн-п в пределах рефе-

Таблица 2

Общая тяжесть состояния и функция 28-дневной выживаемости у больных в критическом состоянии с наличием или отсутствием снижения глутаминовой кислоты в плазме крови (на примере всей выборки больных,  $n=28$ )

Исследуемый параметр (референсные значения)	Выборки больных, значения исследуемых показателей в выборках; Me (25%; 75%)*		Сравнение выборок по исследуемому параметру, уровень статистической достоверности, $p$
	Выборка I ( $n=16$ )	Выборка II ( $n=12$ )	
	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови в пределах референсных значений	Уровень глутаминовой кислоты в плазме крови снижен	
Распределение по полу, кол-во мужчин/женщин	9/7	7/5	0,945
Возраст, лет	69±16	76±13	0,159
Количество пациентов хирургического/терапевтического профиля	5/11	3/9	0,801
APACHE II, баллы	20 (12; 31)	30 (21; 39)	0,0373
SOFA, баллы	6 (3; 11)	11 (9; 12)	0,00559
28-дневная выживаемость	10/16	3/12	0,0181

\*Me (25%; 75%) — медиана и интерквартильный размах (25%-й и 75%-й квартили).

Таблица 3

Сочетанные изменения содержания в плазме крови глутаминовой кислоты и глутамин у больных в критическом состоянии с наличием или отсутствием двух критериев гипоксии

Исследуемые параметры	Группа I ( $n=19$ )			Группа II ( $n=9$ )		
	Признаки гипоксии выражены ( $ScvO_2 < 70\%$ ; концентрация лактата в плазме $> 1,6$ ммоль/л)			Признаки гипоксии не выражены ( $ScvO_2 \geq 70\%$ ; концентрация лактата в плазме $\leq 1,6$ ммоль/л)		
	Подгруппа			Подгруппа		
	Сочетанные изменения уровней глутаминовой кислоты и глутамин в плазме крови			Сочетанные изменения уровней глутаминовой кислоты и глутамин в плазме крови		
	$n=8$ (42%)	$n=4$ (21%)	$n=7$ (37%)	$n=6$ (67%)	$n=1$ (11%)	$n=2$ (22%)
Концентрация глутамин в плазме относительно референсных значений	Не изменена	Снижена	Не изменена	Не изменена	Не изменена	Снижена
Концентрация глутаминовой кислоты в плазме относительно референсных значений	Не изменена	Снижена	Снижена	Не изменена	Снижена	Не изменена
APACHE II, баллы	26 (10; 32)	36 (33; 43)	29 (19; 43)	18 (12; 25)	23	13; 31
Возраст, лет	71 (60; 82)	82 (62; 86)	80 (70; 83)	60 (54; 84)	88	77; 86
SOFA, баллы	8 (5; 12)	15 (11; 18)	11 (7; 12)	4 (3; 6)	12	7; 2
$ScvO_2, \geq 70\%$	64 (56; 67)	58 (53; 61)	65 (60; 67)	75 (72; 76)	78,7	74; 89
Концентрация лактата в плазме 0,5—1,6 ммоль/л	2,1 (1,9; 3,4)	2,4 (2; 3)	3,5 (2,2; 4,8)	1,3 (1,3; 1,4)	1,2	1,6; 1,3
28-дневная выживаемость	5/8 (62,5%)	0/4 (0%)	3/7 (43%)	4/6 (67%)	Умер	1/2 (50%)

ренсных показателей (вариант «субкомпенсации»<sup>1</sup>); 3) Глу-п в пределах референсных значений, Глн-п — снижена (вариант «субкомпенсации»<sup>2</sup>); 4) Глу-п и Глн-п снижены (вариант «декомпенсации»).

Анализируя в группе I (у больных с наличием гипоксии) показатели 28-дневной выживаемости в ОР, оценку общей тяжести состояния больных по APACHE II, выраженность полиорганной недостаточности по SOFA, а также с учетом уровней  $ScvO_2$  и лактата в плазме крови можно сделать следующие выводы: 1) наиболее благоприятный исход течения

патологического процесса и клинически меньшую выраженность гипоксии имели пациенты с Глу-п и Глн-п в пределах референсных значений (вариант «компенсации»); 2) наименее благоприятный — у больных со сниженными Глу-п и Глн-п (вариант «декомпенсации»); 3) промежуточное «положение» занимали больные со сниженным Глу-п и Глн-п в пределах референсных показателей (вариант «субкомпенсации»<sup>1</sup>).

Представленные варианты сочетанных изменений содержания в плазме крови Глу-п и Глн-п воз-

можно отражают стадии изменений концентрации этих аминокислот в плазме крови в зависимости от тяжести и продолжительности гипоксии.

Относительно более высокие клинически значимые уровни лактата-п у больных группы I (с наличием гипоксии) в подгруппе пациентов с вариантом *сочетанных изменений Глу-п и Глу-п* с вариантом «субкомпенсации» (Глу-п снижена, Глн-п в пределах референтных значений) по сравнению с подгруппой пациентов с вариантом *сочетанных изменений Глу-п и Глу-п* с вариантом «декомпенсации» возможно отражают «запаздывание» нормализации значений лактата-п в подгруппе «субкомпенсации» по отношению к начавшемуся восстановлению показателей  $ScvO_2$ . Об известном факте «запаздывания» снижения уровня лактата при нормализации функции системы транспорта кислорода как последствия ранее перенесенной гипоксии в своей работе пишет В.В. Кулабухов [18].

У больных в критическом состоянии с отсутствием критериев гипоксии (в группе II) встречались следующие сочетанные изменения Глу-п и Глн-п (см. табл. 3.): 1) уровни обеих аминокислот в пределах референтных значений (вариант «компенсации»); 2) Глу-п снижена, Глн-п в пределах референтных показателей (вариант «субкомпенсации»); 3) Глу-п в пределах референтных показателей, Глн-п снижена (вариант «субкомпенсации<sup>2</sup>»). Вариант, при котором уровни обеих аминокислот снижены («декомпенсации») у больных без признаков гипоксии не зарегистрирован. В 3 раза реже у пациентов без гипоксии зарегистрирован вариант сочетанных изменений: Глу-п снижена, Глн-п в пределах референтных показателей (различие статистически достоверно, критерий МакНемара,  $\chi^2$ -square;  $p=0,00195$ ).

Итак, у больных в критическом состоянии при формировании гипоксии можно наблюдать три варианта сочетанных изменений содержания в плазме крови глутаминовой кислоты и его основного предшественника и метаболита — глутамин: 1) уровень обеих аминокислот в пределах референтных значений; 2) концентрации обеих аминокислот крови снижены; 3) уровень глутаминовой кислоты снижен, концентрация глутамин — в пределах референтных значений. Сниженное содержание обеих аминокислот в плазме крови у реаниматологических больных является характерным лишь для состояния гипоксии (у больных в критическом состоянии без признаков гипоксии оно не зарегистрировано). При развитии у реаниматологических больных гипоксии наблюдается более частое (в 3 раза) сочетанное изменение аминокислот в плазме крови, при котором уровень глутаминовой кислоты снижен, а концентрация глутамин — в пределах референтных значений.

Суммируя полученные в настоящем исследовании данные, можно заключить:

1. У больных в критическом состоянии формирование гипоксии имеет высокую ассоциативную связь ( $r=0,833$ ) со сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови. У пациентов с гипоксией сниженное содержание глутаминовой кислоты

в плазме крови встречается достоверно чаще (в 5 раз), чем у больных в критическом состоянии с отсутствием критериев гипоксии.

2. Статистически подтверждено наличие причинно-следственной связи между сниженным содержанием глутаминовой кислоты в плазме крови у реаниматологических больных и развитием у них гипоксии.

3. Вариант сочетанных изменений в плазме крови глутаминовой кислоты и глутамин, при котором уровень обеих аминокислот снижен, у реаниматологических больных является характерным для состояния гипоксии и не зарегистрирован у пациентов в критическом состоянии без признаков ее развития.

4. При формировании гипоксии у больных в критическом состоянии в 3 раза чаще регистрируется вариант сочетанных изменений глутаминовой кислоты и глутамин в плазме крови, при котором уровень глутаминовой кислоты снижен, а концентрация его основного предшественника глутамин еще остается в пределах референтных значений.

Полученные данные свидетельствуют и в определенной степени постадийно демонстрируют развитие у больных в критических состояниях гипоксии глутаматергической нейромедиаторной системы при нарастании действия одного из главных факторов танатогенеза — гипоксии.

Функционирование глутаматергической нейромедиаторной системы (ГНС) в условиях гипоксии ранее изучалось многими авторами. Основное внимание уделялось исследованию уровней содержания ее нейромедиатора — глутаминовой кислоты, главного метаболита и предшественника — глутамин, активности ключевых ферментов и транспортеров. Результаты работ различались и часто были противоречивыми. Последнее наиболее ярко видно при сопоставлении данных ряда исследований по изучению уровней содержания компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы: глутаминсинтетазы (ГС), глутаминазы (ГЗ), глутаминовой кислоты (Глу) и глутамин (Глн) (табл. 4).

Вместе с тем при анализе результатов экспериментальных работ [A.M. al-Bekarini (1989); G. Tholey et al. (1991); A.J. Wagenmakers (1992); S. Kobayashi, D.E. Millhorn (2001); Y.P. Wang et al. (2009); S. Koundal et al. (2014)] [19, 20, 21, 22, 23, 24] можно выделить три варианта сочетанных изменений уровней содержания Глу и Глн при развитии гипоксии в изучаемом материале, схожие с теми, что установлены в настоящем клиническом исследовании.

1. Уровни Глн и Глу в исследуемом материале не изменены относительно значений в группе контроля [19, 24].

2. Снижен только уровень Глу, концентрация Глн может быть повышена или, если в исследовании изучали лишь уровень Глн, было зарегистрировано его повышение [22, 24, 20, 23].

3. Уровни Глу и Глн снижены или, если в исследовании изучали лишь уровень Глн, было зарегистрировано его снижение [19, 24, 20, 23].

Следовательно, результаты настоящего исследования, которое, в отличие от абсолютного большинства предыдущих работ по изучению состояния

**Изменение уровней содержания компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы в исследуемом материале при гипоксии**

Автор и год исследования	Материал исследования	Длительность гипоксии	Результаты исследования: изменение уровней содержания компонентов ГНС							
			ГС	ГЗ	ГД	GLT-1	EAAC-1	Глу	Глн	
V.R. Khairova et al. (2015)	Мозг крысят	30 мин ежедневно в течение беременности взрослых крыс	↓							
W. Ding et al. (2015)	Мозг взрослых крыс	2 ч и реперфузионный период	→↑			↓↑↓				
P. Vats et al. (1999)	Печень и мышечная ткань взрослых крыс	По 6 ч на протяжении 7 и 14 сут	↑	↑						
P. Vats et al. (1999)	Печень и мышечная ткань крыс	6 ч на протяжении 21 сут	→	↑						
S. Kobayashi et al. (2001)	Клетки феохромоцитомы взрослых крыс	От 3 до 24 ч	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	
V.P. Chandrasekar et al. (1975)	Мозг взрослых крыс	6 ч	↑	↓						
D. Krajnc et al. (1996)	Мозг крысят	3 ч	↓→					↑↓	↑↓	
D.N. Dao et al. (1991)	Ткани головного мозга больных, умерших от острых, хронических гипоксически-ишемических повреждений и с повреждениями мозга негипоксического характера	Острая гипоксия по сравнению с хронической гипоксией и с повреждениями негипоксической этиологии	↑							
M. Swamy et al. (2010)	Мозг взрослых крыс	Аноксия (4—5 мин)	↓							
M. Swamy et al. (2010)	Мозг взрослых крыс	Реперфузионный 5-дневный период после 4—5 мин аноксии	↓							
S.K. Petito et al. (1992)	Мозг взрослых крыс	Реперфузионный период (через 3 ч) после 20 и 30 мин ишемии	↑							
A. Lee et al. (2010)	Мозг поросят	Гипоксия в течение 30 мин с дальнейшей реперфузией	↓			↓	↓			

*Условные обозначения:* ГС — гутаминсинтаза; Г — глутаминаза; ГД — глутаматдегидрогеназа; Глу — глутаминовая кислота; Глн — глутамин; GLT-1 — транспортер глутаминовой кислоты; EAAC-1 — транспортер глутаминовой кислоты; ГНС — глутаматергическая нейромедиаторная система; ↑ — увеличенное содержание относительно референсных значений; ↓ — сниженное содержание относительно референсных значений; → содержание в пределах референсных значений.

компонентов глутаматергической нейромедиаторной системы при развитии гипоксии, являлось клиническим, не противоречат какой-либо из «сторон» предшествующих исследований, а способствуют структуризации накопленных данных и объединению их в целостную концепцию. В настоящем исследовании состояние глутаматергической нейромедиаторной системы было рассмотрено в непосредственной связи: 1) с исходом патологического процесса как «наиболее доказательным с точки зрения конечного результата» и, следовательно, в определенной степени позволяющем судить о состоянии «компенсации и декомпенсации» органных систем [18]; 2) с выраженностью гипоксии. Полученные результаты в совокупности с анализом предшествующих исследований дают ответ на вопрос о том, какие из молекулярных механизмов изменения активности глутаматергической нейромедиаторной системы являются основными в функциональном повреждении органов жизнеобеспечения при гипоксии у больных в критическом состоянии и служат решающими в отношении прогрессирования патологического про-

цесса и выживания реаниматологических пациентов [16] и, следовательно, указывают на метаболические пути, подлежащие неотложной коррекции. С учетом выраженности основных признаков гипоксии и 28-дневной выживаемости в ОР 3 основных варианта сочетанных изменений содержания глутаминовой кислоты и глутамин в плазме крови у больных в критических состояниях, вероятно, являются стадиями изменений концентрации этих аминокислот в плазме крови при гипоксии. В отношении повреждения функционирования необходимых для жизнеобеспечения систем организма и прогноза течения патологического процесса у больных в критическом состоянии с наличием признаков гипоксии наиболее неблагоприятным служит вариант «декомпенсации» сочетанных изменений содержания глутаминовой кислоты и глутамин (Глу-п и Глн-п снижены).

Данные настоящего исследования согласуются с мнением G.K. Kumar et al. (2016) в том, что различия в метаболизме глутамата и глутамин при гипоксии наиболее вероятно обусловлены продолжительностью и/или тяжестью дефицита кислорода

в исследуемых культурах клеток или тканях [4]. Известно, что основными механизмами снижения внеклеточной концентрации глутамата служит перенос глутаминовой кислоты посредством транспортеров и ее метаболическая трансформация с участием основных ферментов [25]. Из результатов предыдущих исследований следует, что к развитию гиподисфункции глутаматергической нейромедиаторной системы при гипоксии могут приводить следующие механизмы:

1. Увеличение потребления глутаминовой кислоты (преимущественно) и глутамин в следствие метаболического перепрограммирования [10].

2. Возрастание экспрессии мРНК и ферментативной активности глутаминсинтетазы (ГС), способствующей преобразованию глутаминовой кислоты в глутамин, приводит к снижению внутриклеточных уровней глутамата [22].

3. Гипоксия приводит к ацидозу. При ацидозе снижается активность глутаминазы (Г), трансформирующей глутамин в глутаминовую кислоту. Последнее может обуславливать снижение образования глутаминовой кислоты [22].

4. Увеличение активности транспортеров глутаминовой кислоты и возрастание поглощения глутаминовой кислоты из внеклеточного сектора клетками наиболее выражены при хронической гипоксии [22], из-за чего можно ожидать дальнейшее уменьшение внеклеточного уровня глутамата.

5. Длительное снижение активности глутаминсинтетазы (ГС), способствующей преобразованию глутаминовой кислоты в глутамин в условиях хронической гипоксии, может также приводить к снижению глутамин с последующим соответствующим уменьшением выработки глутамата [26].

6. Механизмами, обуславливающими развитие «обобщенной» гипеоминоацидемии у больных в критическом состоянии, являются: возрастание внутрисосудистого (за счет вазодилатации) и внесосудистого (вследствие повышенной проницаемости эндотелия, приводящей к интерстициальному отеку) секторов [27], угнетение синтеза ряда аминокислот в печени и/или увеличения потребления их в тканях [28], возрастание поглощения АК «центральными» системами и органами (такими, как печень, селезенка, иммунная система, область раны) [27]. Потребление глутаминовой кислоты в астроцитах (их аналогом в ЖКТ являются клетки кишечной нейроглии) коррелирует с повышением гликолиза и лактата [29].

7. Известное увеличение метаболического клиренса глутамин у реаниматологических больных, при котором увеличение потока глутамин из мышц является недостаточным для удовлетворения возросших потребностей [30].

Об увеличении активности глутаминсинтетазы при острой гипоксии свидетельствуют результаты исследования D.N. Dao et al. (1991), выполненного на тканях пациентов [31]. С концепцией о гиподисфункции как о наиболее неблагоприятном состоянии глутаматергической нейромедиаторной системы с точки зрения повреждающего воздействия на системы жизнеобеспечения у больных в критическом состоянии при гипоксии, подтвержденной в ходе на-

стоящего исследования, согласуются с результатами Е.В. Александровой (2013), показавшей, что у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой синдром глутаматергической недостаточности прогностически менее благоприятен, чем глутаматергической избыточности [32]. Поскольку настоящее исследование проведено из гетерогенной выборки реаниматологических больных, включающей пациентов «хирургического» и «терапевтического» профиля, это позволяет делать более обобщающие выводы.

Результаты настоящего исследования отвечают положениям о том, что ишемия может вызывать кратковременное повышение концентрации глутамата, однако оно не является определяющим в неблагоприятном исходе патологического процесса. В остром периоде нейровоспаления и ишемии отмечается прогрессивное снижение функциональной активности NMDA-рецепторов во временном промежутке между 1 и 24 ч, длящееся до нескольких дней, и это препятствует эксайтотоксичности [14, 12]. Необходимо отметить, что представление об эксайтотоксичности глутаминовой кислоты изначально поддерживали не все авторы. По утверждению Т.Р. Obrenovitch и J. Urenjak (1997), гибель нейронов может происходить в результате многофакторных процессов, но положение об эксайтотоксичности глутаминовой кислоты, основанное на ее высокой внеклеточной концентрации, не выдерживает научной критики [33, 34]. Основными аргументами авторов являются следующие:

1. Очень высокие внеклеточные уровни глутамата должны быть достигнуты, чтобы инициировать гибель нейронов, намного выше тех, что определяются в моделях неврологических расстройств.

2. Изменения внеклеточной концентрации глутамата, определяемые посредством микродиализа, не связаны с изменениями уровня глутамата в синаптической щели.

В условиях эксперимента повторные микроинъекции 1,8 ммоль/л раствора глутамата (0,5 мл, каждые 12 ч до 14 дней) в полосатое тело или гиппокамп крыс вызвали дегенерацию нейронов только в 0,5 мм от кончика инъекционной канюли, а непрерывное вливание эквивалентных ежедневных доз не производило никакого поражения. Повышение внеклеточной концентрации глутаминовой кислоты более чем в 20 раз (т.е. до ее концентрации при тяжелой ишемии) не привели к электрофизиологическим изменениям, указывающим на чрезмерное возбуждение [35]. В недавно проведенном исследовании A. Schober et al. (2016) у животных показано, что в условиях глобальной ишемии (при возникновении асистолии) в области гиппокампа — структуре с выраженной чувствительностью к гипоксии, зарегистрирована стабильная концентрация глутамата лишь с небольшим (в 2 раза) кратковременным ее повышением. При этом явления цитотоксичности не выявлено [36]. По данным M.B. Vestergaard et al. (2015), у 23 здоровых мужчин-добровольцев при воздействии острой гипоксии (содержание кислорода во вдыхаемом воздухе — 10%) существенных изменений метаболизма глутамата в коре головного мозга не установлено, увеличение его церебраль-

ной концентрации зарегистрировано лишь на 4,7%. Исследование проведено с одновременным использованием ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и ЯМР-спектроскопии [37]. По данным A. Adeleye et al. (2010), в условиях эксперимента антагонисты рецепторов NMDA оказывали благоприятное действие только при введении в первые 30—60 мин после черепно-мозговой травмы [38]. В клинических исследованиях эффективность введения антагонистов NMDA-рецепторов, начатого не ранее 6 ч от развития гипоксического повреждения и длившегося 3—7 дней [13], не была доказана. Кроме того, часть работ из-за увеличения смертности в группе применения антагонистов NMDA-рецепторов была прекращена досрочно [13].

Согласно известному положению, функция выживаемости у больных с полиорганной недостаточностью связана не с достижением супранормальных значений доставки и потребления кислорода, как таковых, а со способностью миокарда выдерживать повышенную нагрузку для поддержания гиперметаболизма [39]. В связи с этим, возможно, одним из путей, восстанавливающих клеточные механизмы адаптации к гипоксии у больных в критическом состоянии, является неотложная коррекция гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы.

#### Выводы:

1. Наличие критериев гипоксии у больных в критическом состоянии при поступлении в отделение реаниматологии имеет высокую ассоциативную связь ( $r=0,830$ ) с более частым (в 5 раз) формированием гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы.

2. В этот период у реаниматологических пациентов как с наличием критериев гипоксии, так и при их отсутствии гипофункция служит наиболее неблагоприятным состоянием глутаматергической нейромедиаторной системы в отношении повреждающего воздействия на системы жизнеобеспечения и 28-дневную выживаемость (ОШ=4,4 и ОШ=5,0 соответственно).

3. Имеется потенциальная необходимость проведения у больных в критическом состоянии неотложных лечебных воздействий, направленных на предотвращение возникновения и коррекцию гипофункции глутаматергической нейромедиаторной системы.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых взаимоотношениях.** Автор не получал гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications/ E.P. Rivers, A.C. Yataco, A.K. Jaehne [et al.] // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2015. — Vol. 21, № 5. — P.381—387.
- The impact of hypoxia on intestinal epithelial cell functions: consequences for invasion by bacterial pathogens/

- N.E. Zeitouni, S. Chotikatun, M. von Köckritz-Blickwede [et al.] // *Mol. Cell. Pediatr.* — 2016. — Vol. 3, № 1. — P.14.
- Рябов, Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Рябов. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
- Kumar, G.K. Adapt or avoid / G.K. Kumar // *Elife.* — 2016. — Vol. 5. — P.14345.
- Glutamate, glutamine, and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments after focal cerebral ischemia in rats/ J.M. Pascual, F. Carceller, J.M. Roda [et al.] // *Stroke.* — 1998. — Vol. 29, № 5. — P.1048—1056.
- Писаренко, О.И. Участие аминокислот в регуляции энергетического обмена мышцы сердца при ишемии и гипоксии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Писаренко Олег Иванович. — М., 1991. — 37 с.
- Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase—dependent carboxylation of  $\alpha$ —ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability / D.R. Wise, P.S. Ward, J.E. Shay [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108, № 49. — P.19611—19616.
- Zielke, H.R. Direct measurement of oxidative metabolism in the living brain by microdialysis: a review/ H.R. Zielke, C.L. Zielke, P.J. Baab // *J. Neurochem.* — 2009. — Vol. 109, suppl 1. — P.24—29.
- Brose, S.A. Fatty acid biosynthesis from glutamate and glutamine is specifically induced in neuronal cells under hypoxia/ S.A. Brose, A.L. Marquardt, M.Y. Golovko // *J. Neurochem.* — 2014. — Vol. 129, № 3. — P. 400—412.
- Fatty acid labeling from glutamine in h16—ypoxia can be explained by isotope exchange without net reductive isocitrate dehydrogenase (IDH) flux/ J. Fan, J.J. Kamphorst, J.D. Rabinowitz [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, № 43. — P.31363—31369.
- Нейрохимия / И.П. Ашмарин, А.Е. Антипенко, В.В. Ашапкин [и др.]; под ред. И.П. Ашмарина, В.П. Стукалова. — М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАН, 1996. — 470 с.
- Александрова, Е.В. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга / Е.В. Александрова, О.С. Зайцев, А.А. Потапов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2015. — № 7. — С.40—46.
- A new look at glutamate and ischemia: NMDA agonist improves long-term functional outcome in a rat model of stroke / J. Dhawan, H. Benveniste, Z. Luo [et al.] // *Future Neurol.* — 2011. — Vol. 6, № 6. — P.823—834.
- Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: Implications for treatment of neurological and cognitive deficits / A. Biegon, P.A. Fry, C.M. Paden [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, № 14. — P.5117—5122.
- Du, J. Glutamate in peripheral organs: biology and pharmacology / J. Du, X.H. Li, Y.J. Li. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 784. — P.42—48.
- Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach / M. Ferrario, A. Cambiaghi, L. Brunelli [et al.] // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P.20391.
- Marx, G. Venous oximetry/ G. Marx, K. Reinhart // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2006. — Vol. 12, № 3. — P.263—268.
- Кулабухов, В.В. Система транспорта кислорода у больных в критических состояниях (предпосылки к прогнозированию исхода болезни): дис. ... канд. мед. наук / Кулабухов Владимир Витальевич. — М., 2006. — 287 с.
- Al-Bekairi, A.M. Effect of hypoxia and/or cold stress on plasma and brain amino acids in rat / A.M. al-Bekairi // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 64, № 2. — P.287—297.
- Tholey, G. Hypoxia induced metabolism dysfunction of rat astrocytes in primary cell cultures / G. Tholey, J.C. Copin, M. Ledig // *Neurochem Res.* — 1991. — Vol. 16, № 4. — P.423—428.

21. *Wagenmakers, A.J.* Amino acid metabolism, muscular fatigue and muscle wasting. Speculations on adaptations at high altitude / *A.J. Wagenmakers* // *Int. J. Sports Med.* — 1992. — Vol. 13, suppl 1. — S.110—113.
22. *Kobayashi, S.* Hypoxia regulates glutamate metabolism and membrane transport in rat PC12 cells / *S. Kobayashi, D.E. Millhorn* // *J. Neurochem.* — 2001. — Vol. 76, № 6. — P.1935—1948.
23. Effects of acute hypoxia on plasma metabolome in mice / *Y.P. Wang, C.J. Guo, J.J. Yang* [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* — 2009. — Vol. 25, № 2. — P.177—180.
24. Neurometabolic and structural alterations in rat brain due to acute hypobaric hypoxia: in vivo <sup>1</sup>H MRS at 7T / *S. Koundal, S. Gandhi, T. Kaur* [et al.] // *NMR Biomed.* — 2014. — Vol. 27, № 3. — P.341—347.
25. Buyang Huanwu decoction increases the expression of glutamate transporter-1 and glutamate synthetase in association with PACAP-38 following focal ischemia / *W. Ding, P. Yu, W. Liu* [et al.] // *Biomed Rep.* — 2015. — Vol. 3, № 5. — P.651—656.
26. Nitric oxide (no), citrulline — no cycle enzymes, glutamine synthetase and oxidative stress in anoxia (hypobaric hypoxia) and reperfusion in rat brain/ *M. Swamy, M.J. Salleh, K.N. Sirajudeen* [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 7, № 3. — P.147—154.
27. *Soeters, P. B.* Have we enough glutamine and how does it work? A clinician's view/ *P.B. Soeters, I. Grecu* // *Ann. Nutr. Metab.* — 2012. — Vol. 60, № 1. — P.17—26.
28. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival / *M. Poeze, Y.C. Luiking, P. Breedveld* [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 27, № 4. — P.523—530.
29. *Stobart, J.L.* Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply/ *J.L. Stobart, C.M. Anderson* // *Front Cell Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — P.38.
30. *Burnham, E.L.* Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects/ *E.L. Burnham, M. Moss, T.R. Ziegler* // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135, № 7. — S.1818—1823.
31. *Dao, D.N.* Cerebellar glutamine synthetase in children after hypoxia or ischemia / *D.N. Dao, M. Ahdab-Barmada, N.F. Schor* // *Stroke.* — 1991. — Vol. 22, № 10. — P.1312—1316.
32. *Александрова, Е.В.* Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы: дис. ... канд. мед. наук / *Александрова Евгения Владимировна.* — М., 2013. — 207 с.
33. *Obrenovitch, T.P.* Effects of increased extracellular glutamate levels on the local field potential in the brain of anaesthetized rats / *T.P. Obrenovitch, J. Urenjak, E. Zilkha* // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 122, № 2. — P.372—378.
34. *Obrenovitch, T.P.* Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy / *T.P. Obrenovitch, J. Urenjak* // *Prog. Neurobiol.* — 1997. — Vol. 51, № 1. — P.39—87.
35. Excitotoxicity in neurological disorders—the glutamate paradox / *T.P. Obrenovitch, J. Urenjak, E. Zilkha* [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2000. — Vol. 18, № 2/3. — P.281—287.
36. Microdialysis Assessment of Cerebral Perfusion during Cardiac Arrest, Extracorporeal Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation in Rats — A Pilot Trial / *A. Schober, A.M. Warenits, C. Testori* [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, № 5. — P.0155303.
37. Acute hypoxia increases the cerebral metabolic rate — a magnetic resonance imaging study / *M.B. Vestergaard, U. Lindberg, N.J. Aachmann-Andersen* [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* — 2016. — Vol. 36, № 6. — P.1046—1058.
38. D-cycloserine improves functional outcome after traumatic brain injury with wide therapeutic window / *A. Adeleye, E. Shohami, D. Nachman* [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 629, № 1/3. — P.25—30.
39. *Остапченко, Д.А.* Кислородный баланс у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью / *Д.А. Остапченко, А.В. Власенко, А.В. Рылова* // *Общая реаниматология.* — 2007. — Т. 3, вып. 2. — С.52—56.

## REFERENCES

- Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK et al. Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21 (5): 381-387.
- Zeitouni NE, Chotikatum S, von Köckritz-Blickwede M et al. The impact of hypoxia on intestinal epithelial cell functions: consequences for invasion by bacterial pathogens. *Mol Cell Pediatr.* 2016; 3 (1): 14.
- Ryabov GA. Gipoksiya kriticheskikh sostoyaniy [Hypoxia of critical states]. M.: Meditsina [Moscow: Medicine]; 1988: 288 p.
- Kumar GK. Adapt or avoid. *Elife.* 2016; 5: 14345.
- Pascual JM, Carceller F, Roda JM et al. Glutamate, glutamine, and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1998; 29 (5): 1048-1056.
- Pisarenko OI. Uchastie aminokislota v regulyatsii energeticheskogo obmena myshtsy serdtsa pri ishemii i gipoksii [Participation of amino acids in the regulation of the heart muscle energy metabolism during ischemia and hypoxia]. Avtoreferat dissertatsii: Moskva [Abstract of dissertation: Moscow]; 1991; 37 p.
- Wise DR, Ward PS, Shay JE et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of α-ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (49): 19611-19616.
- Zielke HR, Zielke CL, Baab PJ. Direct measurement of oxidative metabolism in the living brain by microdialysis: a review. *J Neurochem.* 2009; 109 (1): 24-29.
- Brose SA, Marquardt AL, Golovko MY. Fatty acid biosynthesis from glutamate and glutamine is specifically induced in neuronal cells under hypoxia. *J Neurochem.* 2014; 129 (3): 400-412.
- Fan J, Kamphorst JJ, Rabinowitz JD et al. Fatty acid labeling from glutamine in h16-yoxia can be explained by isotope exchange without net reductive isocitrate dehydrogenase (IDH) flux. *J Biol Chem.* 2013; 288 (43): 31363-31369.
- Ashmarin IP, Stukalov VP, ed. Neyrokhiimiya [Neurochemistry]. Moskva: Institut biomeditsinskoy khimii RAMN [Pub at the Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences]. 1996; 470 p.
- Aleksandrova EV, Zaytsev OS, Potapov AA. Klinicheskie sindromy disfunktsii neyromediatornykh sistem pri tyazhelyy travme mozga. [Clinical syndromes of neurotransmitter system dysfunction in case of severe brain injury] Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2015; 7: 40-46.
- Dhawan J, Benveniste H, Luo Z et al. A new look at glutamate and ischemia: NMDA agonist improves long-term functional outcome in a rat model of stroke. *Future Neurol.* 2011; 6 (6): 823-834.
- Biegon A, Fry PA, Paden CM et al. Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: Implications for treatment of neurological and



- cognitive deficits. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101 (14): 5117-5122.
15. Du J, Li XH, Li YJ. Glutamate in peripheral organs: biology and pharmacology. Eur J Pharmacol. 2016; 784: 42–48.
  16. Ferrario M, Cambiaghi A, Brunelli L et al. Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach. Sci Rep. 2016; 6: 20391.
  17. Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. Curr Opin Crit Care. 2006; 12 (3): 263-268.
  18. Kulabukhov VV. Sistema transporta kisloroda u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh (predposylki k prognozirovaniyu iskhoda bolezni): dissertacija [Oxygen transport system in critical patients (prerequisites for predicting outcomes of the disease): dissertation]. Moskva [Moscow]. 2006; 287 p.
  19. al-Bekairi AM. Effect of hypoxia and/or cold stress on plasma and brain amino acids in rat. Res. Commun Chem Pathol Pharmacol. 1989; 64 (2): 287-297.
  20. Tholey G, Copin JC, Ledig M. Hypoxia induced metabolism dysfunction of rat astrocytes in primary cell cultures. Neurochem Res. 1991; 16 (4): 423-428.
  21. Wagenmakers AJ. Amino acid metabolism, muscular fatigue and muscle wasting. Speculations on adaptations at high altitude. Int J Sports Med. 1992; 13 (1): 110-113.
  22. Kobayashi S, Millhorn DE. Hypoxia regulates glutamate metabolism and membrane transport in rat PC12 cells. J Neurochem. 2001; 76 (6): 1935-1948.
  23. Wang YP, Guo CJ, Yang JJ et al. Effects of acute hypoxia on plasma metabolome in mice. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2009; 25 (2): 177-180.
  24. Koundal S, Gandhi S, Kaur T et al. Neurometabolic and structural alterations in rat brain due to acute hypobaric hypoxia: in vivo 1H MRS at 7T. NMR Biomed. 2014; 27 (3): 341-347.
  25. Ding W, Yu P, Liu W et al. Buyang Huanwu decoction increases the expression of glutamate transporter-1 and glutamate synthetase in association with PACAP-38 following focal ischemia. Biomed Rep. 2015; 3 (5): 651-656.
  26. Swamy M, Salleh MJ, Sirajudeen KN et al. Nitric oxide (no), citrulline — no cycle enzymes, glutamine synthetase and oxidative stress in anoxia (hypobaric hypoxia) and reperfusion in rat brain. Int J Med Sci. 2010; 7 (3): 147-154.
  27. Soeters PB, Grecu I. Have we enough glutamine and how does it work? A clinician's view. Ann Nutr Metab. 2012; 60 (1): 17-26.
  28. Poeze M, Luijing YC, Breedveld P et al. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival. Clin Nutr. 2008; 27 (4): 523-530.
  29. Stobart JL, Anderson CM. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. Front Cell Neurosci. 2013; 7: 38.
  30. Burnham EL, Moss M, Ziegler TR. Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. J Nutr. 2005; 135 (7): 1818-1823.
  31. Dao DN, Ahdab-Barmada M, Schor NF. Cerebellar glutamine synthetase in children after hypoxia or ischemia. Stroke. 1991; 22 (10): 1312-1316.
  32. Aleksandrova EV. Sindromy disfunktsii neyromediatornykh sistem v protsesse vosstanovleniya soznaniya posle tyazhely cherepno-mozgovoy travmy: dissertacija [Syndromes of neurotransmitter systems dysfunction in the process of recovery of consciousness after severe craniocerebral injury: dissertation]. Moskva [Moscow]. 2013; 207 p.
  33. Obrenovitch TP, Urenjak J, Zilkha E. Effects of increased extracellular glutamate levels on the local field potential in the brain of anaesthetized rats. Br J Pharmacol. 1997; 122 (2): 372-378.
  34. Obrenovitch TP, Urenjak J. Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy. Prog Neurobiol. 1997; 51 (1): 39-87.
  35. Obrenovitch TP, Urenjak J, Zilkha E et al. Excitotoxicity in neurological disorders—the glutamate paradox. Int J Dev Neurosci. 2000. 18 (2-3): 281-287.
  36. Schober A, Warenits AM, Testori C et al. Microdialysis Assessment of Cerebral Perfusion during Cardiac Arrest, Extracorporeal Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation in Rats — A Pilot Trial. PLoS One. 2016; 11 (5): 0155303.
  37. Vestergaard MB, Lindberg U, Achmann-Andersen NJ et al. Acute hypoxia increases the cerebral metabolic rate — a magnetic resonance imaging study. J Cereb Blood Flow Metab. 2016; 36 (6): 1046-1058.
  38. Adeleye A, Shohami E, Nachman D et al. D-cycloserine improves functional outcome after traumatic brain injury with wide therapeutic window. Eur J Pharmacol. 2010; 629, (1-3): 25-30.
  39. Ostapchenko DA, Vlasenko AV, Rylova AV. Kislordnyy balans u bol'nykh s sepsisom i poliorgannoy nedostatochnost'yu [Oxygen Balance in Patients with Sepsis and Multiple Organ Dysfunction]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]. 2007; 3 (2): 52-56.

© Л.И. Каткова, С.В. Михальченко, 2016

УДК 616-036.88-053.3(470.43)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).25-29

## РОЛЬ МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СНИЖЕНИИ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

**КАТКОВА ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА**, докт. мед. наук, ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. +7 (846) 332-16-34, e-mail: info@samsmu.ru

**МИХАЛЬЧЕНКО СВЕТЛАНА ВАСИЛЬЕВНА**, докт. мед. наук, главный консультант Управления организации медицинской помощи женщинам и детям Министерства здравоохранения Самарской области, Россия, 443010, Самара, ул. Ленинская, 73, тел. +7 (846) 332-95-32

**Реферат. Цель** — оценить значимость основных медико-организационных технологий в учреждениях родовспоможения и детства, направленных на снижение младенческой смертности. **Материал и методы.** Проведен анализ показателей младенческой смертности в Самарской области за период 2012—2015 гг. При проведении анализа показателей были использованы данные Росстата Российской Федерации и Самарской области. **Результаты и их обсуждение.** Отмечена эффективность внедрения трехуровневой системы оказания пе-

ринатальной помощи женщинам и детям, применения высокотехнологичных видов медицинской помощи при выхаживании недоношенных детей в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи, способствующими раннему выявлению заболеваний, оптимальному лечению и реабилитации. Более высокие показатели смертности в сельских районах области и наличие смертности от управляемых причин (инфекционных болезней и болезней органов дыхания) свидетельствуют о необходимости совершенствования медико-организационных технологий, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи детям в сельских районах области. **Выводы.** Оценка и внедрение медико-организационных технологий, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям, являются одним из главных резервов снижения младенческой смертности в регионе.

**Ключевые слова:** младенческая смертность, трехуровневая система перинатальной помощи, порядок и стандарты медицинской помощи.

**Для ссылки:** Каткова, Л.И. Роль медико-организационных технологий в снижении младенческой смертности в Самарской области / Л.И. Каткова, С.В. Михальченко // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.25—29.

## THE ROLE OF MEDICAL TECHNOLOGIES IN INFANT MORTALITY REDUCTION IN SAMARA REGION

**KATKOVA LYUDMILA I.**, D. Med. Sci., Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89, tel. +7 (846) 332-16-34, e-mail: info@samsmu.ru

**MIKHALCHENKO SVETLANA V.**, D. Med. Sci., Head consultant for the organization of medical care for women and children of the Ministry of Health of Samara region, Russia, 443010, Samara, Lenin str., 73, tel. +7 (846) 332-95-32

**Abstract. Aim.** Evaluation of the significance of basic medical and organizational technologies in infant mortality reduction in obstetric and pediatric institutions. **Material and methods.** Analysis of infant mortality in Samara region for the period of 2012—2015 was performed. Analyzing performance data of Rosstat of the Russian Federation and of Samara region was used. **Results and discussion.** The efficiency of implementation of the three-level system of perinatal care for women and children, the use of high-tech medical care in nursing of preterm infants in accordance with the procedures and standards of care, contributing to the early detection of disease, optimal treatment and rehabilitation was shown. Higher mortality rates in rural areas of the region and the presence of mortality from controllable causes (infectious diseases and respiratory diseases) indicate the need to improve the health management aiming to reach availability and proper quality of care. **Conclusion.** Evaluation and implementation of medical and organizational technologies aiming to improve the availability and quality of health care for women and children is one of the main reserves in infant mortality reduction in the region.

**Key words:** infant mortality rate, three-level system of perinatal care, order and standards of care.

**For reference:** Katkova LI, Mihalchenko SV. The role of medical technologies in infant mortality reduction in Samara region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 25—29.

В условиях социально-экономического и демографического неблагополучия сохранение каждой спасенной жизни является важной задачей здравоохранения. Несмотря на достижения последних лет в области перинатологии, неонатологии, детской хирургии и педиатрии в целом, показатель младенческой смертности в России значительно выше, чем в большинстве стран Европы.

Снижение младенческой смертности является задачей тысячелетия, провозглашенной странами большой восьмерки (Саммит G8, Хантсвилл, Канада, 2010).

В соответствии с глобальной стратегией тысячелетия Российская Федерация (РФ) в 2012 г. осуществила переход на критерии Всемирной организации здравоохранения по регистрации детей с массой тела при рождении от 500 г и сроком гестации от 22 нед. Это привело к повышению младенческой смертности в 2012 г. как в Российской Федерации до 8,5‰, так и в Самарской области до 7,0‰.

Но уже в 2015 г. младенческая смертность в РФ снизилась до 6,5‰, в регионе — до 5,6‰ (табл. 1). При этом в городских округах Самарской области младенческая смертность снизилась до 5,0‰, в сельских районах — только до 7,6‰. Положительная динамика показателей младенческой

смертности обусловлена в том числе достижениями по выхаживанию глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении [1]. В 2014—2015 г. в регионе зарегистрированы более низкие по сравнению с российскими показатели ранней неонатальной (3,2 и 2,3‰) и неонатальной смертности (4,4 и 3,5‰), что свидетельствует об эффективности оказания медицинской помощи новорожденным детям (табл. 2).

Таблица 1

Показатели младенческой и перинатальной смертности в Самарской области за период 2012—2015 гг.

Показатель	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Младенческая смертность (на 1 000 родившихся живыми)	7,0	7,1	6,5	5,6
Ранняя неонатальная смертность (на 1 000 родившихся живыми)	2,8	3,5	3,2	2,3
Неонатальная смертность (на 1 000 родившихся живыми)	4,5	4,7	4,4	3,5
Постнеонатальная смертность (на 1 000 родившихся живыми)	2,5	2,4	2,1	2,1

Таблица 2

**Причины младенческой смертности  
в Самарской области в 2015 г.**

Причины смерти	На 10 000 родившихся живыми	%
Болезни перинатального периода	34,0	60,8
Врожденные аномалии развития	11,6	20,7
Инфекционные болезни	1,5	2,6
Болезни органов дыхания	1,2	2,2
Внешние причины	1,2	2,2
Прочие	6,4	11,5

На *рисунке* представлена многолетняя динамика младенческой смертности в Самарской области по сравнению с показателями в Приволжском федеральном округе (ПФО) и РФ.

Реализация в 2011—2012 гг. мероприятий региональной программы модернизации, направленных на развитие инфраструктуры службы родовспоможения и создание трехуровневой системы перинатальной помощи, позволила оптимизировать распределение потоков пациентов.

Областной перинатальный центр (III уровень) на функциональной основе работает на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (далее СОКБ им. В.Д. Середавина), в г. Тольятти межрайонный перинатальный центр III уровня функционирует на базе ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская клиническая больница № 5». Кроме того, в регионе имеется 4 межрайонных перинатальных центра II уровня, которые принимают женщин из группы среднего риска. Все перинатальные центры работают по принципу «на себя».

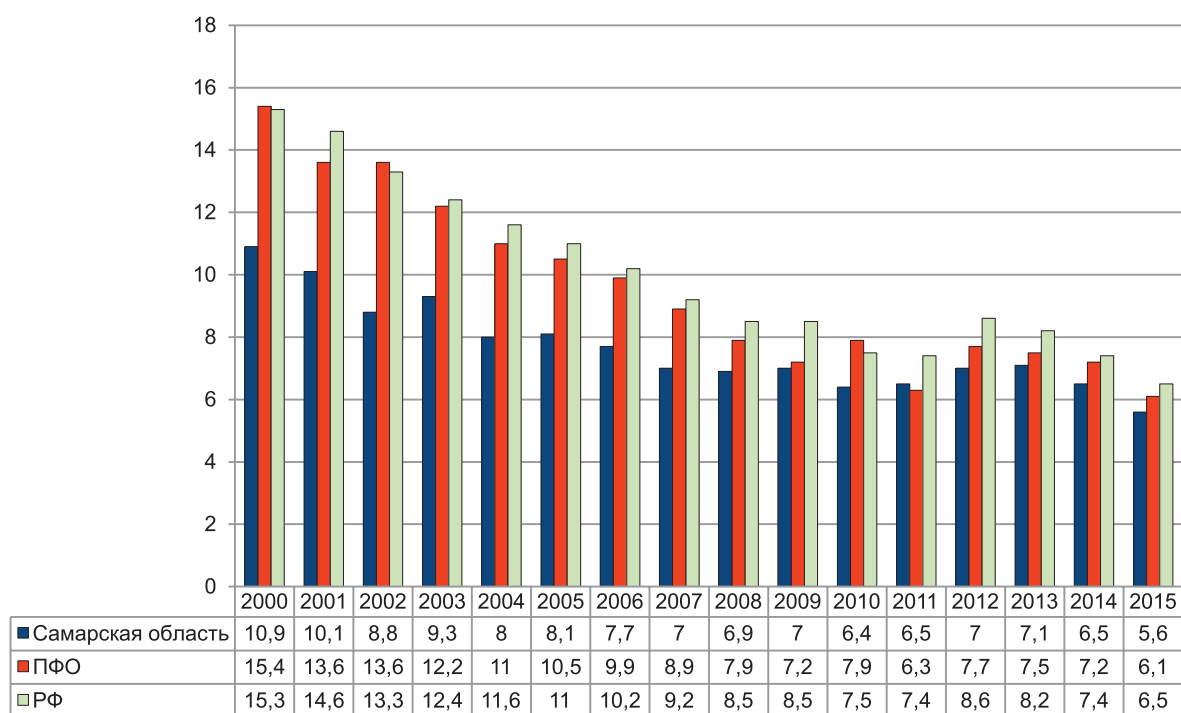
Маршрутизация пациентов направлена на снижение количества принимаемых преждевре-

менных родов в учреждениях I уровня и повышение в учреждениях III уровня, где созданы все условия для оказания высококвалифицированной специализированной медицинской помощи беременным, родильницам и новорожденным детям.

В рамках Государственной программы Самарской области «Развитие здравоохранения в Самарской области» на 2014—2018 гг. с целью повышения доступности перинатальной помощи на территории областного перинатального центра завершено строительство отдельно стоящего здания на 130 коек, что позволяет улучшить обеспеченность койками реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей до 3,0 на 1 000 новорожденных детей.

Внедрение в полном объеме порядка оказания медицинской помощи матерям и детям позволило повысить эффективность реанимационной помощи новорожденным детям благодаря использованию высокотехнологичных видов лечения [введение сурфактанта, профилактика ретинопатий недоношенных, проведение респираторной поддержки с использованием CPAP (Constant Positive Airway Pressure) и высокочастотных аппаратов искусственной вентиляции] [2, 3].

Для обеспечения должного качества и преемственности медицинской помощи, оптимального распределения потоков пациентов в области отработана трехуровневая схема маршрутизации: первичный уровень — межмуниципальный — региональный. Это позволяет концентрировать материальные и кадровые ресурсы в педиатрии, использовать в лечении детей современные медицинские технологии и единые стандарты, облегчает управляемость стационарной помощью



Динамика младенческой смертности в Самарской области за период 2000—2015 гг.

[4]. Система непрерывного профессионального образования неонатологов и врачей-педиатров включает совершенствование практических навыков в симуляционном центре Самарского государственного медицинского университета.

Особый акцент сделан на оснащение педиатрических отделений межмуниципальных медицинских центров. Однако вся специализированная помощь сосредоточена в областных учреждениях: ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», в городских детских больницах Самары и Тольятти.

Для дистанционного наблюдения за тяжелобольными детьми, их подготовки к транспортировке на этап оказания специализированной медицинской помощи на базе областного перинатального центра работает реанимационный консультативный центр. В 2015 г. педиатрические бригады реаниматологов сделали 742 выезда в лечебно-профилактические учреждения Самарской области, из них 463 — к новорожденным детям.

Существенное значение для снижения детской смертности от врожденных пороков развития имеют проводимый в регионе мониторинг врожденных пороков развития в популяции, систематический перинатальный аудит случаев рождения детей с аномалиями развития, обучение врачей по совершенствованию ультразвуковой диагностики плода. В ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» ежегодно выполняется не менее 300 операций детям с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, из них каждая вторая операция выполняется детям в возрасте до одного года, не менее 30 — в периоде новорожденности.

На базе многопрофильной детской больницы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 им. Н.Н. Ивановой» апробирована и внедрена «Программа поэтапного прогнозирования реализации внутриутробной инфекции у новорожденного» (патент № 2014662938 от 11.12.2014).

Прогнозирование реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) позволяет обеспечить раннюю диагностику ВУИ и проведение этиотропной антибактериальной терапии с дальнейшим контролем ее эффективности каждые 48 ч. При среднем и высоком риске неблагоприятного исхода ВУИ в комплекс лечения, наряду с выполнением протоколов антибактериальной терапии, применяется иммунотерапия. Применение разработанной нами модели прогнозирования и исходов ВУИ в работе многопрофильного детского стационара оказало влияние на снижение больницы летальности в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей с 1,4 до 1,0% в течение 2015 г., в структуре которой 85% приходится на внутриутробные и неонатальные инфекции.

В крупных детских поликлинических отделениях в соответствии с приказом МЗ РФ от 12.04.2012 № 366-н «О порядке оказания педиатрической помощи» открыты отделения для оказания неотложной помощи, что привело к снижению смертности на дому с 12,4 до 9,8%.

Министерство здравоохранения Самарской области осуществляет ежемесячный мониторинг за состоянием младенческой смертности с помощью автоматизированной информационной системы, проводит анализ причин и возрастной структуры младенческой смертности, места наступления смерти для принятия решений по управлению качеством медицинской помощи.

Для дальнейшего снижения смертности от управляемых причин (болезней органов дыхания, инфекционных заболеваний) необходимо эффективное взаимодействие педиатров и сотрудников службы семьи по работе с семьями, находящимися в трудной жизненной ситуации [2], поскольку 90% случаев младенческой смертности от управляемых причин связаны с поздним обращением за медицинской помощью. Данное направление деятельности учреждений здравоохранения Самарской области реализуется в соответствии с утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 01.06.2012 № 761 Национальной стратегией действий в интересах детей на 2012—2017 гг., а также утвержденной постановлением Правительства Самарской области от 14.11.2014 № 692 региональной стратегией.

**Выводы.** Внедряемые в Самарской области медико-организационные технологии при оказании медицинской помощи женщинам и детям привели к снижению младенческой смертности до 5,6‰ в 2015 г. Вместе с тем более высокие показатели смертности в сельских районах области и наличие смертности от управляемых причин (инфекционных болезней и болезней органов дыхания) свидетельствуют о необходимости совершенствования медико-организационных технологий, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи детям в сельских районах области.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А.А. Смертность детского населения в России (тенденции, причины и пути снижения) / А.А. Баранов. — М.: Изд-во Союза педиатров России, 2009. — 387 с.
2. Методы оценки и концепция сокращения предотвратимых потерь здоровья детского населения / Р.Н. Терлецкая [и др.]. — М.: ПедиатрЪ, 2013. — 89 с.

3. Суханова, Л.П. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска / Л.П. Суханова, М.С. Скляр // Социальные аспекты здоровья населения. — 2007. — № 4. — С.46.
4. Хабриев, Р.У. Оценка технологий здравоохранения / Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина, Н.Г. Правдюк. — М.: Медицинское информационное агентство, 2013. — 404 с.
2. Terleckaja RN et al. Metody ocenki i koncepcija sokrashhenija predotvratimyh poter' zdorov'ja detskogo naselenija [Methods of assessment and the concept of reduce avoidable losses of health of the child population]. Moskva: Pediatr# [Moscow: Pediatr]. 2013; 89 p.
3. Suhanova LP, Skljars MS. Detskaja i perinatal'naja smertnost' v Rossii: tendencii, struktura, faktory riska [Children and perinatal mortality in Russia: trends, structure, risk factors]. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Social aspects of public health]. 2007; 4: 46.
4. Habriev RU, Jagudina RI, Pravdjuk NG. Ocenka tehnologij zdavoohranenija [Health technology assessment]. Moskva: Medicinskoe informacionnoe agentstvo [Moscow: Medical Information Agency]. 2013; 404 p.

## REFERENCES

1. Baranov AA. Smertnost' detskogo naselenija v Rossii (tendencii, prichiny i puti snizhenija) [Child Mortality in Russia (trends, causes and ways to reduce)]. Moskva: Izdvo Sojuza pediatrov Rossii [Moscow: Publishing House of the Union of pediatricians of Russia]. 2009; 387 p.

© С.А. Осипов, И.Ю. Малышева, З.М. Берхеева, М.В. Трофимова, А.М. Гиниятова, К.Р. Сафина, 2016

УДК 613.62:63(470.41)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).29-34

## УСЛОВИЯ ТРУДА И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАБОТНИКОВ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

**ОСИПОВ СЕРГЕЙ АЛЬБЕРТОВИЧ**, канд. мед. наук, первый зам. министра здравоохранения Республики Татарстан, Россия, 420111, Казань, ул. Островского, 11/6, e-mail: minzdrav@tatar.ru

**МАЛЫШЕВА ИРИНА ЮРЬЕВНА**, начальник Управления лечебной и профилактической помощью Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Россия, 420111, Казань, ул. Островского, 11/6, e-mail: Irina.Malysheva@tatar.ru

**БЕРХЕЕВА ЗУХРА МИНДИЯРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры профилактической медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: kgmu\_profprat@mail.ru

**ТРОФИМОВА МАРИНА ВИКТОРОВНА**, зам. руководителя Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан), Россия, 420111, Казань, ул. Б. Красная, 30, e-mail: trofimova.mv@tatar.ru

**ГИНИЯТОВА АЛСУ МУХАММАТОВНА**, начальник отдела надзора по гигиене труда, радиационной гигиене и на транспорте Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан), Россия, 420111, Казань, ул. Б. Красная, 30, e-mail: rpn.trud@tatar.ru

**САФИНА КАДРИЯ РАВИЛОВНА**, зав. Республиканским центром профпатологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Россия, 420036, Казань, ул. Лечебная, 7, e-mail: kadriya-safina@mail.ru

**Реферат. Цель** — изучение динамики и структуры профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства в Республике Татарстан. **Материал и методы.** Исследование выполнено на основе данных регистра Республиканского центра профпатологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан). **Результаты и их обсуждение.** На 88% аграрных объектов республики условия труда остаются неблагоприятными и даже опасными для здоровья работающих. Уровни профессиональной заболеваемости у работников сельскохозяйственной отрасли регистрируются стабильно высокими, превышающими соответствующие федеральные показатели. Анализ профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства за последние 15 лет показал, что профессиональные заболевания диагностированы у 224 животноводов и 210 механизаторов. У животноводов регистрировались мышечно-тонический синдром шейного уровня — 130 чел. (58%), полинейропатия верхних конечностей — 121 чел. (54%), другие заболевания периферической нервной системы — 38 чел. (17%). У механизаторов диагностировались вибрационная болезнь — 161 чел. (76,7%), двусторонняя нейросенсорная тугоухость — 151 чел. (71,9%). **Заключение.** Отмечается стойкая тенденция увеличения числа больных с первично выявленными сочетанными профессиональными заболеваниями (два и более), указывающая на их позднюю диагностику, отсутствие периодических медицинских осмотров работников сельского хозяйства. Негативное влияние на этот процесс оказывает низкая социальная защищенность работников с начальными формами профессиональных заболеваний, для которых не предусмотрено профилактическое лечение из средств социального страхования.

**Ключевые слова:** профессиональная заболеваемость, агропромышленный комплекс.

**Для ссылки:** Условия труда и профессиональная заболеваемость работников сельского хозяйства Республики Татарстан / С.А. Осипов, И.Ю. Малышева, З.М. Берхеева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.29—34.

## WORKING CONDITIONS AND OCCUPATIONAL MORBIDITY IN AGRICULTURAL WORKERS OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN

**OSIPOV SERGEY A.**, C. Med. Sci., Deputy Minister of health of the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan, Ostrovsky str., 11/6, e-mail: minzdrav@tatar.ru

**MALYSHEVA IRINA YU.**, Head of the Administration of medical and preventive care of Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan, Ostrovsky str., 11/6, e-mail: Irina.Malysheva@tatar.ru

**BERKHEEVA ZUKHRA M.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of preventive medicine of Kazan State Medical University, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: kgmu\_profpat@mail.ru

**TROFIMOVA MARINA V.**, deputy head of the Administration of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being in the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan, B. Krasnaya str., 30, e-mail: trofimova.mv@tatar.ru

**GINIATOVA ALSU M.**, Head of the Department of supervision in occupational health, radiation hygiene and transport of the Administration of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being in the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan, B. Krasnaya str., 30, e-mail: rpn.trud@tatar.ru

**SAFINA KADRIYA R.**, Head of Republican Centre of occupational diseases of the Ministry of health in the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan, Lechebnaya str., 7, e-mail: kadriya-safina@mail.ru

**Abstract. Aim.** The study of the dynamics and structure of occupational diseases in agricultural workers in the Republic of Tatarstan. **Material and methods.** A study was based on the register data of Republican Center of Occupational Diseases and of the Office of epidemiology in Tatarstan. **Results and discussion.** Working conditions remain harsh and even dangerous to workers health in 88% of agrarian objects. Employees of the agricultural sector of the Republic demonstrate consistently high levels of professional incidence considerably exceeding the Federal indicator for the industry. Analysis of occupational morbidity over the past 15 years revealed that occupational diseases were diagnosed in 224 stockbreeders and in 210 tractor drivers. Stockbreeders are usually diagnosed with musculo-tonic neck syndrome — 58% (130 people), upper extremities polyneuropathy — 54% (121 persons) and with other diseases of peripheral nervous system — 17% (38 persons). Tractor drivers tend to suffer from vibration disease — 76,7% (161 persons), bilateral sensorineural hearing loss — 71,9% (151 persons). **Conclusion.** There is a steady upward trend in the number of patients with newly identified occupational diseases. The presence of 2 or more diagnosis indicates the late diagnostics and the absence of periodic medical examinations of agricultural workers. The negative role in this process is played by the lack of the legal base. It is associated with the low social security of employees with initial forms of occupational diseases, for which there is no preventive treatment from social insurance funds.

**Key words:** occupational health, agricultural complex.

**For reference:** Osipov SA, Malysheva IYu, Berheeva ZM, Trofimova MV, Giniatova AM, Safina KR. Working conditions and occupational morbidity in agricultural workers of the republic of Tatarstan. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 29—34.

**Введение.** Агропромышленный комплекс (АПК) включает взаимосвязанные отрасли хозяйства, участвующие в производстве, переработке сельскохозяйственной продукции и обеспечении населения продовольствием. Центральное звено АПК составляет сельское хозяйство, в котором можно выделить две основные отрасли: растениеводство (земледелие) и животноводство.

По данным Росстата, сельское население России составляло в 2003 г. 38,6 млн человек, в 2014 г. — 36,9 млн, численность занятых в отрасли сельского хозяйства, охоты и лесного хозяйства в 2003 г. — 6,5 млн человек, в 2014 г. — 4,8 млн.

В процессе трудовой деятельности работники сельского хозяйства подвергаются воздействию ряда опасных и вредных факторов производственной среды. Основными из них являются физические факторы (шум, локальная и общая вибрация, охлаждающий и нагревающий микроклимат), физические перегрузки и функциональное перенапряжение скелетно-мышечной системы, промышленные аэрозоли сложного состава, воздействие пестицидов и агрохимикатов, контакт с патогенными биологическими агентами. В зависимости от уровней воздействия вредных производственных факторов и продолжительности их воздействия у работников АПК могут развиваться профессиональные заболевания.

Учитывая комбинированное действие производственных факторов, условия труда в большинстве профессий аграрного сектора в соответствии

с Р 2.2.2006-05 можно отнести к вредным (классы 3.2–3.4), что согласно Р 2.2.1766-03 соответствует категориям высокого и очень высокого профессионального риска здоровью [1, 2, 3].

По суммарной нагрузке условия труда животноводов относятся к вредному классу 2-й степени, так как вызывают стойкие функциональные изменения в организме и приводят к развитию профессиональных заболеваний.

По биологическому фактору, в связи с возможностью наличия в рабочей зоне возбудителей особо опасных инфекций, условия труда могут быть опасными (класс 4). В настоящее время резко снизилась частота зооантропонозов.

Одной из ведущих профессиональных групп сельского работающего населения являются трактористы. Отечественное сельскохозяйственное машиностроение сократило объем производства тракторов в 10–12 раз, зерноуборочных сельскохозяйственных машин — в 14 раз. Обеспеченность села сельскохозяйственной техникой не превышает 75–80%. В основной своей массе — это техника старых образцов, эксплуатируемая более 10 лет, которая находится за пределами амортизационного срока и требует постоянного ремонта (степень износа достигает 75% и более).

Априорный профессиональный риск здоровью механизаторов обусловлен влиянием комплекса факторов в течение годового трудового цикла работ, формирующих вредные условия труда

4-й степени (класс 3.4), что согласно Руководству Р 2.2.1766-03 соответствует категории очень высокого риска [2].

На протяжении последних 10 лет сельское хозяйство стабильно занимает одно из первых ранговых мест по числу ежегодно выявляемых случаев профессиональных заболеваний, при выраженной неоднородности территорий России в отношении учетной профессиональной заболеваемости (ПЗ), что может быть связано как с местными особенностями сельскохозяйственного производства, условиями труда и медицинского обеспечения, социально-экономическими и экологическими факторами, так и несоответствием истинной ПЗ ее зарегистрированному уровню [1, 4, 5, 6].

За последние 5 лет совместными усилиями Минздрава России, Минтруда России и Роспотребнадзора реализован ряд мероприятий по развитию регулирования в области охраны здоровья работников, что, прежде всего, касается разработки и утверждения важных нормативных правовых актов.

В этой связи проблема профилактики и снижения уровня профессиональной заболеваемости приобретает особое значение, так как профессиональные болезни — причина не только высокой инвалидизации, но и одна из частых причин смертности трудоспособного населения во всем мире.

**Целью исследования** явилось изучение динамики и структуры ПЗ работников сельского хозяйства в Республике Татарстан (РТ) за 2005—2014 гг.

**Материал и методы.** Анализ ПЗ выполнен на основе данных регистра Республиканского центра профпатологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан.

**Результаты и их обсуждение.** По данным Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан в республике имеется 4878 объектов надзора, из них сельскохозяйственных объектов — 1360, что составляет 28%.

На 88% аграрных объектов республики условия труда остаются неблагоприятными и даже опасны-

ми для здоровья работающих. Условия труда на объектах сельского хозяйства остаются неудовлетворительными, удельный вес объектов 3-й группы санитарно-эпидемиологического благополучия составляет 22%.

По данным Татарстанстата, на протяжении последних лет отмечается рост удельного веса работников, занятых во вредных и опасных условиях труда. На начало 2013 г. он составлял 31% от общей численности работающего населения, в 2015 г. — 52,4%. Доля работающих женщин во вредных и опасных условиях труда составляет 39% от их общего числа (в 2014 г. — 23%).

При проведении анализа состояния заболеваемости неинфекционными и приоритетными заболеваниями в связи с вредным воздействием факторов среды обитания выявлено, что уровень первичной заболеваемости всего населения республики в 2015 г. составил 805,6 на 1000 населения, что на 4,4% ниже показателя 2014 г. (841,1 на 1000 населения).

В структуре первичной заболеваемости взрослого населения лидирующие позиции по классам заболеваний принадлежат болезням органов дыхания (28,2%), травмам, отравлениям и некоторым другим последствиям воздействия внешних причин (18,2%), болезням мочеполовой системы (7,7%), болезням кожи и подкожной клетчатки (6,9%), болезням системы кровообращения (6,6%).

Показатели ПЗ на протяжении последних 10 лет сохраняются в пределах 1,52 — 1,92 случая на 10 000 работающих в Российской Федерации (РФ) и 1,39 — 1,83 — в Республике Татарстан (РТ) (рис. 1).

Показатель ПЗ в Республике Татарстан в 2015 г. составил 1,8 случая на 10 000 работающих.

Ежегодно в республике во всех отраслях экономики регистрируется от 144 до 286 случаев профессиональных заболеваний. Среди работников сельскохозяйственной отрасли регистрируются стабильно высокие уровни ПЗ, значительно превышающие федеральные показатели по отрасли (рис. 2).

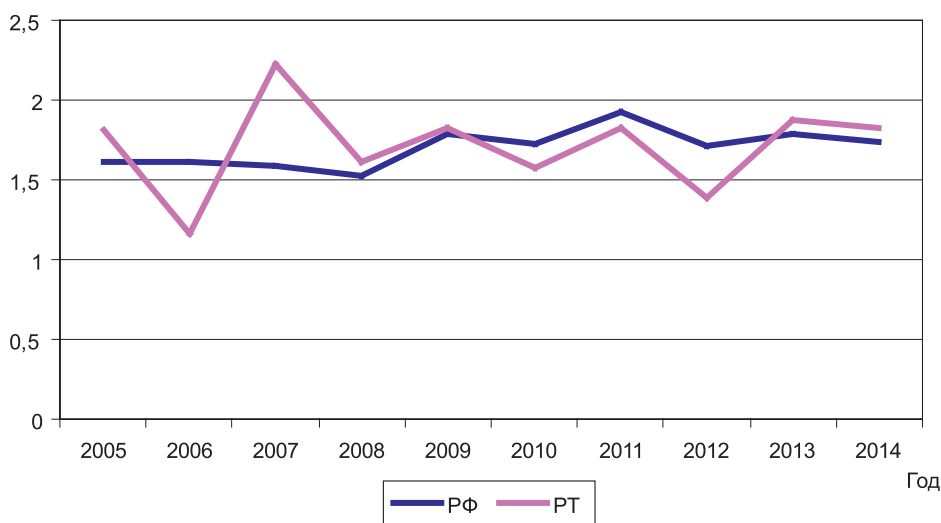


Рис. 1. Показатели профессиональной заболеваемости в РФ и РТ за 2005—2014 гг. (на 10 тыс. работающих)

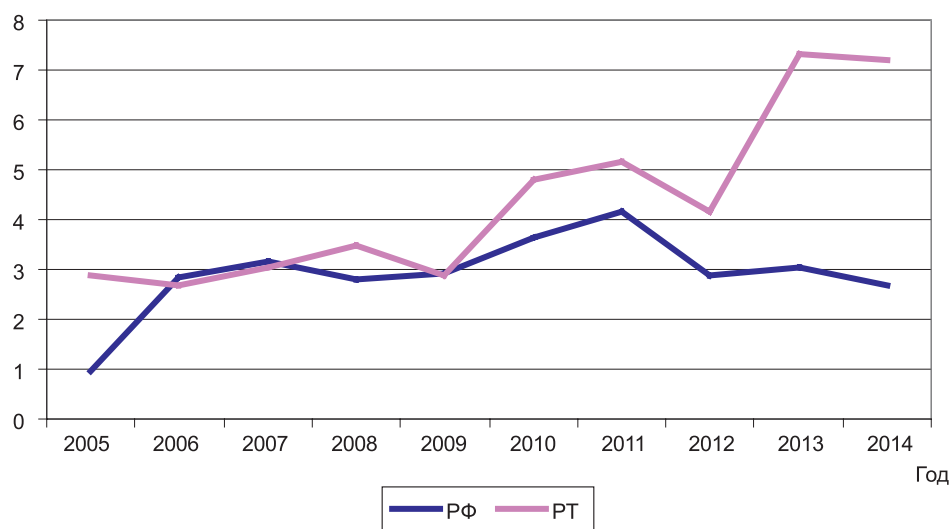


Рис. 2. Показатели профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства в РФ и РТ за 2005—2014 гг. (на 10 тыс. работающих)

За последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных, у которых одновременно были установлены 2 и более профессиональных заболевания (таблица). В 2014 г. такие случаи составили 28,0% (51 человек из 182) от всех установленных случаев профессиональных заболеваний, в 2013 г. — 24,5%, в 2012 г. — 19,3%, в 2011 г. — 19,2%, в 2010 г. — 15,3%.

В декабре 2000 г. было проведено совместное заседание коллегии Министерства здравоохранения Республики Татарстан (МЗ РТ) и Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора Республики Татарстан (ГК СЭН), на котором был заслушан вопрос о состоянии профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства. Республиканским центром профпатологии МЗ РТ организован прием годовых отчетов учреждений здравоохранения в муниципальных образованиях республики по оказанию первичной медико-санитарной помощи по профпатологии.

Анализ ПЗ работников сельского хозяйства за последние 15 лет показал, что профессиональные заболевания диагностированы у 224 животноводов и 210 механизаторов. Профессиональная патология не регистрировалась среди животноводов 20 сельских районов и трактористов 11 муниципальных образований.

Среди животноводов преобладали лица женского пола (в основном это были доярки, небольшое ко-

личество свинок и телятниц). Все механизаторы были мужчины.

Структура профессиональных заболеваний у животноводов была следующей: мышечно-тонический синдром шейного уровня — 58% (130 чел.), полинейропатия верхних конечностей — 54% (121 чел.), другие заболевания периферической нервной системы — 17% (38 чел.). У механизаторов диагностировались вибрационная болезнь — 76,7% (161 чел.), двусторонняя нейросенсорная тугоухость — 71,9% (151 чел.).

Наличие в штате центральных районных больниц (ЦРБ) постоянно работающих профпатологов позволило повысить выявляемость профессиональной патологии среди работников сельского хозяйства: если в 2010 г. на долю работников АПК приходилось только 11% от всех выявленных профзаболеваний, то в 2014 г. — более 20%. Вместе с тем более 90% случаев хронических профзаболеваний установлено при активном обращении самих работников за медицинской помощью. Эти данные свидетельствуют, что при отсутствии регулярно организованных работодателями регламентированных медицинских осмотров своих работников, врачи-профпатологи ЦРБ выявляют профессиональные заболевания при амбулаторных обращениях самих больных.

В ряде ЦРБ врачи-профпатологи отсутствуют, и, как следствие, за последние 5 лет в этих районах

#### Структура профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан за 2005—2014 гг. (в %)

Показатель	Год									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Удельный вес установленных профессиональных заболеваний с утратой трудоспособности	23	23,0	9,7	17,0	15,3	27,8	16,0	16,0	7,5	10,4
Удельный вес больных с 2 и более профессиональными заболеваниями	17,6	15,3	11,1	12,5	12,8	15,3	19,2	19,3	24,5	28
Удельный вес выявленных хронических профессиональных заболеваний при обращении	14,0	17,3	7,4	18,5	18,6	25,7	20,4	30,7	27,5	23,3



не выявлено ни одного случая подозрения на профессиональное заболевание.

При организации первичной медико-санитарной помощи населению основополагающими моментами являются наличие нормативной базы, обеспеченность кадрами и материально-техническое оснащение.

Порядок оказания медицинской помощи по профпатологии регламентирован приказом Министерства здравоохранения РФ от 13.11.2012 № 911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях». Приложение 4 данного приказа определяет порядок организации деятельности кабинета врача-профпатолога. Кабинет создается в виде структурного подразделения медицинской организации, имеющей лицензию на оказание медицинской помощи, включая работы и услуги по специальностям «экспертиза профессиональной пригодности» и «медицинские осмотры».

Для обеспечения приоритета сохранения жизни и здоровья работников сельскохозяйственной отрасли, в целях своевременного выявления профессиональных заболеваний на ранних стадиях и профилактики их развития необходимо особое внимание уделять качеству проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работающих на производствах с вредными и опасными условиями труда и оказанию профпатологической помощи.

Изучение причин изменения уровня ПЗ выявило, что среди прочих причин (социально-экономические условия, незаинтересованность работодателей в сохранении здоровья работников, изменение мотивации самих работников в зависимости от экономической ситуации в разные периоды, незаинтересованность работника в постановке диагноза профзаболевания из-за потери своего рабочего места и отсутствия гарантированной социально-трудовой реабилитации) значительное место занимает качество оказания профилактической медицинской помощи работникам.

Проведение медосмотров различными медицинскими организациями способствует потере ответственности без учета результатов профмедосмотров за предшествующие годы.

Анализ представленных заключительных актов показал, что в 2015 г. периодические медицинские осмотры (ПМО) прошли 3349 работников сельского хозяйства. Несмотря на оснащенность медицинских учреждений современной аппаратурой, недостаточный уровень квалификации медицинских кадров снижает качество проводимых осмотров, и заключения по итогам ПМО в большинстве случаев носят формальный характер без анализа их результатов.

В должном объеме не проводится профилактическое лечение работников, составляющих группу риска по развитию профессиональных заболеваний.

Руководители объектов сельского хозяйства в нарушение приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н не направляют стажирован-

ных работников 1 раз в 5 лет в центр профпатологии.

Медицинская помощь населению в Республике Татарстан оказывается в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утвержденными приказами Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) и в соответствии с утвержденными приказами МЗ РТ схемами маршрутизации пациентов по видам помощи. На 1 января 2016 г. в системе Министерства здравоохранения Республики Татарстан имелись 74 больничных учреждения, 7 диспансеров, 42 самостоятельные амбулаторно-поликлинические организации, 1768 фельдшерско-акушерских пунктов. С учетом принципа рациональной маршрутизации в республике сформирована трехуровневая система оказания медицинской помощи. Первый этап осуществляется на базе ЦРБ; второй этап представлен межмуниципальными центрами и городскими медицинскими учреждениями; третий этап представлен государственными республиканскими, в том числе специализированными, учреждениями здравоохранения.

В соответствии с федеральным порядком в республике с 2013 г. проводится диспансеризация определенных групп взрослого населения (за 2013—2015 гг. осмотрено более 1,5 млн человек). При проведении диспансеризации в сельской местности используются выездные формы работы, в том числе мобильные медицинские бригады.

**Заключение.** В процессе трудовой деятельности работники сельского хозяйства подвергаются воздействию ряда опасных и вредных факторов производственной среды.

В зависимости от уровней воздействия вредных производственных факторов и продолжительности их воздействия у работников могут развиваться профессиональные заболевания.

Важным механизмом сохранения и укрепления здоровья работающего населения являются обязательные предварительные (при поступлении на работу) и периодические (во время трудовой деятельности) медицинские осмотры работников, занятых во вредных и (или) опасных условиях труда. Основной задачей данных осмотров является раннее выявление профессиональных заболеваний.

Нерегулярность прохождения медосмотров работниками сельского хозяйства и неудовлетворительное качество проведения медосмотров на базе ЦРБ являются основными причинами увеличения числа больных с первично выявленными сочетанными профессиональными заболеваниями (два и более), что указывает на их позднюю диагностику. Определенное значение имеет территориальная удаленность центра профпатологии от мест проживания сельских жителей, требующая дополнительных расходов со стороны работника для уточнения связи заболевания с профессией.

Негативную роль в этом процессе играет низкая социальная защищенность работников с началь-

ными формами профессиональных заболеваний, для которых не предусмотрено профилактическое лечение из средств социального страхования.

Принятие управленческих решений в области охраны и укрепления здоровья работников сельского хозяйства должно базироваться на концепции управления профессиональным риском как системы мер по предупреждению неблагоприятных воздействий условий труда на здоровье работающих, что возможно лишь при формировании комплексной системы мониторинга и анализа характера условий труда основных профессиональных групп, состояния здоровья работников (профессиональной и общесоматической заболеваемости, распространенности хронической патологии, травматизма на рабочем месте, инвалидности и др.), качества медицинской помощи, а также регламентации совместной деятельности профпатологов с врачами общей лечебной сети, органами Роспотребнадзора, медико-социальной экспертизы, службами охраны труда, Фондом социального страхования, работодателями.

Системное решение данных проблем невозможно без совершенствования законодательного регулирования в сфере безопасности и гигиены труда, профилактики профессиональных заболеваний и травматизма на рабочих местах.

Необходимо внесение соответствующих поправок в трудовой кодекс, разработка новых законов, дополнительно защищающих права пациентов с профессиональными заболеваниями, ужесточение требований, обязывающих работодателей обеспечить прохождение работниками обязательных профилактических осмотров.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Структура профессиональной заболеваемости механизаторов сельского хозяйства / Г.А. Безрукова, М.Л. Шалашова, В.Ф. Спиринов, Т.А. Новикова // Профессия и здоровье: материалы XII Всерос. конгр. и V съезда профпатологов; г. Москва, 27—30 нояб. 2013 г. — М.: ООО Фирма «Реинфор», 2013. — С.103—105.
2. Заболевания периферической нервной системы, ассоциированные с условиями труда, в профессии тракторист-машинист сельскохозяйственного производства / Г.А. Безрукова, Т.А. Новикова, М.Л. Шалашова, С.С. Райкин // Медицина труда и промышленная экология. — 2015. — № 9. — С.32.
3. Планирование мероприятий по управлению профессиональными рисками здоровья работников сельскохозяйственного производства / Т.А. Новикова, Н.А. Михайлова, В.М. Таранова [и др.] // Профессия и здоровье: материалы XI Всерос. конгр.; Москва, 27—29 нояб. 2012 г. — М.: ФГБУ «НИИ МТ» РАМН, 2012. — С.341—343.

4. Результаты мониторинга функционального состояния организма механизаторов сельского хозяйства / В.Ф. Спиринов, Е.С. Буянов, А.В. Спиринов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2012. — № 5. — С.12—17.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2014 году: государственный доклад. — Казань: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. — С.143—149.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. — С.74—91.

## REFERENCES

1. Bezrukova GA, Shalashova ML, Spirin VF, Novikova TA. Struktura professional'noj zaboлеваemosti mehanizatorov sel'skogo hozjajstva [Structure of occupational diseases in agriculture mechanics]. Materialy XII Vserossijskogo kongressa «Professija i zdorov'e» i V s'ezda profpatologov, Moskva, 27—30 nojabrja 2013 [Materials of XII all-Russian Congress «Profession and health» and the V Congress of profpatologov]. 2013; 103—105.
2. Bezrukova GA, Novikova TA, Shalashova ML, Rajkin SS. Zabolevanija perifericheskoj nervnoj sistemy, associirovannye s uslovijami truda, v professii traktorist-mashinist sel'skhozjajstvennogo proizvodstva [Diseases of peripheral nervous system, associated with the working conditions in the profession, the tractor driver-Machinist of an agricultural production]. Medicina truda i promyshlennaja jekologija [Occupational medicine and industrial ecology]. 2015; 9: 32.
3. Novikova TA, Mihajlova NA, Taranova VM et al. Planirovanie meroprijatij po upravleniju professional'nymi riskami zdorov'ju rabotnikov sel'skhozjajstvennogo proizvodstva [Planning for the management of occupational risks to health workers in agricultural production]. Materialy XI Vserossijskogo kongressa «Professija i zdorov'e», Moskva, 27—29 nojabrja 2012 [Materials of the XI all-Russian Congress «Profession and health»]. 2012; 341—343.
4. Spirin VF, Bujanov ES, Spirin AV et al. Rezul'taty monitoringa funkcional'nogo sostojanija organizma mehanizatorov sel'skogo hozjajstva [The results of monitoring the functional State of the body mechanics of the rural households]. Medicina truda i promyshlennaja jekologija [Occupational medicine and industrial ecology]. 2012; 5: 12—17.
5. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Respublike Tatarstan v 2014 godu: Gosudarstvennyj doklad [On the status of sanitary-epidemiological welfare of the population in the Republic of Tatarstan in the year 2014: State report]. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka [Department of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being]. 2015; 143—149.
6. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2014 godu: Gosudarstvennyj doklad [On the status of sanitary-epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in the year 2014: State report]. Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka [Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being]. 2015; 74—91.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ СПИРОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

**ПОХАЗНИКОВА МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, тел. 8-905-212-20-24, e-mail: pokmar@mail.ru

**ЛЕБЕДЕВ АНАТОЛИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: lebedev\_ak@mail.ru

**АНДРЕЕВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51, e-mail: klmn.69@mail.ru

**ОВАКИМЯН КАРИНА ВИКТОРОВНА**, ассистент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: ursa-alba@yandex.ru

**ТУР ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА**, аспирант кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: tur.e.y@yandex.ru

**МОИСЕЕВА ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: dr-moiseeva@yandex.ru

**КУЗНЕЦОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, тел. 8-921-935-70-34, e-mail: oukuznetsova@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** — оценить распространенность хронической обструктивной болезни легких на основании данных спирометрии, ее связь с социодемографическими характеристиками, хроническими респираторными симптомами и факторами риска среди жителей Санкт-Петербурга. **Материал и методы.** Работа выполнена в рамках эпидемиологического исследования RESPECT, проведенного в 2012—2013 гг. В статье представлен анализ данных, полученных при изучении выборки населения Санкт-Петербурга. Дизайн: одномоментное поперечное исследование случайной выборки жителей в возрасте от 35 до 70 лет, прикрепленных к отделениям общей практики 10 поликлиник Санкт-Петербурга. ХОБЛ диагностировали при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких) менее 0,7 после ингаляции бронхолитика. **Результаты и их обсуждение.** В анализ были включены данные 1446 респондентов, заполнивших опросник для выявления респираторных симптомов и согласившихся на выполнение спирометрии с бронхолитическим тестом. Обструктивные нарушения вентилиации на основании критериев GOLD были выявлены у 7,6% (95% ДИ 6,3—9,1) респондентов. Распространенность среди мужчин была значительно выше, чем среди женщин: 15,7% мужчин (95% ДИ 12,4—19,5) и 4,1% женщин (95% ДИ 2,9—5,5). Доля лиц с обструкцией среди курильщиков составила 14,4% (95% ДИ 11,3—17,9). Лица с обструктивными нарушениями достоверно чаще интенсивно курили, подвергались ингаляционному воздействию профессиональных вредностей, чем лица без нарушений. Установлено, что предикторами наличия обструктивных нарушений являются возраст (ОШ — 1,07; 95% ДИ 1,04—1,10), мужской пол (ОШ — 3,14; 95% ДИ 2,04—4,85) и курение (ОШ — 2,94; 95% ДИ 1,77—4,86). **Заключение.** Установлена распространенность ХОБЛ по данным спирометрии, ее связь с социодемографическими характеристиками, хроническими респираторными симптомами и факторами риска.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, эпидемиологическое исследование, спирометрия, обструктивные нарушения вентилиации, распространенность.

**Для ссылки:** Распространенность хронической обструктивной болезни легких по данным спирометрического исследования среди жителей Санкт-Петербурга / М.А. Похазникова, А.К. Лебедев, Е.А. Андреева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.35—40.

## PREVALENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ACCORDING TO SPIROMETRY IN CITIZENS OF SAINT PETERSBURG

**POKHAZNIKOVA MARINA A.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, tel. 8-905-212-20-24, e-mail: pokmar@mail.ru

**LEBEDEV ANATOLIY K.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, e-mail: lebedev\_ak@mail.ru

**ANDREEVA ELENA A.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of family medicine of Northern State Medical University, Russia, 163000, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51, e-mail: klmn.69@mail.ru

**OVAKIMYAN KARINA V.**, assistant of professor of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, e-mail: ursa-alba@yandex.ru

**TUR EKATERINA YU.**, postgraduate student of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, e-mail: tur.e.y@yandex.ru

**MOISEEVA IRINA E.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, e-mail: dr-moiseeva@yandex.ru

**KUZNETSOVA OLGA YU.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of family medicine of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, tel. 8-921-935-70-34, e-mail: oukuznetsova@mail.ru

**Abstract. Aim** of the study is to assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on socio-demographic characteristics according to the GOLD criteria and to identify risk factor of airflow obstruction (AO) among the residents of St. Petersburg. **Material and methods.** The research was conducted in 2012—2013 as a part of RESPECT study done in St. Petersburg and Arkhangelsk. The RESPECT is a cross-sectional population based study. This article represents data analysis of St. Petersburg participants aged 35—70 years from 10 primary health care centers. COPD was defined as FEV<sub>1</sub>/FVC <0,7 (fixed cut-off) after bronchodilator (BD) administration. **Results and discussion.** 1446 respondents who filled all questionnaires and demonstrated satisfactory criteria on spirometry were assessed. The overall prevalence of AO after BD test was 7,6%; 15,7% among men and 4,1% among women (95% CI: 6,3—9,1, 12,4—19,5 and 2,9—5,5 respectively). 14,4% (95% CI: 11,3—17,9) smokers had post-BD AO. Participants with AO were more intense smokers and were more frequently exposed to dust and gas/fumes in comparison to those without AO. Age, male gender and smoking were the predictors for AO (OR — 1,7; 95% CI: 1,04—1,10; OR — 3,14; 95% CI: 2,04—4,85 and OR — 2,94; 95% CI: 1,77—4,86 respectively). **Conclusion.** The prevalence of COPD in St. Petersburg residents was higher in men and current smokers. The risk factors of AO are the age, male gender and smoking. Participants with AO were more frequently exposed to occupational hazards.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, epidemiological study, spirometry, obstructive ventilation disorders, prevalence.

**For reference:** Pokhaznikova MA, Lebedev AK, Andreeva EA, Ovakimyan KV, Tur EYu, Moiseeva IE, Kuznetsova OYu. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to spirometry in citizens of Saint Petersburg. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 35—40.

**Введение.** Диагноз хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяется на основании оценки факторов риска, клинических симптомов и выявления стойкого ограничения скорости воздушного потока при спирометрическом исследовании [1, 2]. Несмотря на то что в последние годы произошли большие перемены в стандартизации диагностики ХОБЛ, среди экспертов не прекращаются дискуссии о трактовке клинических показателей при оценке тяжести заболевания и проблемах, возникающих при интерпретации данных спирометрии [3]. Общепринято считать, что о наличии обструктивных нарушений вентиляции при ХОБЛ свидетельствует снижение значения показателя ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких) менее 0,7 после ингаляции бронхолитика [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХОБЛ составляет от 4,2 до 21,8% [4, 5, 6]. Вариабельность результатов связана с неоднородной распространенностью факторов риска, возрастными, половыми и этническими особенностями изучаемых популяций, а также с различным дизайном исследований. Как показало исследование РОСЭПИД, проведенное в трех городах России (Якутск, Челябинск и Вологда), существуют региональные особенности распространенности хронических респираторных заболеваний [7]. В связи с этим актуально изучение распространенности ХОБЛ и факторов риска ее возникновения в различных регионах.

**Цель исследования** — оценить распространенность хронической обструктивной болезни легких на основании данных спирометрии, ее связь с социодемографическими характеристиками, хроническими респираторными симптомами и факторами риска среди жителей Санкт-Петербурга.

**Материал и методы.** Данное исследование является составной частью международного исследования RESPECT (RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related aetiology), дизайн которого описан ранее [8, 9]. Было выполнено одномоментное поперечное исследование случайной выборки жителей в возрасте от 35 до 70 лет, прикрепленных к отделениям общей практики 10 поликлиник Санкт-Петербурга. Выборка

осуществлялась из базы данных Территориального фонда ОМС. С использованием генератора случайных чисел были отобраны 3 500 человек. Из 3 500 человек проживали по обозначенным адресам и были доступны для контакта 2 929 человек. Из них согласились участвовать в исследовании 2 121 человек (отклик 72,7%). В анализ были включены данные 1 446 респондентов, заполнивших опросник для выявления респираторных симптомов и согласившихся на выполнение спирометрии с бронхолитическим тестом. ХОБЛ диагностировали на основании критериев GOLD при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 0,7 после ингаляции бронхолитика. Вопросы анкеты касались социодемографических данных (пол, возраст, семейное положение, образование, профессия и уровень дохода), а также факторов риска ХОБЛ (курение, профессиональные вредности, наличие хронических респираторных симптомов). Для выявления респираторных симптомов использовали опросник P.O. Bridevaux et al. [10]. Хроническими респираторными симптомами считали привычный кашель или выделение мокроты по утрам в течение дня или ночью большинство дней не менее 3 мес в году. Признаком хронической одышки считали наличие у пациента хотя бы одного из следующих вариантов: появление одышки при подъеме на небольшую возвышенность, более раннее появление одышки при ходьбе по ровной местности по сравнению с людьми такого же возраста, вынужденная остановка из-за одышки при ходьбе в привычном темпе по ровной местности. Спирометрию проводили и оценивали в соответствии с критериями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (АТО/ЕРО). Бронхолитический тест проводили с использованием 400 мкг сальбутамола или 160 мкг ипратропия бромидом. По статусу курения были выделены группы: никогда не курившие, курильщики и бывшие курильщики (не курящие 6 мес и более). Интенсивность курения (индекс курения — ИК) определяли по индексу курения, рассчитанному по формуле:

$$\frac{\text{количество сигарет, выкуриваемых в день}}{20 \times \text{число лет курения}}$$

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс,

США). Доверительные интервалы количественных переменных оценивали с помощью t-критерия. Расчет доверительного интервала долей проводили по Клопперу — Пирсону. Бивариантный и мультивариантный анализы были использованы для оценки связи одних переменных с другими. Достоверность различий категориальных переменных оценивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Проверку нулевой гипотезы равенства распределений количественных переменных проводили по U-критерию Манна — Уитни для независимых выборок. Для оценки отношения шансов (ОШ) использовали статистику Мантеля — Хенцеля. Достоверными признавали различия при вероятности ошибки первого типа, не превышающей 5% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Среди обследованных пациентов преобладали женщины — 1007 чел. из 1 446 (69,6%). Средний возраст участников составил (55,2±9,0) года.

После ингаляции бронхолитика снижение показателя ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 0,7 выявлено у 7,6% респондентов (у 110 чел. из 1 446; 95% ДИ 6,3—9,1%). В России имеются немногочисленные эпидемиологические исследования с сопоставимым дизайном. Полученные данные соответствуют результатам популяционного исследования случайной выборки жителей г. Новосибирска в возрасте 45—69 лет (6 875 чел.), проведенного в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) в 2002—2005 гг., по данным которого распространенность ХОБЛ составила 8,26% [11]. Согласно международным исследованиям BOLD и PLATINO, выявлены значительные колебания распространенности ХОБЛ между странами [4, 5]. В исследовании PLATINO

была выявлена распространенность ХОБЛ I стадии и выше от 7,8 до 19,7%, BOLD — от 4,2 до 15,5%. В среднем распространенность II степени тяжести ХОБЛ и выше в мире составила 10,1% [5].

Распространенность обструктивных нарушений у мужчин была выше, чем у женщин: 15,7% мужчин (у 69 чел. из 439; 95% ДИ 12,4—19,5) и 4,1% женщин (у 41 чел. из 1 007; 95% ДИ 2,9—5,5), что соответствовало международным данным. Распространенность ХОБЛ в большинстве стран значительно выше среди мужчин, чем среди женщин (от 15,3 до 28,7% и от 7,6 до 25,7% соответственно), что связано с различным уровнем курения.

Как видно из *табл. 1*, средний возраст пациентов с обструктивными нарушениями был достоверно выше, чем у пациентов без обструкции, среди них преобладали мужчины (62,7%; 95% ДИ 53,0—71,8). Различий в семейном положении, образовании и уровне дохода в зависимости от обструкции отмечено не было.

Была проанализирована зависимость между статусом курения и наличием обструкции (*табл. 2*). Среди лиц с отношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 0,7 подавляющее большинство были курильщиками или бывшими курильщиками (87 чел. из 110, 79,1%; 95% ДИ 70,3—86,3).

Среди курильщиков доля лиц с обструкцией дыхательных путей составила 14,4% (67 чел. из 466; 95% ДИ 11,3—17,9). По данным международных исследований этот показатель сильно варьирует, составляя от 15 до 50% [12].

Выявлена зависимость между наличием обструкции дыхательных путей и интенсивностью курения среди курильщиков и бывших курильщиков (*табл. 3*). Лица с обструкцией начинали курить в

Таблица 1

Социодемографическая характеристика участников исследования в зависимости от наличия обструктивных нарушений вентиляции

Параметр	Все участники, <i>n</i> = 1446	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после бронхолитика		<i>p</i>
		< 0,7, <i>n</i> = 110	≥ 0,7, <i>n</i> = 1336	
Возраст, <i>M</i> ± <i>SD</i>	55,2 ± 9,0	59,2±7,0	54,8±9,1	<0,001 <sup>a</sup>
ИМТ, <i>кг/м</i> <sup>2</sup>	28,1±5,4	27,2±5,3	28,1±5,4	0,08
Мужчины, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	439 (30,4; 28,0—32,8)	69 (62,7; 53,0—71,8)	370 (27,7; 25,3—30,2)	<0,001 <sup>b</sup>
Состоит в браке, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	954 (66,0; 63,5—68,4)	75 (68,2; 58,6—76,7)	879 (65,8; 63,2—68,3)	0,68
Высшее образование, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	516 (35,7; 33,2—38,2)	37 (33,6; 24,9—43,3)	479 (35,9; 33,3—38,5)	0,68
Место работы*				
Рабочий, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	749 (51,8; 49,2—54,4)	66 (60,0; 50,2—69,2)	683 (51,1; 48,4—53,8)	0,08
Доход**				
Низкий, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	644 (44,5; 42,0—47,1)	58 (52,7; 43,0—62,3)	586 (43,9; 41,2—46,6)	0,23
Средний, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	741 (51,2; 48,6—53,9)	46 (41,8; 32,5—51,6)	695 (52,0; 49,3—54,7)	
Высокий, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	61 (4,2; 3,2—5,4)	6 (5,5; 2,0—11,5)	55 (4,1; 3,1—5,3)	

*Примечание.* \*Место работы: рабочий — квалифицированный/неквалифицированный;

\*\*доход: низкий — не хватает на питание/хватает только на еду/одежду; средний — хватает, чтобы купить телевизор/холодильник, но не квартиру/машину; высокий — хватает, чтобы купить машину/квартиру;

*a* — T-критерий для независимых выборок; *b* — критерий  $\chi^2$  Пирсона, *n* — число респондентов, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

## Зависимость между статусом курения участников исследования и наличием обструктивных нарушений

Статус курения	Все участники, <i>n</i> = 1446	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после бронхолитика		<i>p</i> <sup>a</sup>
		< 0,7, <i>n</i> = 110	≥ 0,7, <i>n</i> = 1 336	
Никогда не курили, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	718 (49,7; 47,0—52,3)	23 (20,9; 13,7—29,7)	695 (52,0; 49,3—54,7)	< 0,001
Курильщики, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	466 (32,2; 29,8—34,7)	67 (60,9; 51,1—70,1)	399 (29,9; 27,4—32,4)	
Бывшие курильщики <i>n</i> (%; 95% ДИ)	262 (18,1; 16,2—20,2)	20 (18,2; 11,5—26,7)	242 (18,1; 16,1—20,3)	

Примечание: *n* — число респондентов, ДИ — доверительный интервал, *a* — критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Таблица 3

## Статус курения участников исследования в зависимости от наличия обструктивных нарушений

Параметр	Курильщики и бывшие курильщики, <i>n</i> = 718	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после бронхолитика		<i>p</i> <sup>a</sup>
		< 0,7, <i>n</i> = 87	≥ 0,7, <i>n</i> = 631	
Средний возраст начала курения курящих и бывших курильщиков, годы ( <i>M</i> ± <i>SD</i> )	21,7±8,6	19,4±6,3	22,0±8,8	0,009 <sup>a</sup>
≤10 пачка/лет, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	263 (36,6; 33,1—40,3)	17 (19,5; 11,8—29,4)	246 (39,0; 35,2—42,9)	<0,001 <sup>b</sup>
11—20 пачка/лет, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	145 (20,2; 17,3—23,3)	12 (13,8; 7,3—22,9)	133 (21,1; 18,0—24,5)	
> 20 пачка/лет, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	310 (42,2; 39,5—46,9)	58 (66,7; 55,7—76,4)	252 (39,9; 36,1—43,9)	

Примечание: *n* — число респондентов, ДИ — доверительный интервал, *a* — Т-критерий для независимых выборок, *b* — критерий  $\chi^2$  Пирсона.

среднем раньше и большинство из них (66,7%) имели индекс курения более 20 пачка/лет (*p*<0,001).

Лица с обструктивными нарушениями подвергались ингаляционному воздействию пыли и газов и/или химических паров/дымов на рабочем месте достоверно чаще (табл. 4). Так, 38,2% лиц с об-

струкцией работали в условиях запыленности более 1 года, а 25,5% работали более 10 лет в условиях загазованности.

Данные табл. 5 отражают связь между наличием хронических респираторных симптомов и обструкцией дыхательных путей. У лиц с об-

Таблица 4

## Ингаляционное воздействие профессиональных вредностей

Параметр	Все участники, <i>n</i> = 1 446	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после бронхолитика		<i>p</i> <sup>a</sup> , ОШ (95% ДИ)
		< 0,7, <i>n</i> = 110	≥ 0,7, <i>n</i> = 1 336	
Воздействие пыли на производстве более 1 года, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	396 (27,4; 25,1—29,8)	42 (38,2; 29,1—47,9)	354 (26,5; 24,1—29,0)	0,01, ОШ — 1,71 (1,14—2,56)
Воздействие газов и/или химических паров/дымов ≥ 10 лет, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	205 (14,2; 12,4—16,1)	28 (25,5; 17,6—34,6)	177 (13,2; 11,5—15,2)	< 0,001, ОШ — 2,24 (1,42—3,53)

Примечание: *n* — число респондентов, ДИ — доверительный интервал, *a* — Т-критерий  $\chi^2$  Пирсона, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

## Распространенность хронических респираторных симптомов в зависимости от наличия обструктивных нарушений

Симптомы	Все участники, <i>n</i> = 1446	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после бронхолитика		<i>p</i> <sup>a</sup> (ОШ; 95% ДИ)
		< 0,7, <i>n</i> = 110	≥ 0,7, <i>n</i> = 1 336	
Наличие хотя бы одного из трех симптомов, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	683 (47,2; 44,6—49,8)	79 (71,8; 62,4—80,0)	604 (45,2; 42,5—47,9)	< 0,001 (3,09; 2,01—4,74)
Кашель, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	287 (19,8; 17,8—22,0)	42 (38,2; 29,1—47,9)	245 (18,3; 16,3—20,5)	< 0,001 (2,75; 1,83—4,14)
Мокрота, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	204 (14,1; 12,4—16,0)	37 (33,6; 24,9—43,3)	167 (12,5; 10,8—14,4)	< 0,001 (3,55; 2,31—5,44)
Одышка, <i>n</i> (%; 95% ДИ)	563 (38,9; 36,4—41,5)	60 (54,5; 44,8—64,1)	503 (37,6; 35,0—40,3)	< 0,001 (1,99; 1,34—2,94)

Примечание: *n* — число респондентов, ДИ — доверительный интервал, *a* — Т-критерий для независимых выборок, ОШ — отношение шансов.

структивными нарушениями был шанс иметь хотя бы один респираторный симптом в 3 раза чаще, чем у лиц без нарушений. Хронические кашель, выделение мокроты и одышка также достоверно чаще встречались у лиц с обструкцией (38,2; 33,6; 54,5% соответственно), чем у лиц с нормальным значением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

С помощью логистической регрессии выявлено, что достоверными предикторами наличия обструктивных нарушений являются возраст (ОШ — 1,07; 95% ДИ 1,04—1,10%), мужской пол (ОШ — 3,14; 95% ДИ 2,04—4,85) и курение (ОШ — 2,94; 95% ДИ 1,77—4,86).

#### Выводы:

1. Распространенность ХОБЛ, выявленной на основании спирометрических критериев GOLD (пост-бронхолитический ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 0,7), среди жителей Санкт-Петербурга в возрасте 35—70 лет составила 7,6% (95% ДИ 6,3—9,1). Распространенность среди мужчин была значительно выше, чем среди женщин: 15,7 и у 4,1% соответственно. Среди курильщиков доля лиц с фиксированной обструкцией была достоверно выше — 14,4% (95% ДИ 11,3—17,9).

2. Лица с обструкцией дыхательных путей достоверно чаще интенсивно курили (более 20 пачка/лет), подвергались ингаляционному воздействию пыли и газов и/или химических паров/дымов на рабочем месте, чем лица с нормальной функцией дыхания ( $p < 0,001$ ).

3. Хронические респираторные симптомы (хронический кашель, выделение мокроты и одышка) достоверно чаще встречались у лиц с обструкцией (ОШ — 2,75; 95% ДИ 1,83—4,14; ОШ — 3,55; 95% ДИ 2,31—5,44; ОШ — 1,99; 95% ДИ 1,34—2,94 соответственно), чем у лиц с нормальным значением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

4. Достоверными предикторами наличия обструктивных нарушений являются возраст (ОШ — 1,07; 95% ДИ 1,04—1,10), мужской пол (ОШ — 3,14; 95% ДИ 2,04—4,85) и курение (ОШ — 2,94; 95% ДИ 1,77—4,86).

**Прозрачность исследования.** Данное исследование выполнено в рамках проекта РЕСПЕКТ, осуществляемого при поддержке La Fondation Louvain (Бельгия) и гранта Astra Zeneca International. Грантовая поддержка заключалась в предоставлении средств на закупку оборудования для проведения исследования. В определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения о публикации результатов спонсоры не участвовали. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Update 2016. — URL: <http://www.goldcopd.org> (ссылка активна на 22.06.2016).

2. Чучалин, А.Г. Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. — 2014. — № 3. — С.15—36.
3. Визель, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены как повод для обсуждения / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 1. — С.62—69.
4. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study / A.M. Menezes, R. Perez-Padilla, J.R. Jardim [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 366, № 9500. — P.1875—1881.
5. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study / A.S. Buist, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol.370. — P.741—750.
6. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltaev, N.S. Antonov [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2014. — №9. — P.963—974.
7. Гамбарян, М.Г. Изучение эпидемиологических особенностей хронических респираторных заболеваний в зависимости от региона проживания в России / М.Г. Гамбарян, А.М. Калинин, С.А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. — 2015. — №1. — С.14—20.
8. The RESPECT study: REsearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol / E. Andreeva, M. Pokhaznikova, A. Lebedev [et al.] // BMC Public Health. — 2015 (doi:10.1186/s12889-015-2161-z).
9. The prevalence of airflow limitation in North-West Russia according to different cut-off values / E. Andreeva, M. Pokhaznikova, A. Lebedev [et al.] // Respiration. — 2016. — Vol.91. — P.43—55.
10. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never smokers in Switzerland / P.O. Bridevaux, N.M. Probst-Hensch, C. Schindler [et al.] // European Respiratory Journal. — 2010. — Vol. 36. — P.1259—1269.
11. Распространенность бронхообструктивного синдрома в открытой популяции г. Новосибирска / Н.А.Ковалькова, Н.И. Логвиненко, М.И. Воевода, С.К. Малютина // Якутский медицинский журнал. — 2013. — №4. — С.22—24.
12. Not 15 but 50% of smokers developed COPD?: Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies / B. Lundbäck, A. Lindberg, M. Lindström [et al.] // Respir. Med. — 2003. — Vol. 97. — P.115—122.

#### REFERENCES

1. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Available at: <http://www.goldcopd.org>. (last updated 2016; last accessed 27.06.2016)
2. Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR et al. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo: Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoi obstruktivnoj bolezni legkih [Russian Respiratory Society: Federal clinical guidelines on diagnostic and treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2014; 3: 15—36.
3. Vizel' AA, Vizel' IYu, Amirov NB. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih (HOBL). Peremeny kak povod dlya obsuzhdeniya [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Changes as a cause for discussion]. Vestnik sovremennoj klinicheskoi mediciny [The Bulletin

- of Contemporary Clinical Medicine]. 2015; 1 (8): 62—69.
4. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005; 9500 (366): 1875—1881.
  5. Buist SA, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370: 741—750.
  6. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963—974.
  7. Gambaryan MG, Kalinin AM, SHal'nova SA, Smirnova MI, Deev AD. Izuchenie ehpidemiologicheskikh osobennostej hronicheskikh respiratornyh zaboolevanij v zavisimosti ot regiona prozhivaniya v Rossii [The study of the epidemiological features of chronic respiratory diseases, depending on the region of residence in Russia]. *Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]*. 2015; 1: 14—20.
  8. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kozlov A, Kuznetsova O, Degryse J-M. The RESPECT study: RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol. *BMC Public Health*. 2015; doi:10.1186/s12889-015-2161-z.
  9. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kozlov A, Kuznetsova O, Degryse J-M. The prevalence of airflow limitation in North-West Russia according to different cut-off values. *Respiration*. 2016; 91: 43—55.
  10. Bridevaux PO, Probst-Hensch NM, Schindler C, Curjuric I, Felber Dierich D et al. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never smokers in Switzerland. *European Respiratory Journal*. 2010; 36: 1259—1269.
  11. Koval'kova NA, Logvinenko NI, Voevoda MI, Malyutina SK. Rasprostranennost' bronhoobstruktivnogo sindroma v otkrytoj populyacii goroda Novosibirsk [The prevalence of bronchial obstruction syndrome in the open population of Novosibirsk]. *Yakutskij medicinskij zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2013; 4: 22—24.
  12. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M et al. Not 15 but 50% of smokers developed COPD?: Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med*. 2003; 97: 115—122.

© М.К. Умарова, Е.Н. Басаргина, А.В. Шулаев, Д.И. Марапов, 2016

УДК 616.127-053.2-036.88-037

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).40-48

## ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ ДИЛАТАЦИОННОМ ФЕНОТИПЕ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА У ДЕТЕЙ (результаты исследования)

**УМАРОВА МАЛИКА КУБАТОВНА**, аспирант кардиологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1, тел. +7(499)134-04-90, e-mail: u.malika@gmail.com

**БАСАРГИНА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА**, докт. мед. наук, профессор, руководитель кардиологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1, тел. +7(499)134-04-90, e-mail: basargina@nczd.ru

**ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, проректор по клинической работе ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(843)299-42-34, e-mail: shulaev8@gmail.com

**МАРАПОВ ДАМИР ИЛЬДАРОВИЧ**, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(987)288-00-20, e-mail: damirov@list.ru

**Реферат. Цель исследования** — установить предикторы летального исхода при некомпактном миокарде левого желудочка с дилатационным фенотипом. **Материал и методы.** Обследованы 48 детей с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда, в возрасте от 2 мес до 17 лет 7 мес, из них 20 (41,7%) девочек. Использован клиничко-анамнестический подход, данные эхокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы. **Результаты и их обсуждение.** Согласно полученной модели, риск летального исхода при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда увеличивается на 1,9% при увеличении возраста дебюта заболевания на 1 мес. Неизолированная форма сопровождается большим риском летального исхода — на 302,5% по сравнению с изолированной. При анализе данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы получены два кластера, второй из которых характеризовался большей частотой желудочковых нарушений ритма. Принадлежность ко второму кластеру увеличивала риск летального исхода на 143,6%. Наличие тромбоза в анамнезе пациента увеличивало риск смерти на 173,3%. При построении регрессионной модели следующие факторы были исключены как незначимые: пол пациента, характер обнаружения болезни (случайное/на основании признаков сердечной недостаточности), возраст на момент первой госпитализации в нашу клинику, максимальное соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, количество некомпактных сегментов миокарда, эхокардиографические параметры сердца. **Заключение.** Выявлены факторы, влияющие на вероятность летального исхода при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда у детей: 1) возраст на момент дебюта заболевания; 2) наличие сочетанных врожденных пороков сердца; 3) наличие желудочковых нарушений ритма сердца; 4) наличие тромботических осложнений в анамнезе.

**Ключевые слова:** некомпактный миокард, дилатационный фенотип, предикторы летального исхода.

**Для ссылки:** Предикторы летального исхода при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда у детей (результаты исследования) / М.К. Умарова, Е.Н. Басаргина, А.В. Шулаев, Д.И. Марапов // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.40—48.



## PREDICTORS OF MORTALITY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH DILATED INCOMPACT MYOCARDIUM PHENOTYPE

**UMAROVA MALIKA K.**, graduate student of the Department of cardiology of Scientific Center of Children's Health, Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky ave., 2, b. 1, tel. +7(499)134-04-90, e-mail: u.malika@gmail.com

**BASARGINA ELENA N.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of cardiology of Scientific Center of Children's Health, Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky ave., 2, b. 1, tel. +7(499)134-04-90, e-mail: basargina@nczd.ru

**SHULAEV ALEKSEY V.**, D. Med. Sci., professor, vice-rector for clinical work of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(843)299-42-34, e-mail: shulaev8@gmail.com

**MARAPOV DAMIR I.**, assistant of professor of the Department of public health and health management of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(987)288-00-20, e-mail: damirov@list.ru

**Abstract. Aim.** To determine the predictors of mortality in pediatric patients with left ventricle incompact myocardium dilated phenotype. **Material and methods.** 48 children (20 — female, 41,7%) with dilated incompact myocardium phenotype aged 2 months — 17 years 7 months were surveyed. Clinical history was taken. Heart ultrasound and Holter electrocardiogram data were used in clinical trial. **Results and discussion.** According to the resulting model the risk of mortality in pediatric patients with dilated incompact myocardium phenotype increases by 1.9% at the older age of the onset of the disease with each month. Nonisolated form is accompanied by a risk of mortality 302,5% higher in comparison to the isolated form. Holter electrocardiogram data analysis revealed 2 clusters. 2<sup>nd</sup> cluster was characterized by a higher prevalence of ventricular arrhythmia. The cluster presented the increased risk of mortality by 143,6%. Thrombosis in patient history increased the risk of mortality by 173,3%. The factors excluded in regression model construction as insignificant were the following: gender, the origin of the disease (casual / heart failure), the age of the 1st hospitalization, the ratio of the thickness of non-compact and compact myocardial layers, the number of non-compact myocardial segments and heart ultrasound parameters. **Conclusion.** The factors affecting the possibility of mortality in pediatric patients with dilated incompact myocardium phenotype were revealed. Those are the age of the onset of the disease; associated congenital heart defects; ventricular arrhythmia and thrombotic complications in patient history.

**Key words:** incompact myocardium, dilated phenotype, predictors of mortality.

**For reference:** Umarova MK, Basargina EN, Shulaev AV, Marapov DI. Predictors of mortality in pediatric patients with dilated incompact myocardium phenotype. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 40—48.

**Актуальность.** Некомпактный миокард характеризуется наличием выступающих трабекул, межтрабекулярных карманов и двуслойного миокарда, состоящего из компактного и некомпактного слоев [1]. Заболевание неоднородно по многим признакам: по возрасту дебюта болезни, диапазону клинической симптоматики, характеру ремоделирования миокарда, а также непосредственно морфологической структуре некомпактного слоя миокарда. Клинически выраженная форма заболевания сопровождается высоким уровнем летальности [2, 3, 4], в том числе и при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда [1, 5]. Основные проявления болезни включают в себя сердечную недостаточность, разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболию, а также внезапную смерть [2, 5, 6]. В настоящее время данных о естественном течении некомпактного миокарда, прогнозе, предикторах неблагоприятного исхода все еще недостаточно. Одни и те же признаки демонстрируют неодинаковую прогностическую значимость в работах разных авторов. Так, в исследовании Brescia et al. [5] манифестация болезни на первом году жизни являлась неблагоприятным прогностическим фактором, при этом в работе McMahon et al. [7], посвященной подробной ультразвуковой характеристике некомпактного миокарда, а также в клиническом исследовании Jefferies et al. [1] возраст манифестации не коррелировал с исходом болезни. Прогностическая роль характеристики непосредственно некомпактного слоя миокарда также обнаружена в одних исследованиях [8, 9] и опровергается другими [10, 11]. При наблюдении

детей с различными типами ремоделирования наиболее тяжелый исход был характерен для детей с ремоделированием по дилатационному или по смешанному типу, с признаками дилатации и гипертрофии [1, 5]. Кроме того, в единичных работах обнаружена прогностическая роль следующих факторов: изменение скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части митрального кольца, согласно данным ультразвукового обследования [3], наличие сопутствующих врожденных пороков сердца [8], желудочковой тахикардии [5], нарушение реполяризации на ЭКГ в виде инверсии зубца Т и нарушения в сегменте ST [5, 12], удлинение интервалов P–Q и Q–T [12].

**Цель** — установить предикторы летального исхода при некомпактном миокарде левого желудочка с дилатационным фенотипом.

**Материал и методы.** Проведено когортное исследование на базе кардиологического отделения Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва). Критерии включения в исследование: возраст пациентов младше 18 лет; соответствие ультразвуковым критериям некомпактного миокарда: двуслойная структура миокарда левого желудочка (ЛЖ), состоящая из выстланного эндотелием некомпактного слоя — множества трабекул, разделенных лакунами и сообщающихся с полостью ЛЖ, и подлежащего компактного слоя миокарда, однородной структуры; отношение толщины некомпактного слоя к компактному более 2 (измерения в конце диастолы по короткой оси ЛЖ или в четырехкамерной позиции); заполнение межтрабекулярных пространств кровью из полости ЛЖ и визуализация кровотока по персистирующим синусоидам в режиме цветового

доплеровского картирования; ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу.

В исследование не включали больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, приводящей к увеличению постнагрузки на миокард ЛЖ, с сопутствующими болезнями накопления, занимавшихся в прошлом профессиональным спортом.

Набор материала и наблюдение за пациентами проходили в период с октября 2011 г. по май 2015 г. Была также проведена обработка предшествующих историй болезни (январь 2005 г. — сентябрь 2011 г.). В течение периода наблюдения все пациенты получали комплексную симптоматическую терапию хронической сердечной недостаточности. Лечение подбирали в период первой госпитализации с корректировкой в последующие госпитализации с учетом состояния, веса пациента, новых данных обследований и ответа на ранее подобранную терапию.

Первичной конечной точкой исследования являлся летальный исход. Сведения о каждом пациенте на момент окончания исследования были уточнены с целью регистрации всех случаев смерти, в том числе произошедших в межгоспитальный период. В случае отсутствия информации о состоянии пациента мы связывались с педиатром, наблюдавшим ребенка по месту жительства, а также отправляли запрос данных медицинской документации в лечебное учреждение, где ребенок был обследован.

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование в каждую госпитализацию. Для анализа были использованы следующие эхокардиографические показатели: конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ соответственно), толщина задней стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда ЛЖ, фракция выброса, систолическое давление в легочной артерии. Фракцию выброса измеряли по методике Симпсона и Тейхольца, однако с учетом архивных данных, содержащих преимущественно второй показатель, при корреляционном анализе были использованы значения фракции выброса по Тейхольцу. Было измерено число некомпактных сегментов миокарда ЛЖ. Сегмент миокарда ЛЖ с наибольшей толщиной стенки был использован для измерения соотношения толщины некомпактного и компактного слоев (НК/К).

Для выявления клинически значимых нарушений ритма сердца и проводимости пациенты проходили суточное мониторирование ЭКГ.

Регистрировали случаи тромбообразования, произошедшие во время наблюдения в НЦЗД, а также в период между поступлениями в клинику, зафиксированные в медицинской документации.

Расчет необходимого объема выборки предварительно не проводился. Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 20 (IBM, США). Проверка нормальности распределения значений количественных признаков проведена с использованием критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении значений указаны средние арифметические величины и

стандартное отклонение, в случае отсутствия нормального распределения — медиана и интерквартильный размах (ИКР). При анализе данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы для объединения пациентов по группам, исходя из их сходства по измеренным признакам, применяли иерархический кластерный анализ. После формирования кластеров для каждого из них с помощью методов описательной статистики рассчитывали средние или относительные показатели, соответствующие анализируемым признакам, которые затем сравнивались друг с другом. Для оценки влияния факторов на функцию выживаемости применяли метод регрессии Кокса.

**Результаты и их обсуждение.** За указанный период мы наблюдали 48 пациентов с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда в возрасте от 2 мес до 17 лет 7 мес, из них 20 (41,7%) девочек. Впервые изменения со стороны сердца (дебют заболевания) были обнаружены в среднем на 13-м мес жизни (ИКР — от 3,25 до 69,5 мес). 27 (56,2%) пациентов поступили в стационар с клинической симптоматикой сердечной недостаточности. У 21 (43,7%) пациента при обнаружении патологии со стороны сердца не было клинических проявлений болезни, т.е. изменения были выявлены случайным образом при выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ). В этом случае следующие причины послужили поводом к назначению ЭхоКГ в двух группах: пренатальное обнаружение множественных пороков развития на ультразвуковом исследовании ( $n=1$ ; 2,1%), кардиомегалия на рентгене ( $n=1$ ; 2,1%), обследование членов семьи пациента с некомпактным миокардом ( $n=1$ ; 2,1%), обследование перед оперативным лечением по поводу косоглазия ( $n=1$ ; 2,1%), скрининговое обследование в родильном доме ( $n=2$ ; 4,2%), нарушения по данным ЭКГ ( $n=5$ ; 10,4%), систолический шум при профилактическом осмотре педиатром или осмотре по причине острого респираторного заболевания ( $n=9$ ; 18,8%), причина неизвестна ( $n=1$ ; 2,1%). Госпитализация в НЦЗД происходила в среднем через 7 мес (ИКР — 3,0—35,8) в возрасте 57 мес (ИКР — 12,3—118,0).

Большинство пациентов ( $n=28$ ; 58,3%) поступили в нашу клинику с направляющим диагнозом «дилатационная кардиомиопатия», 12 (25%) пациентов — с подозрением на некомпактный миокард, остальные дети были направлены с указанием следующих диагнозов: «кардит» ( $n=3$ ; 6,25%), «дивертикул левого желудочка/рабдомиома?» ( $n=1$ ; 2,1%), «состояние после перенесенного инфаркта миокарда» ( $n=1$ ; 2,1%), «врожденный порок сердца» ( $n=2$ ; 4,2%).

Наибольшую долю среди пациентов с некомпактным миокардом составили случаи с поражением только ЛЖ ( $n=39$ , 81,3%), у 9 (18,7%) детей отмечалась выраженная трабекулярность также и правого желудочка. Среднее значение максимального соотношения толщины НК/К составило  $4,85 \pm 0,19$ , диапазон значений составлял от 2,8 до 7,7.

У 36 (75,0%) детей не было обнаружено сопутствующих врожденных пороков сердца, таким образом, они страдали изолированной формой некомпактного миокарда. У 12 (25,0%) детей была

установлена неизоллированная форма некомпактно-го миокарда. В числе сопутствующих врожденных пороков сердца диагностированы (по 1 случаю) аномалия Эбштейна, недостаточность митрального клапана, аномальная аркада митрального клапана и «парашютный» митральный клапан, гипоплазия ЛЖ, межпредсердное сообщение, открытый аортальный проток ( $n=3$ , из них у 1 пациента выявлена коронаро-левожелудочковая фистула), дефект межжелудоч-ковой перегородки ( $n=4$ ).

В группе детей с некомпактным миокардом у 4 (8,3%) из них отмечена синдромальная патология, у 1 ребенка диагностирован синдром делеции короткого плеча — хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика») и болезнь Гиршпрунга, ректальная форма. Второй ребенок страдал синдромальной формой множественных врожденных пороков развития, в том числе имел врожденный порок головного мозга в виде шизэнцефалии и аномалии развития средин-ных структур. У третьего пациента диагностирована врожденная окклюзионная гидроцефалия с чертами VATER-ассоциации, а также другие множественные врожденные пороки развития. Клиническая картина четвертого пациента позволила диагностировать микроделеционный синдром. Все 4 пациента стра-дали грубой задержкой психомоторного развития. У 2 (4,2%) детей обнаружены лицевой дисморфизм и множественные стигмы дизэмбриогенеза. Кроме того, 2 (4,2%) детей имели врожденные пороки раз-вития: двустороннюю полную расщелину верхней губы и нёба ( $n=1$ ) и эктродактилию большого пальца правой кисти ( $n=1$ ).

В группе пациентов с некомпактным миокардом мы наблюдали 1 (2,1%) ребенка с митохондриаль-ной кардиомиоэнцефалопатией. У пациента обнаружены точковые мутации в митохондриальном геноме T1191C в гене 12SPHK, миссенс-мутация G9056A в гене ATP6 синтазы Ala177Thr, мутация G12309A в гене tRNA<sup>Leu</sup>. Ребенок умер в хирур-гическом стационаре при подготовке к операции по установке электрокардиостимулятора. Еще у 1 (2,1%) пациента была заподозрена первичная митохондриальная недостаточность, не подтверж-денная генетическим анализом. 1 (2,1%) ребенку при осмотре психоневрологом было рекомендо-вано проведение электромиографии в связи с вы-раженной мышечной гипотонией, однако пациент погиб в межгоспитальный период до проведения исследования.

У 2 (4,2%) детей с некомпактным миокардом диагностирована эпилепсия, в 1 случае, вероятно, посттравматического происхождения.

В группе наблюдения мы обнаружили 3 семей-ных случая некомпактного миокарда, в 1 из них оба сибса вошли в исследование. У 3 детей родствен-ники страдали дилатационной кардиомиопатией. Другие состояния, отягощающие наследственный анамнез: нарушения ритма сердца ( $n=3$ ; 6,25%), острый мозговой инсульт ( $n=6$ ; 12,5%), врожденные пороки сердца ( $n=7$ ; 14,6%), неуточненные болезни сердечно-сосудистой системы ( $n=6$ ; 12,5%), смерть родственника в результате неуточненного состояния здоровья ( $n=6$ ; 12,5%).

За период наблюдения летальный исход при некомпактном миокарде был зарегистрирован в 11 (22,9%) случаях. Патоморфологическое исследова-ние было доступно в 3 случаях с подтверждением диагноза «некомпактный миокард».

При поиске факторов, обладающих прогностиче-ской значимостью, мы использовали клинико-анам-нестические данные выборки: пол пациента, возраст дебюта, характер обнаружения заболевания (слу-чайное/на основании клинической симптоматики), возраст на момент первой госпитализации в нашу клинику, а также данные исследований: эхокардио-графии и холтеровского мониторирования. Ниже мы приводим результаты указанных исследований.

По данным эхокардиографии на момент первой госпитализации среднее значение фракции выброса было равно  $37,4\pm 1,7$ , среднее значение КДР ЛЖ со-ставило  $144,9\pm 3,9$ , а КСР ЛЖ —  $187,1\pm 6,6$ .

По данным холтеровского мониторирования зарегистрированы следующие нарушения ритма сердца и проводимости: феномен предвозбуждения ( $n=25$ ; 52,1%), атриовентрикулярная блокада 1—2-й степени ( $n=13$ ; 27,1%) атриовентрикулярная дис-социация ( $n=4$ ; 8,3%), нарушения деполяризации желудочков ( $n=8$ ; 16,7%), суправентрикулярные экстрасистолы ( $n=40$ ; 83,3%), желудочковые экс-трасистолы ( $n=33$ ; 68,8%), парные желудочковые экстрасистолы ( $n=20$ ; 41,6%), политопные желудоч-ковые экстрасистолы ( $n=18$ ; 37,5%), аллоритмия ( $n=12$ ; 25%), пароксизмы желудочковой тахикардии ( $n=13$ ; 27,1%), ускоренный идиовентрикулярный ритм ( $n=7$ ; 14,6%), парасистолия ( $n=3$ ; 6,25%), удлинение интервала Q-T ( $n=21$ ; 43,75%).

С целью изучения взаимосвязи между различны-ми нарушениями ритма сердца и проводимости и по-следующего анализа выживаемости был проведен кластерный анализ с использованием (в качестве меры расстояния) лог-правдоподобия. В результате получены 2 кластера, характеризующиеся следующи-ми значениями частоты признаков (таблица).

Из таблицы следует, что второй кластер пациен-тов отличался более высокой частотой таких при-знаков, как желудочковая экстрасистолия ( $p<0,001$ ), аллоритмия ( $p<0,001$ ), желудочковая тахикардия ( $p<0,001$ ) и ускоренный идиовентрикулярный ритм ( $p=0,002$ ). Силуэтная мера связности и разделе-ния кластеров составила 0,4, что соответствовало среднему качеству кластеров. Распределение ана-лизируемых предикторов по важности для разделе-ния пациентов на кластеры представлено на рис. 1.

Согласно представленной диаграмме, самыми важными критериями разделения пациентов на кла-стеры явились наличие желудочковой экстрасисто-лии и пароксизмальная желудочковая тахикардия. Показатели важности для указанных предикторов принимали значения от 0,5 и выше. Информация о принадлежности пациентов к одному из кластеров использовалась для последующего анализа выжива-емости наряду с другими факторами. Второй кластер считался нами менее благополучным, чем первый.

Летальный исход произошел в 11 (22,9%) слу-чаях в группе детей с некомпактным миокардом. Патоморфологическое исследование произведено

### Частота аритмий и нарушений проводимости в кластерах

Нарушение ритма/проводимости сердца	Первый кластер, n=27		Второй кластер, n=21		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Феномен предвозбуждения	11	40,7	14	66,7	0,074
АВ-блокада / диссоциация	7	25,9	10	47,6	0,21
Нарушения деполяризации желудочков	3	11,1	5	23,8	0,272 <sup>(Ф)</sup>
Суправентрикулярные экстрасистолы	20	74,1	20	95,2	0,064 <sup>(Ф)</sup>
Желудочковые экстрасистолы	12	44,4	21	100,0	<0,001*
Политопные желудочковые экстрасистолы	2	7,4	16	76,2	<0,001*
Парные желудочковые экстрасистолы	1	3,7	19	90,5	<0,001*
Алгоритмия	1	3,7	11	52,4	<0,001*
Желудочковая тахикардия	0	0,0	13	61,9	<0,001*
Ускоренный идиовентрикулярный ритм	0	0,0	7	33,3	0,002 <sup>(Ф)</sup>
Парасистолия	0	0,0	3	14,3	0,077 <sup>(Ф)</sup>
Удлинение интервала Q–T	11	40,7	10	47,6	0,855

Примечание: \*различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ );  
<sup>(Ф)</sup> для сравнения использовался точный критерий Фишера.



Рис. 1. Распределение предикторов разделения пациентов основной группы на кластеры по важности

в трех случаях, в двух из которых основной диагноз подтвержден. При изучении факторов, обладающих прогностической значимостью, анализ выживаемости пациентов с некомпактным миокардом проводился с использованием метода регрессии Кокса. Полученная в результате исключения незначимых факторов регрессионная модель включала в себя 4 независимые переменные: возраст пациента на момент начала заболевания, форму некомпактного миокарда (изолированная или неизолированная), принадлежность к кластеру по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и наличие тромбоза в периоде наблюдения/в анамнезе. Статистическая значимость полученной

регрессионной модели была оценена при помощи критерия  $\chi^2$ , значение которого составило 12,182, что соответствует уровню значимости  $p=0,016$ .

Полученные данные свидетельствуют о том, что риск летального исхода увеличивается на 1,9% при увеличении возраста дебюта заболевания на 1 мес. Неизолированная форма основного заболевания отличалась более чем в 4 раза большим риском наступления летального исхода по сравнению с изолированной (риск выше на 302,5%). Принадлежность ко второму кластеру, который был ранее определен нами как неблагоприятный ввиду большей частоты нарушений ритма и проводимости по

данным холтеровского мониторинга ЭКГ, также увеличивала риск летального исхода (на 143,6%). Наличие тромбоза в анамнезе пациента являлось неблагоприятным фактором, увеличивающим риск летального исхода при некомпактном миокарде более чем в 2,5 раза (на 173,3%). На рис. 2 представлена функция дожития для пациентов с изолированной и неизолированной формой некомпактного миокарда.

График функции дожития для пациентов, имеющих изолированную форму некомпактного миокарда, находится значительно выше, чем в случае неизолированной формы заболевания, что свидетельствует о более высоком риске летального исхода среди последних.

Аналогичным образом были построены графики функции дожития пациентов с некомпактным миокардом, относящихся к различным кластерам по данным холтеровского мониторинга ЭКГ (рис. 3).

Также был построен отдельный график, на котором сопоставлены функции дожития в зависимости от наличия тромбоза (рис. 4). График функции дожития, рассчитанный для пациентов, имеющих в анамнезе/периоде наблюдения тромбоз, расположен существенно ниже по сравнению с пациентами, у которых данное осложнение отсутствовало.

При построении регрессионной модели следующие факторы были исключены как незначимые:

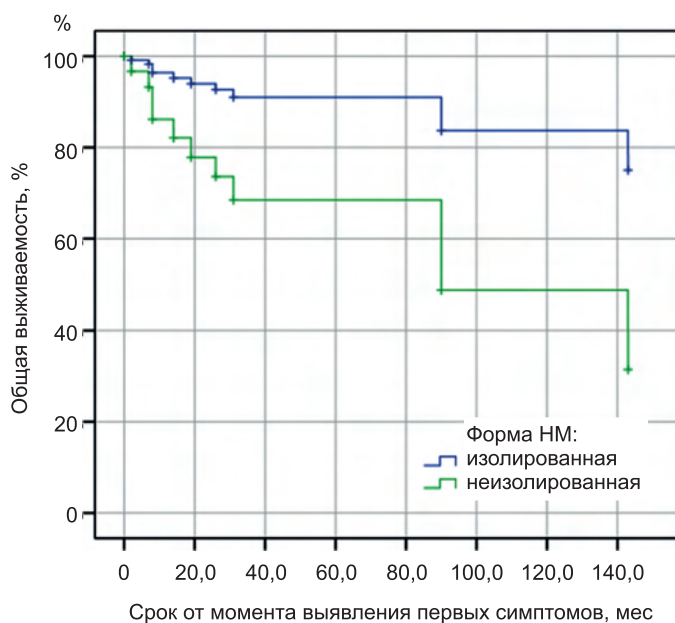


Рис. 2. Зависимость функции дожития от времени, прошедшего с момента выявления первых симптомов, при изолированной/неизолированной форме некомпактного миокарда

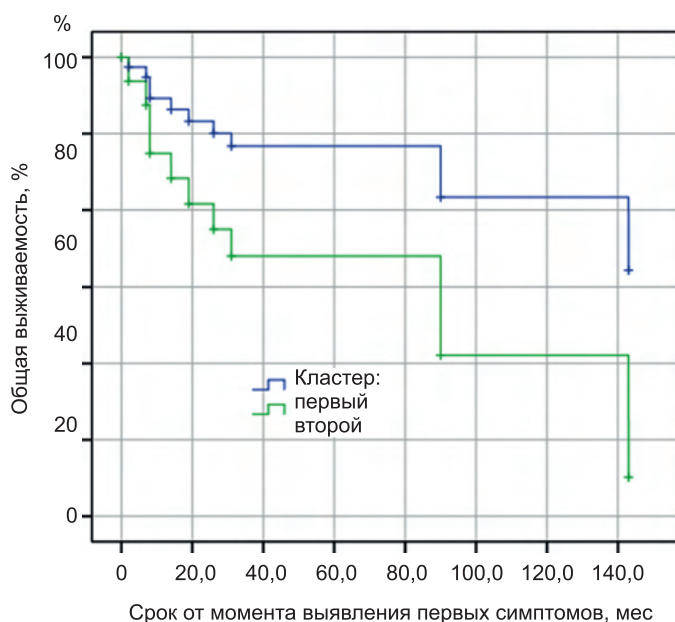


Рис. 3. Зависимость функции дожития от времени с момента обнаружения болезни для пациентов, относящихся к различным кластерам, по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

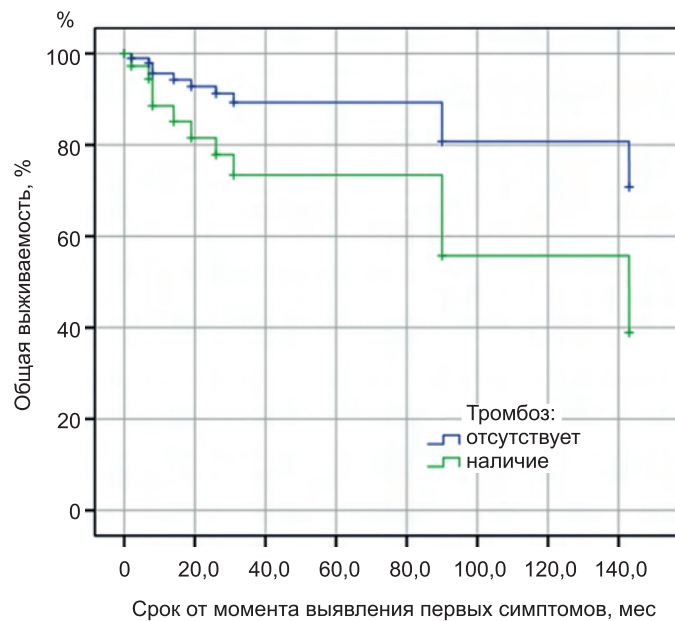


Рис. 4. Зависимость функции дожития от времени с момента обнаружения болезни для пациентов с некомпактным миокардом, в зависимости от наличия тромботических осложнений

пол, характер обнаружения болезни (случайное/на основании клинической симптоматики), возраст на момент первой госпитализации в нашу клинику, максимальное соотношение толщины некомпактного и компактного слоя миокарда, число некомпактных сегментов миокарда, эхокардиографические параметры сердца — КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда ЛЖ, фракция выброса.

**Результаты и их обсуждение.** Некомпактный миокард — наиболее новая форма кардиомиопатии, характеризующаяся наличием аномального трабекулярного слоя миокарда желудочков. В связи с тем, что правый желудочек сердца в норме более трабекулярен, термин «некомпактный миокард» чаще всего подразумевает патологию левого желудочка сердца. Некомпактный миокард может сопровождаться дилатацией или гипертрофией левого желудочка [1, 5, 11], врожденными пороками сердца, при этом может развиваться систолическая и диастолическая дисфункция сердца.

По некоторым данным некомпактный миокард является третьей по частоте кардиомиопатией [13]. В последние годы количество диагностированных случаев заболевания во всем мире значительно возросло [14]. Улучшились визуализационные методики, позволяющие увидеть трабекулярность миокарда желудочков. Информированность кардиологов и специалистов ультразвукового исследования о данной патологии все еще остается недостаточной, но отмечается рост осведомленности о заболевании. Мы можем предположить, что до появления информации о заболевании, выделения некомпактного миокарда как отдельной патологии и разработки диагностических критериев болезни пациенты с некомпактным миокардом и ремоделированием сердца по дилатационному типу входили в группу детей с диагнозом «дилатационная кардиомиопатия».

Проанализирована клиническая картина, данные лабораторно-инструментальных методов обследования 48 детей с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда. На сегодняшний день это самое крупное исследование некомпактного миокарда в популяции детей, проживающих на территории Российской Федерации. В результате проведенного анализа выживаемости нами были выявлены факторы, влияющие на вероятность летального исхода при дилатационном фенотипе заболевания у детей: возраст на момент обнаружения первых признаков заболевания, наличие сочетанных врожденных пороков сердца, принадлежность пациента к одному из кластеров по данным суточного мониторинга ЭКГ, характеризуемого более высокой частотой желудочковых нарушений ритма, наличие тромботических осложнений в анамнезе.

Для возраста на момент выявления первых признаков заболевания продемонстрирована следующая зависимость: чем младше был ребенок на момент обнаружения патологии сердечно-сосудистой системы, т.е. чем раньше происходила манифестация заболевания, тем лучше прогноз для пациента. Brescia et al., наблюдавшие 242 пациентов с различными фенотипами некомпактного миокарда, считают, что дети, манифестировавшие на первом году жизни, имели значительно более высокий уровень летальности [5], что противоречит нашим наблюдениям. При этом презентация на первом году жизни с систолической дисфункцией и с желудочковыми аритмиями предсказывала особенно плохой прогноз с 12-кратным возрастанием риска наступления летального исхода [5]. Существует также третий вариант заключения на этот счет: Jefferies et al. в исследовании 155 детей с некомпактным миокардом обнаружили, что возраст ребенка на момент постановки диагноза отличался между фенотипическими группами, но после учета

вида ремоделирования не показал прогностической значимости в отношении летального исхода или трансплантации [1]. В работе McMahon et al. (56 пациентов) возраст ребенка на момент презентации также не влиял на смерть/трансплантацию сердца [7]. Противоречивость изложенных данных требует продолжения исследований для уточнения прогностической роли возраста манифестации заболевания.

Более высокий риск летального исхода для неизолированной формы некомпактного миокарда по сравнению с изолированной, вероятно, обусловлен дополнительной нагрузкой на системную гемодинамику и функцию сердца, создаваемой сопутствующими врожденными пороками сердца. Неблагоприятная прогностическая роль неизолированной формы некомпактного миокарда также подтверждается работой Punp et al. [8].

Принадлежность пациента ко второму, более неблагоприятному кластеру (по данным холтеровского мониторирования) стала третьим прогностическим фактором. Две группы пациентов были получены в результате кластерного анализа. Статистически самым важным критерием разделения пациентов на два кластера стало наличие желудочковых нарушений ритма (желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия). Аналогичные результаты в отношении прогностического значения аритмий получены Brescia et al., в работе которых риск летального исхода увеличивался при наличии аритмий, с четырехкратным его возрастанием среди детей с документированной желудочковой тахикардией [5]. Подобное прогностическое влияние нарушений ритма выглядит закономерным и позволяет предположить, что наличие желудочковых нарушений ритма может, во-первых, отражать неблагоприятное функциональное состояние миокарда, а во-вторых, послужить причиной внезапной сердечной смерти. Однако для взрослых пациентов с некомпактным миокардом Oechslin et al. такой закономерности не нашли, что, вероятно, связано с меньшей численностью пациентов или же особенностями течения болезни у взрослых больных [13].

Наконец, наличие тромбоза полостей сердца/крупных артерий в анамнезе ребенка также повышало риск смертельного исхода. Тромбоэмболические осложнения являются одним из распространенных проявлений некомпактного миокарда во взрослой популяции [13]. Кроме того, непосредственно хроническую сердечную недостаточность также традиционно связывают с повышенным риском тромбоэмболических событий [14]. Выдвинуто предположение, что при некомпактном миокарде к тромбозу могут дополнительно предрасполагать турбулентный поток крови и участки застоя крови в желудочках, обусловленные патологическими трабекулами [15]. Как известно, тромбоэмболические осложнения ухудшают течение заболевания и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью [16]. Таким образом, выявленная взаимосвязь между тромботическими осложнениями и риском летального исхода у детей с некомпактным мио-

кардом согласовывается с аналогичной закономерностью в целом для пациентов с заболеваниями сердца.

Ограничения исследования. Данное исследование проведено в специализированном центре, в связи с чем выводы могут оказаться недостаточно универсальными по отношению к общей популяции пациентов с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда. Дебют заболевания оценивался нами исходя из данных анамнеза и медицинской документации, в связи с чем может содержать некоторые неточности. К тому же в работе были дополнительно проанализированы архивные материалы, поэтому не были использованы измерения фракции выброса по Симпсону, которые наиболее удобны для измерения сократительной функции у детей с ремоделированием миокарда по дилатационному фенотипу. Диагностические критерии некомпактного миокарда разнятся, универсальные критерии остаются предметом обсуждения, ввиду чего изученная в различных работах патология может отличаться.

**Заключение.** Установлено, что чем раньше происходит дебют заболевания у пациента с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда, тем меньше риск летального исхода. Выявлены также следующие предикторы летального исхода при данном заболевании: неизолированная форма некомпактного миокарда, наличие желудочковых нарушений ритма сердца (парные желудочковые экстрасистолы, политопные желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия), наличие тромботических осложнений. Полученные данные позволяют определить группы пациентов с высоким риском летального исхода.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry / J.L. Jefferies, J.D. Wilkinson, L.A. Sleeper [et al.] // J. Card. Fail. — 2015. — Vol. 21 (11). — P.877—884.
2. Complications of noncompaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study / C. Lilje, V. Razek, J.J. Joyce [et al.] // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27 (15). — P.1855—1860.
3. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood / R. Wald, G. Veldtman, F. Golding [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 15, № 94 (12). — P.1581—1584.
4. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy

- / R.H. Pignatelli, C.J. McMahon, W.J. Dreyer [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 25, № 108 (21) — P.2672—2678.
5. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center / S.T. Brescia, J.W. Rossano, R. Pignatelli [et al.] // *Mortality Circulation*. — 2013. — Vol. 127 (22). — P.2202—2208.
  6. Isolated noncompaction cardiomyopathy / R. Engberding, C. Stöllberger, P. Ong [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2010. — Vol. 107 (12). — P.206—213.
  7. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation / C.J. McMahon, R.H. Pignatelli, S.F. Nagueh [et al.] // *Heart*. — 2007. — Vol. 93 (6). — P.676—681.
  8. *Punn, R.* Cardiac segmental analysis in left ventricular noncompaction: experience in a pediatric population // R. Punn, N.H. Silverman // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2010. — Vol. 23 (1). — P.46—53.
  9. Non-compacted cardiomyopathy: clinical-echocardiographic study / N. Espinola-Zavaleta, M.E. Soto, L.M. Castellanos [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound*. — 2006. — Vol. 26 (4). — P.35.
  10. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study / M.S. Amzulescu, M.F. Rousseau, S.A. Ahn [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. — 2015. — Vol. 8 (8). — P.934—946.
  11. *Сильнова, И.В.* Ультразвуковая диагностика некомпактного миокарда у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сильнова Ирина Вячеславовна. — М., 2012. — 46 с.
  12. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction: role of electrocardiography in predicting poor outcome / J. Steffel, D. Hürlimann, M. Namdar [et al.] // *Circ. J.* — 2011. — Vol. 75 (7). — P.1728—1734.
  13. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia / A.W. Nugent, P.E. Daubeney, P. Chondros [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348 (17). — P.1639—1646.
  14. Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in Adults / A. Hussein, A. Karimianpour, P. Collier, R. Krasuski // *Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — Vol. 66 (5). — P.578—585.
  15. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis / E.N. Oechslin, C.H. Attenhofer Jost, J.R. Rojas [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36 (2). — P.493—500.
  16. *Dotsenko, O.* Antithrombotic therapy in patients with chronic heart failure: rationale, clinical evidence and practical implications / O. Dotsenko, V.V. Kakkar // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5 (2). — P.224—231.

## REFERENCES

1. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, Colan SD, Lu M, Pahl E, Kantor PF, Everitt MD, Webber SA, Kaufman BD, Lamour JM, Canter CE, Hsu DT, Addonizio LJ, Lipshultz SE, Towbin JA. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators: Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail.* 2015; 21(11): 877–884.
2. Lilje C, Razek V, Joyce JJ, Rau T, Finckh BF, Weiss F, Habermann CR, Rice JC, Weil J. Complications of noncompaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *Eur Heart J.* 2006; 27 (15): 1855–1860.
3. Wald R, Veldtman G, Golding F, Kirsh J, McCrindle B, Benson L. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (12): 1581–1584.
4. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, Craigen WJ, Wu J, El Said H, Bezold LI, Clunie S, Fernbach S, Bowles NE, Towbin JA. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation.* 2003; 25: 108(21): 2672–2678.
5. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, Denfield SW, Dreyer WJ, Smith O, Towbin JA, Kim JJ. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation.* 2011; 127 (22): 2202–2208.
6. Engberding R, Stöllberger C, Ong P, Yelbuz TM, Gerecke BJ, Breithardt G. Isolated noncompaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (12): 206–213.
7. McMahon CJ, Pignatelli RH, Nagueh SF, Lee VV, Vaughn W, Valdes SO, Kovalchin JP, Jefferies JL, Dreyer WJ, Denfield SW, Clunie S, Towbin JA, Eidem BW. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. *Heart.* 2007; 93 (6): 676–681.
8. Punn R, Silverman NH. Cardiac segmental analysis in left ventricular noncompaction: experience in a pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23 (1): 46–53.
9. Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Castellanos LM, Játiva-Chávez S, Keirns C. Non-compacted cardiomyopathy: clinical-echocardiographic study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006; 26 (4): 35.
10. Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn S A, Boileau L, de Meester de Ravenstein C, Vancaeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Pouleur AC, Gerber BL. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study *JACC. Cardiovasc Imaging.* 2015; 8 (8): 934–946.
11. Sil'nova IV. Ul'trazvukovaja diagnostika nekompaktnogo miokarda u detej [Ultrasound diagnostics in children with noncompaction myocardium]. Avtoref Dis Kand Med Nauk [Candidate of medical science dissertation' abstract]. 2012: 23 p.
12. Steffel J, Hürlimann D, Namdar M, Despotovic D, Kobza R, Wolber T, Holzmeister J, Haegeli L, Brunckhorst C, Lüscher T F, Jenni R, Duru F. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction: role of electrocardiography in predicting poor outcome. *Circ J.* 2011; 75 (7): 1728–1734.
13. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, Davis AM, Kahler SG, Chow CW, Wilkinson JL, Weintraub RG. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348 (17): 1639–1646.
14. Hussein A, Karimianpour A, Collier P, Krasuski RA. Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66 (5): 578–585.
15. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (2): 493–500.
16. Dotsenko O, Kakkar VV. Antithrombotic therapy in patients with chronic heart failure: rationale, clinical evidence and practical implications. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 (2): 224–231.



## ОЩУЩЕНИЕ КОМА В ГОРЛЕ — СИМПТОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА?

**ФИРСОВА ЛЮДМИЛА ДМИТРИЕВНА**, докт. мед. наук, зав. лабораторией клинической психологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, тел. +7 (916) 043-36-55, e-mail firsovald@gmail.com

**ТУНИК НАТАЛЬЯ ВИТАЛЬЕВНА**, аспирант ГБУЗ «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

**Реферат. Цель исследования** — представить клиническое описание симптома кома в горле в сопоставлении с проявлениями заболеваний пищевода. **Материал и методы.** Клинико-инструментальное обследование по стандартам, дополненных манометрией пищевода и заполнением Опросника клинических проявлений кома в горле. **Результаты и их обсуждение.** На примере обследования 94 больных с ощущением кома в горле показано, что к его характерным особенностям можно отнести локализацию в верхней половине шеи, слабую интенсивность ощущения, в большинстве случаев усиливающуюся при глотании; эпизодичность появления без связи с какими-либо внешними факторами, отсутствие симптома в ночное время. Диагноз «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» поставлен в соответствии с Монреальскими критериями 83 (88,3%) больным. Данные манометрии свидетельствовали о дискинезии пищевода у 71 (75,5%) больного, при этом признаки эзофагоспазма присутствовали в 3 раза чаще, чем нарушения, свойственные неэффективной моторике пищевода (58,5 и 17,0% соответственно). Впервые показано, что ощущение кома в горле может быть единственным проявлением дискинезии пищевода в достаточно большом проценте случаев (38,0%). **Заключение.** Вышеуказанное свидетельствует о клинической ценности симптома в определении показаний для дальнейшего исследования (манометрия пищевода) и в зависимости от полученных результатов — направленности лечения.

**Ключевые слова:** ком в горле, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, манометрия пищевода, дискинезия пищевода, эзофагоспазм, неэффективная моторика пищевода.

**Для ссылки:** Фирсова Л.Д. Ощущение кома в горле — симптом заболеваний пищевода? / Л.Д. Фирсова, Н.В. Туник // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.49—53.

## GLOBUS PHARYNGEUS — IS IT A SYMPTOM OF THE ESOPHAGEAL DISEASE?

**FIRSOVA LIUDMILA D.**, D. Med. Sci., Head of the laboratory of clinical psychology of Moscow Clinical Research Center, Russia, 111123, Moscow, Entuziast road, 86, tel. +7 (916) 043-36-55, e-mail firsovald@gmail.com

**TUNIK NATALIA V.**, postgraduate student of Moscow Clinical Research Center, Russia, 111123, Moscow, Entuziast road, 86

**Abstract. Aim.** To present clinical description of the symptom «lump in the throat» and its relevance to the esophageal diseases. **Material and methods.** Clinical and instrumental examination according to the Standards, complemented by esophageal manometry and filling in clinical questionnaires regarding the «lump in the throat». **Results and discussion.** Analysis of the medical examination results of 94 patients with a feeling of a «ump in the throat» showed that the characteristic features include localization in the upper half of the neck; mild sensation in most cases worsening with swallowing; episodic advent with no connection to any external factors; the absence of symptoms in the night time. Gastroesophageal reflux disease was diagnosed in 83 patients (88,3%) in accordance with the Montreal criteria. Manometry data has showed that 71 patients (75,5%) had esophagus dyskinesia; yet the symptoms of esophageal spasm have been present three times more often than malfunctioning inherent to ineffective esophageal motility (58,5 and 17,0% respectively). For the first time it was shown that the sensation of a lump in the throat may be the only manifestation of dyskinesia of the esophagus in majority of cases (38,0%). **Conclusion.** The study demonstrates the value of the clinical symptom in determining the statements for the further examination (esophageal manometry) and — depending on the results obtained — in determining the focus of the treatment.

**Key words:** lump in the throat, gastro-esophageal reflux disease, esophagus manometry, esophageal dyskinesia, esophageal spasm, ineffective esophageal motility.

**For reference:** Firsova LD, Tunik NV. Globus pharyngeus — is it a symptom of the esophageal disease? The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 49—53.

**Введение.** Ком в горле (ощущение инородного тела, сжатия или полноты в области шеи) — симптом, часто встречающийся в повседневной врачебной практике. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что больные обращаются за медицинской помощью к разным специалистам (в первую очередь, к оториноларингологу, реже — неврологу или эндокринологу), однако при обследовании в данном направлении причина возникновения симптома становится ясной далеко не всегда. Это подтверждается и теоретическими взглядами последних лет — счи-

тается, что этиология симптома не ограничивается локальными изменениями в области шеи [1, 2]. В частности, предполагается наличие связи патологии ротоглотки и пищевода как анатомически и функционально связанных органов. Это предположение находит подтверждение в исследовании связи симптома с желудочно-пищеводным рефлюксом, в результате чего симптом отнесен рядом авторов к внепищеводным проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3—6]. Однако это мнение не является абсолютно признанным, поскольку терапия ингибиторами

протонной помпы во многих случаях оказывается неэффективной [7, 8].

Клиническими наблюдениями было отмечено частое сочетание кома в горле и проявлений дискинезии пищевода [9, 10]; в последующем данными манометрии показано, что чаще всего нарушения имеют характер неэффективной моторики [11, 12], значительно реже — эзофагоспазма [10]. В то же время в ряде работ не отмечено признаков моторных нарушений пищевода [13] у больных с комом в горле. Таким образом, результаты данного исследовательского направления также остаются противоречивыми.

Поскольку в научной литературе нет единого мнения относительно этиологии ощущения кома в горле, исследования в данном направлении являются актуальными и практически значимыми. Неправильная интерпретация причин возникновения симптома и механизмов его развития может приводить к ошибочной тактике лечения больных.

**Цель исследования** — представить клиническое описание симптома кома в горле в сопоставлении с проявлениями заболеваний пищевода.

**Материал и методы.** Обследовано 94 больных [61 женщина и 33 мужчины; средний возраст — (50,0±13,8) года] в период их пребывания на стационарном лечении в отделении патологии верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научного центра Департамента здравоохранения г. Москвы. Критерий включения — наличие жалоб ощущения кома в горле, информированное согласие на проведение обследования. Критерий исключения — отсутствие хронических заболеваний глотки, наличие противопоказаний для проведения манометрии пищевода. Обследование больных соответствовало требованиям стандартов; дополнительно заполнялся специально разработанный Опросник клинических проявлений кома в горле, проводилась манометрия пищевода с использованием аппарата «Гастроманограф» (фирма «Исток-Система», Россия). При трактовке результатов к моторным нарушениям относили эзофагоспазм и неэффективную моторику пищевода. Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ставился согласно рекомендациям Монреальского консенсуса (2006) при наличии, как минимум, одного из трех критериев — характерных клинических симптомов для данного заболевания, изменений слизистой оболочки пищевода при эндоскопическом исследовании и данных суточной рН-метрии, подтверждающих рефлюкс содержимого желудка. Для систематизации и анализа результатов была создана электронная база данных. Их статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel и Statistica 8.0. Использовался F-критерий Фишера; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Приобретенный опыт позволил выделить ряд вопросов, характеризующих ощущение кома в горле с клинической точки зрения, и объединить их в *таблицу*. Результаты анализа полученных данных позволили дать всестороннее описание симптома.

#### Клинические особенности симптома кома в горле

Характеристика симптома		Количество больных**	
		Абс. число	%
Локализация*	Верхняя половина шеи	71	75,5
	Нижняя половина шеи	23	24,5
Интенсивность*	Умеренная	75	90,4
	Значительная	9	9,6
Длительность ощущения*	Преходящее	66	70,2
	Постоянное	28	29,8
Наличие симптома ночью*	Есть	2	2,1
	Нет	92	97,9
Индивидуальное («красочное») описание ощущения	Есть	52	55,3
	Нет	42	44,7
Изменение интенсивности при глотании*	Есть	64	68,1
	Нет	30	31,9
Связь с эмоциями	Есть	49	52,1
	Нет	45	47,9
Связь с горизонтальным положением тела или наклонами туловища*	Есть	26	27,7
	Нет	68	72,3
Индивидуальный способ купирования симптома	Есть	43	45,7
	Нет	51	54,3

*Примечание:* \*обозначены достоверные различия по критерию Фишера при  $p < 0,05$ ; \*\*количество больных —  $n = 94$ .

В качестве значимых особенностей проявления симптома следует указать следующее:

- ощущение кома достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) локализовалось в верхней половине шеи (75,5%), по сравнению с нижней (24,5%) — за границу указанных областей принимали уровень щитовидного хряща;

- при оценке интенсивности большинство пациентов обозначали ее как умеренно выраженное ощущение, лишь у 9,6% пациентов ком в горле имел значительную интенсивность ( $p < 0,05$ );

- чаще всего (70,2%) симптом был непостоянным и возникал с различной степенью периодичности; примерно каждый четвертый больной (29,8%) характеризовал это ощущение как постоянное в течение всего дня ( $p < 0,05$ ); только двое больных отметили наличие симптома не только днем, но и при пробуждении в ночное время;

- при описании характера симптома примерно половина больных (42; 44,7%) обозначали ощущение как «ком» или «комок». У второй половины больных (52; 55,3%) отмечалось разнообразие восприятия данного ощущения: чаще всего это было ощущение «инородного тела» (26; 50%), несколько реже — «сдавливание области шеи» (20; 38,5%), относительно редко — ощущение присутствия в горле слизи (2; 3,8%), пленки (2; 3,8%) или воспаленной слизистой оболочки (2; 3,8%);

- большинство больных (68,1%) отмечали изменение интенсивности ощущения при глотании ( $p < 0,05$ );

- связь появления симптома с отрицательными эмоциями присутствовала у половины больных (52,1%), с изменением положения тела (наклонами

туловища или переходом в горизонтальное положение) — у 27,7% ( $p < 0,05$ );

- примерно каждый второй больной (47,9%) научился купировать данный симптом. Среди способов купирования было как лекарственное воздействие (прием антацидов — 13 больных, корвалола — 3 больных, анальгина — 2 больных), так и нелекарственные методы (произвольные глотательные движения — 13 больных, рассасывание леденцов — 2 больных, отвлечение внимания каким-либо занятием — 7 больных, прием алкоголя — 5 больных).

Ком в горле чаще встречался как составная часть комплекса жалоб по сравнению с его присутствием в виде единственного симптома (90,4 и 9,6%). В подавляющем большинстве случаев на первый план выходили клинические проявления ГЭРБ или дискинезии пищевода.

Клинические симптомы ГЭРБ (изжога и отрыжка воздухом) имели место при поступлении у 73 (77,6%) больных. После изучения данных анамнеза и результатов проведенного обследования диагноз ГЭРБ в соответствии с Монреальскими критериями был поставлен 83 (88,3%) из 94 больных. В сопоставлении с данными эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) из 83 больных диагноз ГЭРБ в эндоскопически негативной стадии присутствовала у 50 (60,2%) больных, ГЭРБ в стадии неэрозивного эзофагита — у 33 (39,8%) больных.

Наличие дискинезии пищевода при целенаправленном расспросе при поступлении можно было предположить у 52 (55,3%) больных. Все больные отмечали дискомфорт или болевые ощущения за грудиной слабой или умеренной интенсивности, в 36 (38,3%) случаях больные жаловались на затруднения при прохождении пищи по пищеводу. У 40 (42,6%) больных клинические проявления дискинезии пищевода присутствовали одновременно с ГЭРБ (рис. 1).



Рис. 1. Жалобы, характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и дискинезии пищевода, у больных с комом в горле

Полученные данные о наличии моторных нарушений увеличили число больных с диагнозом «дискинезия пищевода» до 71 (75,5%) больного. При этом признаки эзофагоспазма в результатах манометрии присутствовали в 3 раза чаще, чем признаки неэффективной моторики пищевода (58,5 и 17,0% соответственно;  $p < 0,05$ ) (рис. 2). С учетом манометрических признаков эзофагоспазма изменения чаще характеризовались как сегментарный эзофагоспазм по сравнению с диффузным (56,4 и 43,6% соответственно).

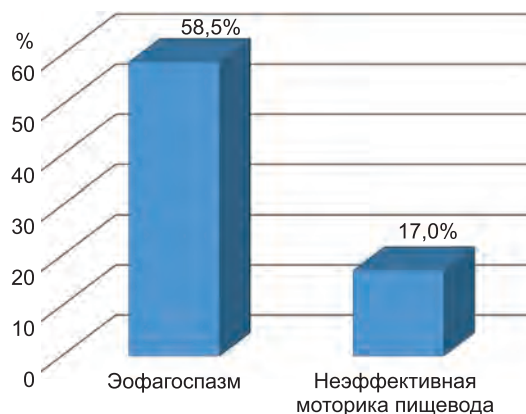


Рис. 2. Частота нарушений моторной функции пищевода у больных с комом в горле по данным манометрии

Ретроспективный анализ клинической картины заболевания у больных с эзофагоспазмом, подтвержденным данными манометрии пищевода (55 больных), показал, что его симптомы присутствовали только у 37 больных. У каждого третьего больного с эзофагоспазмом (18; 32,7%) характерных для эзофагоспазма жалоб не было, что дает основания считать, что ощущение кома в горле было единственным проявлением заболевания. Из 16 больных с неэффективной моторикой пищевода по данным манометрии ее типичные клинические проявления присутствовали у 7 (43,7%) больных и не были проявлены у 9 (56,3%) больных. Таким образом, в целом у 27 (38,0%) из 71 больного с моторными нарушениями по данным манометрии ком в горле был единственным клиническим проявлением дискинезии пищевода.

Подводя итог, следует сказать, что по результатам обследования (оценка жалоб и данных анамнеза, ЭГДС, манометрия пищевода) два заболевания (ГЭРБ и дискинезия пищевода) одновременно были выявлены у 65 (69,1%) больных.

Анализ полученных результатов позволил прийти к заключению, что симптом кома в горле имеет достаточно четко очерченную картину. К его характерным особенностям можно отнести локализацию в верхней половине шеи, слабую интенсивность ощущения, в большинстве случаев усиливающуюся при глотании; эпизодичность появления без связи с какими-либо внешними факторами, отсутствие симптома в ночное время. Подобное детальное описание симптома с определением достоверности различий внутри группы в литературе отсутствует.

Клинические наблюдения свидетельствуют о возрастании частоты встречаемости симптома в гастроэнтерологической практике. Сам факт выявления заболевания пищевода у абсолютного большинства больных (94,7%) не означает принадлежности симптома к данной патологии, так как объясняется особенностью выборки (пациенты отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта). Более значимо то обстоятельство, что у большого процента больных (69,1%) диагностированы одновременно и ГЭРБ, и дискинезия пищевода. Такое сочетание свидетельствует о значительной степени патологических изменений данного органа. Данный

факт в литературе ранее не обсуждался и нуждается в дальнейшем уточнении.

Результат нашего исследования не совпал с наблюдениями иностранных авторов [10, 11, 12] о преобладании иностранных авторов [10, 11, 12] о преобладании неэффективной моторики пищевода по сравнению с эзофагоспазмом по данным манометрии. Полученные данные свидетельствуют об обратном соотношении частоты данных видов нарушений, причем с трехкратным повышением частоты эзофагоспазма по сравнению с неэффективной моторикой (58,5 и 17,0% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Впервые показано, что ощущение кома в горле может быть единственным проявлением дискинезии пищевода в достаточно большом проценте случаев (38,0%). Это свидетельствует о клинической ценности симптома в определении показаний для дальнейшего обследования (манометрия пищевода) и, в зависимости от полученных результатов, направленности лечения.

С другой стороны, при наличии данного симптома моторная функция пищевода по данным манометрии может оказаться нормальной. Это 24,5% больных в проведенном исследовании; полученный результат совпадает с мнением иностранных авторов [13].

С учетом наличия большого числа вопросов, ответы на которые в научной литературе не сформулированы, исследование в данном направлении является актуальным и теоретически значимым. Применение современных методов диагностики взаимосвязи симптома с другими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта может явиться базой для разработки современных методов лечения.

#### Выводы:

1. Ком в горле чаще встречался в комплексе жалоб, характерных для заболеваний пищевода, по сравнению с его присутствием в качестве единственного симптома (90,4 и 9,6%).

2. Среди обследованных больных в 88,3% случаев была выявлена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, в 75,5% — дискинезия пищевода, в 69,1% случаев от общего числа больных отмечено сочетание этих заболеваний.

3. При манометрии пищевода признаки эзофагоспазма отмечены чаще по сравнению с неэффективной моторикой пищевода (58,5 и 17,0%;  $p < 0,05$ ).

4. У каждого третьего больного (38,0%) ком в горле был единственным клиническим проявлением дискинезии пищевода.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Berke, G.S. Educational and research horizons in laryngology / G.S. Berke // The Laryngoscope. — 2008. — Vol. 118, № 1. — P.181—184.

2. Combined Dual Channel Impedance/pH-metry in Patients With Suspected Laryngopharyngeal Reflux / B.E. Lee, G.H. Kim, D.Y. Ryu [et al.] // J. Neurogastroenterol Motil. — 2010. — Vol. 16. — P.157—165.
3. Poelmans, J.A. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? / J.A. Poelmans // Otol. Neurotol. — 2001. — Vol. 22. — P.447—450.
4. Reflux-associated diseases of the otorhinolaryngology tract / F. Rosanowski, T. Rabenstein, E.G. Hahn, U. Eysholdt // Laringorhinootologie. — 2001. — Vol. 80, № 8. — P.487—496.
5. Jaspersen, D. Extraesophageal manifestation in GERD / D. Jaspersen // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2006. — Vol. 52, № 3. — P.269—274.
6. Postma, G.N. Ambulatory pH monitoring methodology / G.N. Postma // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2000. — Vol. 109. — P.10—14.
7. Vaezi, M.F. Atypical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease / M.F. Vaezi // Medscape. — 2005. — Vol. 27. — P.25.
8. Night-Time and Daytime Atypical Manifestations of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Frequency, Severity and Impact on Health-Related Quality of Life / B.B. Dean, D. Aguilar, L.F. Johnson // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P.327—337.
9. Eslick, G.D. Dysphagia: Epidemiology, Risk Factors and Impact on Quality of Life — A Population-based Study / G.D. Eslick, N.J. Talley // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27, № 10. — P.971—979.
10. Esophageal motor dysfunction plays a key role in GERD with globus sensation — analysis of factors promoting resistance to PPI therapy / H. Tsutsui, N. Manabe, M. Uno [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 47, № 8/9. — P.893—899.
11. Globus sensation: pharyngoesophageal function, psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients / G. Moser, T.A. Wenzel-Abatzi, M. Stelzener [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158, № 12. — P.1365—1373.
12. Is ineffective esophageal motility associated with gastropharyngeal reflux disease? / Kyung Yup Kim, Gwang Ha Kim, Dong Uk Kim [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, № 39. — P.6030—6035.
13. Hyperdynamic upper esophageal sphincter pressure: a manometric observation in patients reporting globus sensation / M.A. Kwiatek, F. Mirza, P.J. Kahrilas, J.E. Pandolfino // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104. — P.289—298.

#### REFERENCES

1. Gerald S Berke. Educational and research horizons in laryngology. The Laryngoscope. 2008; 118 (1): 181-184. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318149e6ce
2. Lee BE, Kim GH, Ryu DY, Kim DU, Cheong JH, Lee DG, Song GA. Combined Dual Channel Impedance/pH-metry in Patients With Suspected Laryngopharyngeal Reflux. J Neurogastroenterol Motil. 2010; 16: 157-165. DOI:10.5056/jnm.2010.16.2.157.
3. Poelmans JA. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? Otol Neurotol. 2001; 22: 447-450. PubMed PMID: 11449097.
4. Rosanovski F. Reflux-associated diseases of the otorhinolaryngology tract. Laringorhinootologie. 2001; 80 (8): 487-496. DOI: DOI: 10.1055/s-2001-16430.
5. Jaspersen D. Extraesophageal manifestation in GERD. Minerva Gastroenterol Dietol. 2006; 52 (3): 269-274. PubMed PMID: 16971871.

6. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000; 109: 10-14. PubMed PMID: 11051424.
7. Vaezi MF. Atypical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Medscape.* 2005; 27: 25. PubMed PMID: 16614647; PubMed Central PMCID: PMC1681743.
8. Dean BB, Aguilar D, Johnson LF, Mcguigan JE, Orr WC, Fass R, Yan N, Morgenstern D, Dubois RW. Night-Time and Daytime Atypical Manifestations of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Frequency, Severity and Impact on Health-Related Quality of Life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (4): 327-337. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03574.x.
9. Eslick Guy D, Talley NJ. Dysphagia: Epidemiology, Risk Factors and Impact on Quality of Life — A Population-based Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (10): 971-979. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03664.x.
10. Tsutsui H, Manabe N, Uno M, Imamura H, Kamada T, Kusunoki H, Shiotani A, Hata J, Harada T, Haruma K. Esophageal motor dysfunction plays a key role in GERD with globus sensation — analysis of factors promoting resistance to PPI therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47 (8-9): 893-899. DOI: 10.3109/00365521.2012.685756.
11. Moser G, Wenzel-Abatzi TA, Stelzeneder M, Wenzel T, Weber U, Wiesnagrotzki S, Schneider C, Schima W, Stacher-Janotta G, Vacariu-Granser GV, Pokieser P, Bergmann H, Stacher G. Globus sensation: pharyngoesophageal function, psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients. *Arch Intern Med.* 1998; 158 (12): 1365-1373. PubMed PMID: 9645832.
12. Kyung Yup Kim, Gwang Ha Kim, Dong Uk Kim, Soo Geun Wang, Byung Joo Lee, Jin Choon Lee, Do Youn Park, Geun Am Song. Is ineffective esophageal motility associated with gastropharyngeal reflux disease? *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (39): 6030-6035. PubMed PMID: 18932282; PubMed Central PMCID: PMC2760193.
13. Kwiatek MA, Mirza F, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Hyperdynamic upper esophageal sphincter pressure: a manometric observation in patients reporting globus sensation. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 289-298. DOI: 10.1038/ajg.2008.150.

© Ю.С. Шишкова, В.Ф. Долгушина, Е.Д. Графова, О.Л. Колесников, А.Д. Липская, С.А. Завьялова, Н.П. Евстигнеева, П.Г. Аминова, 2016

УДК 618.215-008.87

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).53-56

## БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ У ЛАКТОБАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**ШИШКОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической вирусологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

**ДОЛГУШИНА ВАЛЕНТИНА ФЕДОРОВНА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

**ГРАФОВА ЕЛЕНА ДМИТРИЕВНА**, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: AJLENA@yandex.ru

**КОЛЕСНИКОВ ОЛЕГ ЛЕОНИДОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

**ЛИПСКАЯ АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА**, старший лаборант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической вирусологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

**ЗАВЬЯЛОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА**, зав. женской консультацией МБУЗ ГКП №5, Россия, 454041, Челябинск, Комсомольский пр., 36а

**ЕВСТИГНЕЕВА НАТАЛЬЯ ПЕТРОВНА**, докт. мед. наук, зав. научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава Свердловской области, Екатеринбург, 620076, ул. Щербакова, 8

**АМИНЕВА ПОЛИНА ГЕННАДЬЕВНА**, младший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава Свердловской области, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

**Реферат. Цель исследования** — изучить биологические особенности лактобактерий, выделенных из нижнего отдела генитального тракта беременных женщин. **Материал и методы.** Из генитального тракта 35 пациенток в I триместре беременности было выделено 35 штаммов лактобактерий, у которых определяли видовую принадлежность с использованием масс-спектрометрии и оценили био пленкообразующую способность. Полученные штаммы были ранжированы на 3 группы в соответствии с выявленной патологией нижних отделов гениталий (1-я группа — нормоценоз, 2-я группа — дисбиоценоз влагалища, 3-я группа — воспалительные изменения). **Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного исследования определили, что количество лактобактерий в вагинальном отделяемом женщин исследуемых 2-й и 3-й групп (при дисбиоценозе и воспалении) достоверно снижалось по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. В 1-й группе лактобактерии определялись в титре  $10^{5,48 \pm 0,10}$  КОЕ/мл и в половине случаев были представлены видом *L. acidophilus*, реже встречались *L. plantarum*. При дисбиоценозе влагалища доминировали *L. acidophilus* и *L. delbrueckii* в равных количествах, единично зафиксированы *L. salivarius*. В группе с воспалительными изменениями нижнего отдела гениталий видовой состав лактофлоры был представлен в половине случаев *L. acidophilus*, а в 30% случаев — *L. delbrueckii*, реже *L. curvatus*. При исследовании био пленкообразующей способности лактобактерий выявлено повышение матриксинтезирующей функции изучаемых штаммов в исследуемых 2-й и 3-й группах. **Заключение.** Установлено, что при воспалительном и дисбиотическом процессах нижнего отдела гениталий

беременных женщин в I триместре происходят качественные и количественные изменения лактофлоры. Отмечено, что при воспалительном и дисбиотическом процессах нижнего отдела гениталий беременных женщин в I триместре снижается количество лактобактерий в 1 мл вагинального отделяемого, расширяется видовой состав лактобактерий и значительно повышается их биопленкообразующая способность.

**Ключевые слова:** биопленкообразование, лактобактерии, патология репродуктивного тракта, беременность.

**Для ссылки:** Биопленкообразование у лактобактерий, выделенных из репродуктивного тракта женщин в I триместре беременности / Ю.С. Шишкова, В.Ф. Долгушина, Е.Д. Графова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.53—56.

## BIOFILM FORMATION OF LACTOBACILLUS FROM GENITAL TRACT OF WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

**SHISHKOVA JULIJA S.**, D. Med. Sci., professor of the Department of microbiology, virology, immunology and clinical laboratory diagnostics of South Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64

**DOLGUSHINA VALENTINA F.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64

**GRAFOVA ELENA D.**, postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64, e-mail: AJLEHA@yandex.ru.

**KOLESNIKOV OLEG L.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of biology of South Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64

**LIPSKAJA ANASTASIJA D.**, research technician of the Department of microbiology, virology, immunology and clinical laboratory diagnostics of South Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovskiy str., 64

**ZAVJALOVA SVETLANA A.**, Head of the women consultation of State Clinical Outpatient Clinic № 5, Russia, 454041, Chelyabinsk, Komsomolskiy ave., 36a

**EVSTIGNEEVA NATALJA P.**, D. Med. Sci., Head of the Department of scientific experimental laboratory of Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology, Russia, 620076, Ekaterinburg, Shcherbakov str., 8

**AMINEVA POLINA G.**, junior research worker of the Department of laboratory medicine of Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology, Russia, 620076, Shcherbakov str., 8

**Abstract. Aim.** To study biological features of vaginal lactobacillus obtained from pregnant women. **Material and methods.** We defined 35 lactobacillus strains obtained from genital tract of women in the first trimester of pregnancy. We used mass spectrometry analysis to identify Lactobacilli and evaluated biofilm formation. All strains were divided into 3 groups depending on vaginal pathology (1 group — normal vaginal microbiota, 2 group — vaginal dysbiosis, 3 group — genital tract inflammation). **Results and discussion.** In our study we revealed the decrease of the lactobacillus titre in case of vaginal infection or dysbiosis. Lactobacillus were in titre  $lg(5,48 \pm 0,1)$  in pregnant women without genital infections and included mainly *L. acidophilus*, less *L. helvet* and *L. plantarum*. Lactobacillus defined in women with vaginal dysbiosis were: *L. acidophilus* and *L. delbrueckii* in equal amount, singular *L. salvarius* and *L. paracaseisppparacasei*. Women with vaginal infections had *L. acidophilus* at most: 30% — *L. delbrueckiiisppplactis*, less *L. paracaseisppparacasei* 1 and sporadic *L. curvatusppcurvatus*. We have also detected that biofilm activity of lactobacillus increases in case of genital infection (groups 2 and 3). **Conclusion.** The modification of vaginal microbiocenosis in trimester I of pregnancy may reflect on lactobacillus quality and quantity. Thus, genital infection leads to decrease of the amount of lactobacillus in 1 ml of vaginal fluid. It also expands the composition of species and notably increases biofilm formation.

**Key words:** biofilm formation, lactobacillus, genital infection of pregnant women

**For reference:** Shishkova JS, Dolgushina VF, Grafova ED, Kolesnikov OL, Lipskaja AD, Zavjalova SA, Evstigneeva NP, Amineva PG. Biofilm formation of lactobacillus from genital tract of women in the first trimester of pregnancy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 53—56.

**Введение.** Биоценоз влагалища — это динамическая система, состоящая из комплекса микробных сообществ. Известно, что во влагалище здоровых женщин доминирует большое разнообразие лактобактерий, которые играют существенную роль в защите от генитальной инфекции [1]. Изучено порядка 120 видов и 16 подвидов лактобактерий. При этом в репродуктивном тракте выявляют более 10 видов, а ведущими являются *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* [2]. Эти грамположительные, микроаэрофильные бактерии ответственны за стабильность биоценоза благодаря выработке перекиси водорода, молочной кислоты для поддержания кислого pH, а выработка бактериоцинов, лизоцима способствует проявлению антагонизма в отношении других бактерий. Лактобациллы способны к специфической адгезии к клеткам влагалищного эпителия и образованию биопленки, состоящей из микроколоний лактобактерий, окруженных экзополи-

мерполисахаридным матриксом, что также является защитным фактором против патогенных бактерий [3].

**Целью** нашей работы явилось изучение видового состава и биологических особенностей, в частности, способности к образованию биопленки лактобактериями, выделенными из нижнего отдела генитального тракта женщин в I триместре беременности.

**Материал и методы.** В день проведения исследования из генитального тракта 35 пациенток в I триместре беременности, наблюдавшихся в ГКП № 5 г. Челябинска, производили забор влагалищного секрета одноразовым стерильным урогенитальным зондом типа «В» в количестве 0,1 мл, помещали в пробирку с 0,9 мл стерильного физиологического раствора. Полученный материал доставлялся в лабораторию в течение 1 ч. Для получения культур лактобактерий посев производили количественным методом из разведений материала от  $10^{-1}$  до  $10^{-14}$  на среды: вагиналис-агар с 5% крови (Vaginalis Agar

Base, HIMEDIA, Индия) и MPC agar (Lactobacillus MRS Agar, HIMEDIA, Индия). Культивировали в микроаэрофильных условиях, результат выражали десятичным логарифмом. Видовую принадлежность определяли на базе ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Свердловской области (г. Екатеринбург) с помощью анализатора микроорганизмов BioMerieux VITEK MS MALDI-TOF. Экстракция белков осуществлялась непосредственно на слайде с использованием готового матрикса для VITEK MS. Интерпретация результатов проводилась на базе данных VITEK MS, разработанной на платформе компании «Anagnostec» и состоящей из клинически значимых видов с использованием расширенного классификатора спектров.

Полученные штаммы были ранжированы на 3 группы в соответствии с патологией нижних отделов гениталий, выявленной у беременных в I триместре. 13 штаммов, полученных от беременных женщин с лабораторными признаками нормоценоза влагалища и отсутствием клинических проявлений локального инфекционного процесса, составили 1-ю группу. 11 штаммов лактобактерий, выделенных от беременных, у которых при культуральном исследовании обнаруживались патогенные или условно-патогенные микроорганизмы в титре более  $10^4$  КОЕ/мл при отсутствии клинико-лабораторных критериев воспалительного процесса, а также с клинико-лабораторными признаками бактериального вагиноза, составили 2-ю группу — дисбиоз влагалища. 3-ю группу составили 11 штаммов, выделенных от беременных женщин в I триместре, имеющих клинические и лабораторные признаки кольпита и/или цервицита.

Способность лактобактерий к образованию биопленок определяли в лунках стерильного пластикового планшета для иммуноферментного анализа. Для подготовки культур к тестированию использовали жидкую среду MRS. В день исследования суточные культуры суспензировали в среде MRS в концентрации микроорганизмов  $10^5$  КОЕ/мл и вносили по 100 мкл в лунки планшета. Инкубировали 48 ч при температуре  $37^\circ\text{C}$ , затем содержимое лунок удаляли. В каждую лунку вносили по 120 мкл 1% спиртового раствора фуксина, инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Для экстракции красителя из биопленки использовали 96% этиловый спирт. Учет осуществляли на микропланшетном фотометре «Anthos 2020». Количественной оценкой степени выраженности образования биопленки были значения оптической плотности. Эталонной оптической плотности служила жидкая среда MRS. Статистическую обработку полученных

данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для оценки различий между группами применялся U-критерий Манна — Уитни, достоверными считались значения  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного исследования определили, что лактобактерии высевались во всех группах. Количество лактобактерий в вагинальном отделяемом женщин исследуемых 2-й и 3-й групп достоверно снижалось по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. В 1-й группе лактобактерии определялись в титре  $lg(5,48 \pm 0,10)$  КОЕ/мл и в большинстве случаев были представлены видом *L. acidophilus*, реже встречались *L. plantarum*. При дисбиозе влагалища доминировали *L. acidophilus* и *L. delbrueckii* в равных количествах, единично зафиксированы *L. salivarius*. В группе с воспалительными изменениями нижнего отдела гениталий видовой состав лактофлоры был более разнообразным: в половине случаев определялись *L. acidophilus*, а в 30% — *L. delbrueckii*, единично выявлялись *L. curvatus*. Полученные нами данные отличаются от описанных в литературе доминирующих видов [1, 2, 3, 4], что, возможно, связано с особенностями преобладания определенных видов лактобацилл в различных регионах проживания пациенток и с их физиологическим статусом.

Учитывая, что на поверхности слизистых оболочек микроорганизмы формируют биопленки [3, 5, 6, 7], нами была изучена биопленкообразующая способность у представителей нормальной микрофлоры влагалища. Как видно из таблицы, биопленкообразующая способность лактобактерий повышается у изучаемых штаммов в исследуемых 2-й и 3-й группах.

#### Выводы:

1. Наличие дисбиотических и воспалительных процессов в нижнем отделе генитального тракта женщин в I триместре беременности отражается на качественном и количественном состоянии лактобактерий. Так, при нормоценозе преобладают *L. acidophilus* в титре  $lg(5,48 \pm 0,10)$  КОЕ/мл, при дисбиозе влагалища в значительно меньшем титре выделялись *L. acidophilus* и *L. delbrueckii* в равных количествах, а в условиях воспалительного процесса лактобактерии представлены *L. acidophilus*, в каждом третьем случае определялись *L. delbrueckii*, реже *L. paracasei*, единично были выявлены *L. curvatus* в титре  $lg(5,00 \pm 0,24)$  КОЕ/мл ( $p = 0,003$ ).

2. Биопленкообразующая способность лактобактерий, выделенных из репродуктивного тракта женщин на ранних сроках беременности, значительно

**Биопленкообразующая способность лактобактерий, выделенных из репродуктивного тракта женщин в I триместре беременности (оптическая плотность экстрагированного красителя)**

	Нормоценоз, $n=13$	Дисбиоз влагалища, $n=11$	Воспаление, $n=11$
Оптическая плотность экстрагированного красителя	$0,168 \pm 0,002$	$0,178 \pm 0,004$	$0,199 \pm 0,005$
		$p_{1-2} = 0,035$	$p_{1-3} = 0,00005$
			$p_{2-3} = 0,0027$

повышается при дисбиотических и воспалительных процессах нижнего отдела гениталий.

**Прозрачность исследования.** Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания «Изучение факторов колонизационной резистентности слизистых оболочек и поиск новых подходов коррекции дисмикробиоценозов», гос. регистрация №012014611113. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Vaginal Lactobacillus microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy / H. Kiss, B. Kogler, L. Petricevic [et al.] // BJOG. — 2007. — Vol. 114. — P.1402—1407.
2. Видовой состав лактобактерий при различном состоянии микробиоты влагалища у беременных / А.Р. Мелкумян, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2013. — Т. 15, № 1. — С.72—79.
3. Ventolini, G. Update on Vaginal Lactobacilli and Biofilm Formation / G. Ventolini // J. Bacteriol. Mycol. — 2014. — Vol. 1, № 1. — P.2.
4. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora / H. Verstraelen, R. Verhelst, G. Claeys [et al.] // BMC Microbiol. — 2009. — Vol. 9. — P.116.
5. Глушанова, Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — Т. 2, № 4. — С.50—58.
6. Screening of biofilm formation by beneficial vaginal lactobacilli and influence of culture media components / M.C. Leccesse Terraf, M.S. Juarez Tomas, M.E.F. Nader—

Macias [et al.] // Journal of Applied Microbiology. — 2012. — Vol. 113. — P.1517—1529.

7. Ventolini, G. Vaginal Lactobacillus: biofilm formation in vivo — clinical implications / G. Ventolini // International journal of women's health. — 2015. — Vol. 7. — P.243—247.
8. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques / R.F. Lamont, J.D. Sobel, R.A. Akins [et al.] // BJOG. — 2011. — Vol. 118, № 5. — P.533—549.

#### REFERENCES

1. Kiss H, Kogler B, Petricevic L et al. Vaginal Lactobacillus microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy. BJOG. 2007; 114: 1402–1407.
2. Melkumyan AR, Pripudnevich TV, Ankirskaya AS et al. Vidovoj sostav laktobakterij pri razlichnom sostoyanii mikrobioty vlagalishcha u beremennyh [Lactobacilli Species Diversity in Different States of Vaginal Microbiota in Pregnant Women]. Klinicheskaya mikrobiologiya, antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2013; 15 (1): 72–79.
3. Ventolini G. Update on Vaginal Lactobacilli and Biofilm Formation. J Bacteriol Mycol. 2014; 1 (1): 2.
4. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G et al. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and / or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. BMC Microbiol. 2009; 9: 116.
5. Glushanova NA. Biologicheskie svoystva laktobacill [Biological properties of lactobacillus]. Byulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]. 2003; 2 (4): 50–58.
6. Leccesse Terraf MC, Juarez Tomas MS, Nader–Macias MEF, Silva C. Screening of biofilm formation by beneficial vaginal lactobacilli and influence of culture media components. Journal of Applied Microbiology. 2012; 113: 1517–1529.
7. Ventolini G. Vaginal Lactobacillus biofilm formation in vivo — clinical implications. International journal of women's health. 2015; 7: 243–247.
8. Lamont RF et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG. 2011; 118 (5): 533–549.

© А.Л. Ханин, М.А. Андреевна, Г.А. Шутникова, 2016

УДК 613.62:622.333(571.17)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).56-60

## АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ И РАЗРЕЗОВ ШАХТЕРСКОГО ГОРОДА КУЗБАССА

**ХАНИН АРКАДИЙ ЛЕЙБОВИЧ**, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Россия, 654005, Новокузнецк, пр. Строителей, 5, тел. +7-903-945-22-52, e-mail: prof.khanin@yandex.ru

**АНДРЕЯНОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**, врач-терапевт терапевтического отделения МБУЗ «Центральная городская больница», филиал поликлиники, Россия, Кемеровская область, 652881, Междуреченск, ул. Березовая, 3, тел. +7-923-470-13-41, e-mail: mawalusa@gmail.com

**ШУТНИКОВА ГАЛИНА АЛЕКСЕЕВНА**, врач-фтизиопульмонолог высшей категории, зав. диагностическим отделением поликлиники ГКУЗ КО НКПТД, Россия, 654055, Новокузнецк, ул. Клубная, 60б, тел. +7 951-602-68-43, e-mail: mail@nvkd-tub.ru

**Реферат. Цель** — оценить влияние технологического процесса на распространенность профессиональной и общесоматической патологии среди работников различных угледобывающих предприятий г. Междуреченска.

**Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ заключительных актов периодических медицинских осмотров работников угольной шахты и разреза за 2013—2015 гг. **Результаты и их обсуждение.** Разрабо-



таны методы первичной и вторичной профилактики общесоматической и профессиональной патологии среди работников угольной отрасли города. **Выводы.** Распространенность гетерогенной патологии среди работников угольной отрасли значимо выше общепопуляционной. Среди шахтеров выше потребность в амбулаторном, стационарном и санаторно-курортном лечении, а в диспансерном наблюдении — среди работников разреза. Эффективными мерами первичной и вторичной профилактики являются: ежегодные медицинские осмотры, создание «школ здоровья», индивидуальное и групповое медицинское консультирование, повышение преемственности между отделением медицинских осмотров и амбулаторно-поликлинической службой, реабилитация лиц с хроническими заболеваниями без отрыва от производства.

**Ключевые слова:** угольная отрасль, профилактика, периодический медицинский осмотр, общесоматические, профессиональные заболевания.

**Для ссылки:** Анализ распространенности общесоматической и профессиональной патологии у рабочих угольных шахт и разрезов шахтерского города Кузбасса / А.Л. Ханин, М.А. Андреянова, Г.А. Шутникова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.56—60.

## THE DISTRIBUTION OF SOMATIC AND OCCUPATIONAL DISEASES IN COLLIERIES OF KUZBASS

**KHANIN ARKADY L.**, professor, Head of the Department of phthisiopulmonology of Novokuznetsk Extension Course Institute for Medical Practitioners, Russia, Novokuznetsk, Stroitelny str., 5, tel. +7-903-945-22-52, e-mail: prof.khanin@yandex.ru

**ANDREYANOVA MARIA A.**, general practitioner of Central City Hospital, Russia, 652881, Mezhdurechensk, Berezovaya str., 3, tel. +7-923-470-13-41, e-mail: mawalusa@gmail.com

**SHUTNIKOVA GALINA A.**, phthisiopneumologist, Head of the Department of diagnostic, Russia, 654055, Novokuznetsk, Klubnaya str., 60b, tel. +7-951-602-68-43, e-mail: mail@nvkd-tub.ru

**Abstract. Aim.** Assessment of the impact of the process on the prevalence of occupational and somatic diseases among workers of various coal mining enterprises in the city of Mezhdurechensk. **Material and methods.** Comparative analysis of the results of periodic medical examinations of colliers since 2013 till 2015. **Results and discussion.** The methods of primary and secondary prevention of somatic and occupational diseases among employees of the coal industry of the city were designed. **Conclusion.** The prevalence of heterogeneous diseases among workers of the coal industry is significantly higher than in general population. The need for outpatient, inpatient and sanatorium treatment is higher among miners than cut workers and conversely the need for medical check-up is lower. Effective measures of primary and secondary prevention are: annual medical check-ups, development of the Health Schools, the individual and group medical consultations, improving continuity between the department of medical examination and outpatient service, rehabilitation of the patients with chronic diseases on the job.

**Key words:** coal mining, prevention, annual medical check-up, somatic disease, professional disease.

**For reference:** Khanin AL, Andreyanova MA, Shutnikova GA. The distribution of somatic and occupational diseases in colliers of Kuzbass. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 56—60.

**Введение. Актуальность.** Угольная отрасль является основой экономики города Междуреченска и составляет 90% в структуре производства. 60% населения города занято на предприятиях, осуществляющих добычу и переработку каменного угля [1, 2]. Технологический процесс связан с длительной экспозицией вредных веществ и производственных факторов. Показатели здоровья работников угольной отрасли значительно хуже сложившихся средних областных показателей. Так, смертность в трудоспособном возрасте в угольных городах на 15—20% выше. Временная нетрудоспособность выше в 2 раза, а травматизм — в 2—2,5 раза по данным городских статистических отчетов. Уровень здоровья как интегральный показатель среди горнорабочих значимо ниже общепопуляционного [1, 3, 4, 5]. Здоровье, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни и физических дефектов. Наиболее доступной и реализуемой на практике мерой первичной профилактики является проведение ежегодных медицинских осмотров лиц, имеющих ежедневный контакт на производстве с различными вредными факторами. Масштабность проблемы требует комплексного подхода, в том числе разработки и внедре-

ния новых методов оказания медицинской помощи работникам угольной промышленности [2, 6, 7].

В настоящее время в литературе отсутствуют публикации по сравнительному анализу показателей уровня здоровья работников различных по способу технологических процессов предприятий угольной отрасли — угольных шахт и угольных разрезов.

Исследование проведено на шахте «Распадская» — крупнейшем угледобывающем предприятии России (добывается около 10% всех коксующихся углей РФ) и угольном разрезе АО «Междуречье» (годовая добыча более 3 млн т, 28% городской добычи угля). На шахте «Распадская» разрабатываются угольные пласты на максимальной глубине 600 м. Подземные условия труда сопряжены с чрезмерными физическими и психоэмоциональными нагрузками. На разрезах вскрытие пластов породы производится посредством взрыва горных масс, что характеризуется большим объемом выбросов пыли и других вредных веществ в атмосферу. Рабочие разрезы испытывают высокую пылевую техногенную нагрузку. Для работников шахты значимыми являются следующие производственные факторы: подземные условия работы, физические перегрузки, угольная пыль, пониженная температура. Наибольшее влияние на работников разрезов оказывают воздействие общей и локальной вибрации, физические

перегрузки, угольная пыль, химические аэрозоли и взрывовоспламеняющие вещества. Кроме того, среди рабочих угольной отрасли распространено курение (70,3%) [2, 5]. Для рабочих угольных шахт и разрезов характерен высокий уровень профессиональных заболеваний и соматической патологии, в частности онкологических заболеваний [2, 4, 5].

**Цель исследования** — оценка влияния технологического процесса на распространенность профессиональной и общесоматической патологии среди работников различных угледобывающих предприятий г. Междуреченска.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на основании данных заключительных актов профилактических медицинских осмотров (ПМО) работников шахты «Распадская» и разреза «Междуреченский», проведенных в 2013—2015 гг. ПМО проводились на базе Центра профилактических осмотров в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 05.12.2014). Всего в ходе ПМО было обследовано 12 584 рабочих угольных предприятий города.

Для обработки результатов исследования использовались методы описательной статистики, расчет  $\chi^2$ -критерия, Z-критерия в пакете BOISTAT, Microsoft Word, Microsoft Excel. Критический уровень значимости принимался равный 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Проанализированы результаты профилактических медицинских осмотров работников угледобывающих предприятий города за 2013 г. ( $n=4\ 733$ ), 2014 г. ( $n=3\ 573$ ) и 2015 г. ( $n=4\ 278$ ). Из них работников шахты ОАО

«Распадская» (1-я группа) в 2013 г. было 61,8% ( $n_1=2\ 926$ ), в 2014 г. — 72,8% ( $n_2=2\ 600$ ), в 2015 г. — 58% ( $n_3=2\ 485$ ). Доля работников разреза «Междуречье» (2-я группа) составила 38,2% ( $n_4=1\ 807$ ), 27,2% ( $n_5=973$ ) и 42% ( $n_6=1\ 793$ ) соответственно. По гендерному признаку во всех группах наблюдаются преобладали мужчины, что составляет в среднем (83,1±1,3)%. Все работающие имеют контакт с вредными факторами на производстве и подлежат прохождению ежегодных периодических медицинских осмотров, охват которыми в 2013—2015 гг. составил 100%.

На первом этапе был выполнен сравнительный анализ показателей для шахты и разреза по годам (таблица).

Распространенность общесоматической патологии, требующей амбулаторного лечения, в 2013 г. преобладала среди работников разреза ( $p=0,001$ ); в 2014 г., напротив, среди работников шахты — 959 человек (36,8%) и 276 человек (28,3%) соответственно ( $p=0,01$ ). В 2015 г. вновь распространенность была значимо выше во 2-й группе у рабочих угольного разреза ( $p=0,009$ ). Потребность в СКЛ в 2013 г. была выше среди шахтеров ( $p=0,001$ ), в 2014 г. — среди работников разреза ( $p=0,001$ ), в 2015 г. различия отсутствовали ( $p=0,994$ ). Не выявлено значимых различий в количестве случаев подозрения на профессиональные заболевания в 2013—2014 гг., в 2015 г. показатель был выше среди работников шахты ( $p=0,018$ ). Потребность в диспансерном наблюдении за период 2013—2015 гг. была стабильно выше среди работников разреза

**Результаты периодического медицинского осмотра работников ОАО «Распадская» и АО «Междуречье» в 2013—2015 гг.**

Результаты периодического медицинского осмотра	Шахта ОАО «Распадская» (1-я группа)				Разрез АО «Междуречье» (2-я группа)			
	Год			Всего	Год			Всего
	2013	2014	2015		2013	2014	2015	
Число лиц, подлежащих медицинскому осмотру, $n$	2926	2600	2485	<b>8011</b>	1807	973	1793	<b>4573</b>
Число лиц, охваченных медицинским осмотром, $n$ , %	2926, 100%	2600, 100%	2485, 100%	<b>8011, 100%</b>	1807, 100%	973, 100%	1793, 100%	<b>4573, 100%</b>
Число лиц, профпригодных к работе с вредными и/или опасными веществами и производственными факторами, $n$ , %	2723, 93,0%	2425, 93,3%	2313, 93,1%	<b>7461, 93,1%</b>	1658, 91,8%	926, 95,2%	1732, 96,6%	<b>4316, 94,4%</b>
Число лиц, временно профнепригодных к работе с вредными и/или опасными веществами и производственными факторами, $n$ , %	191, 6,5%	54, 2,1%	166, 6,7%	<b>411, 5,1%</b>	127, 7,0%	45, 4,6%	56, 3,1%	<b>228, 4,9%</b>
Число лиц, постоянно профнепригодных к работе с вредными и/или опасными веществами и производственными факторами, $n$ , %	12, 0,4%	17, 0,7%	6, 0,2%	<b>35, 0,4%</b>	22, 1,2%	2, 0,2%	5, 0,3%	<b>29, 0,6%</b>
Число лиц, нуждающихся в дообследовании (заключение не дано) $n$ , %	191, 6,5%	54, 2,1%	166, 6,7%	<b>411, 5,1%</b>	127, 7,0%	45, 4,6%	56, 3,1%	<b>228, 4,9%</b>
Число лиц с подозрением на профессиональное заболевание, $n$ , %	42, 1,4%	41, 1,6%	27, 1,1%	<b>110, 1,4%</b>	40, 2,2%	10, 1,0%	7, 0,4%	<b>57, 1,2%</b>
Число лиц, нуждающихся в обследовании в центре профпатологии, $n$ , %	42, 1,4%	41, 1,6%	27, 1,1%	<b>110, 1,4%</b>	40, 2,2%	10, 1,0%	7, 0,4%	<b>57, 1,2%</b>
Число лиц, нуждающихся в амбулаторном обследовании и лечении, $n$ , %	796, 27,2%	959, 36,9%	47, 1,9%	<b>1802, 22,5%</b>	631, 34,9%	276, 28,4%	57, 3,2%	<b>964, 21,1%</b>
Число лиц, нуждающихся в стационарном обследовании и лечении, $n$ , %	22, 0,8%	99, 3,8%	17, 0,7%	<b>138, 1,7%</b>	4, 0,2%	3, 0,3%	7, 0,4%	<b>14, 0,3%</b>
Число лиц, нуждающихся в санаторно-курортном лечении, $n$ , %	965, 32,9%	134, 5,1%	422, 16,9%	<b>1521, 18,9%</b>	306, 16,9%	187, 19,2%	309, 17,2%	<b>802, 17,5%</b>
Число лиц, нуждающихся в диспансерном наблюдении, $n$ , %	861, 29,4%	377, 14,5%	1239, 49,9%	<b>2477, 30,9%</b>	862, 47,7%	425, 43,7%	1329, 74,1%	<b>2616, 57,2%</b>

( $p=0,001$ ). Уровень первичной заболеваемости по соматической патологии не имеет четких тенденций связи с характером производства. Однако отмечается высокая распространенность синдрома артериальной гипертензии в обеих группах со значительным преобладанием среди работников шахты ( $p=0,02$ ). Также среди шахтеров стабильно доминирует общехирургическая патология, что связано с тяжелыми условиями труда.

С целью интеграции и нивелирования случайных колебаний показателей, связанных с изменениями количества штатных единиц на предприятиях, контингентом работников, полнотой и глубиной обследования, выполнен второй этап анализа. Оценены суммарные значения в группах сравнения. Количество профессионально пригодных лиц выше среди работников разреза ( $p=0,007$ ). Доля профессионально непригодных лиц в 1-й группе составила 5,6%, во 2-й группе — 5,6%, таким образом, не получено значимых различий ( $p=0,865$ ). Доля работников шахты, нуждающихся в дообследовании, составила 5,1%, работников разреза — 4,9% ( $p=0,938$ ). По количеству лиц с подозрением на профзаболевание также не выявлено значимых различий ( $p=0,545$ ). Среди шахтеров выше потребность в амбулаторном ( $p=0,029$ ), стационарном ( $p=0,001$ ) и санаторно-курортном лечении ( $p=0,047$ ), а в диспансерном наблюдении потребность значимо выше среди работников разреза ( $p=0,001$ ) — 57,2 и 30,9% соответственно.

Среди работников угольной отрасли города высока распространенность гетерогенной патологии. Оценка интегральных показателей за три последовательных года позволила выявить некоторые закономерности и разработать ряд профилактических мероприятий. В аспекте первичной и вторичной профилактики разработаны и рекомендованы для реализации администрациями предприятий и медицинскими работниками здравпунктов следующие мероприятия:

- постоянный индивидуальный контроль за соблюдением правил техники безопасности на предприятиях и использование спецодежды, фильтров — это ключевая мера профилактики производственного травматизма и профинтоксикаций;

- организация «школ здоровья» на базе здравпунктов угольных предприятий. В программу «школ» необходимо включать занятия о принципах здорового образа жизни: режим труда и отдыха, принципы правильного питания, физическая активность, помощь в отказе от курения и других вредных привычек, коррекция избыточной массы тела и др. Ответственным за проведение «школ» может быть назначен обученный фельдшер здравпункта. Занятия с работниками следует проводить систематически, с регистрацией достигнутых результатов в учетных формах, предоставление результатов оздоровления в администрацию предприятия и профсоюзу, поощрение за достигнутые успехи (отказ от курения, снижение избыточного веса, нормализация артериального давления и т.д.);

- индивидуальное и групповое консультирование работников врачами-специалистами на базе

медицинских кабинетов предприятий 2—3 раза в мес. Данное мероприятие позволит повысить доступность медицинской помощи и увеличит взаимопонимание между медицинским персоналом и работниками угольных предприятий;

- повышение преемственности между отделением профилактических осмотров и амбулаторно-поликлинической службой с целью увеличения полноты охвата диспансерным наблюдением хронических больных, дополнительным обеспечением их препаратами для базисной терапии за счет средств из фонда предприятий и профсоюзных организаций;

- реабилитационные мероприятия лиц с хронической соматической патологией, включающие физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение, лечебная физкультура, проведение базисной терапии при хронических соматических заболеваниях под контролем медицинских работников непосредственно в здравпунктах предприятий угольной отрасли.

#### **Выводы:**

1. Число лиц, пригодных к работе с вредными веществами и производственными факторами, выше среди работников угольного разреза по сравнению с шахтерами.

2. Не получено статистически значимых различий по общему количеству профессионально непригодных лиц, по количеству работников, нуждающихся в дообследовании, и по количеству лиц с подозрением на профзаболевание среди рабочих шахты и угольного разреза.

3. Среди шахтеров выше потребность в амбулаторном, стационарном и санаторно-курортном лечении, чем у работников угольного разреза.

4. В диспансерном наблюдении как мере вторичной профилактики у лиц с установленными хроническими соматическими заболеваниями потребность значимо выше среди работников угольного разреза.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Проблемы болезней органов дыхания и возможные пути их решения на уровне муниципального здравоохранения / А.Л. Ханин, Т.И. Чернушенко, Н.И. Кравченко, Г.В. Морозова // Пульмонология. — 2011. — № 2. — С.115—118.
2. Чернушенко, Т.И. Эпидемиология табакокурения и других факторов риска хронической обструктивной болезни легких в промышленном городе Кузбасса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Чернушенко Татьяна Ивановна. — Томск, 2014. — 26 с.
3. Царик, Г.Н. Проблемы и перспективы оказания медицинской помощи работникам угледобывающих предприятий / Г.Н. Царик, Т.А. Штернис, Н.Д. Богомолова // Медицина в Кузбассе. — 2013. — № 3. — С.11—16.

4. Хоружая, О.Г. Критерии оценки качества медицинских осмотров работников / О.Г. Хоружая, Ю.Ю. Горблянский, Т.Е. Пиктушанская // Медицина труда и промышленная экология. — 2015. — № 11. — С.33—37.
5. Ханин, А.Л. Распространенность респираторных симптомов и возможности выявления хронической обструктивной болезни легких в шахтерском городе Кузбасса / А.Л. Ханин, Т.И. Чернушенко // Пульмонология. — 2012. — № 3. — С.59—62.
6. Петров, Г.П. Методические подходы к оценке индивидуального качества жизни работающих в угольной отрасли / Г.П. Петров, А.Г. Петров, В.А. Семенихин // Медицина труда и промышленная экология. — 2015. — № 15. — С.22—25.
7. Чеченин, Г.И. Системный подход и системный анализ в здравоохранении и медицине: учеб. пособие / Г.И. Чеченин. — Новокузнецк: Изд-во МОУ ДПО ИПК, 2002. — 141 с.

## REFERENCES

1. Khanin AL, Chernushenko TI, Kravchenko NI, Morozova GV. Problemi boleznei organov dihanija i vozmognie puti ih reshenija na urovne municipalnogo zdravooxranenija [Problems of respiratory diseases and their possible solutions at the level of municipal health]. Pulmonologija [Pulmonology]. 2011; 2: 115–118.
2. Chernushenko TI. Emidimiologija tabakokurenija i drugih faktorov riska hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih v promishlennom gorode Kuzbassa [Epidemiology of smoking and other risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in the industrial city of Kuzbass]. Tomsk. 2014; 26 p.
3. Carik GN, Shternis TA, Bogomolova ND. Problemi i perspective okazanija medicinskoj pomoshi rabotnikam ugledobivajushyh predpriatij [Problems and perspectives of health care workers of coal mines]. Medicina v Kuzbasse [Medicine in Kuzbass]. 2013, 3: 11–16.
4. Horuzaja OG, Gorblyanskiy UU, Piktushanskaja TE. Kriterii ocenki kachestva medicinskih osmotrov rabotnikov [Criteria for assessing the quality of medical examinations of workers]. Medicina truda I promishlennaja ekologija [Occupational medicine and industrial ecology]. 2015; 11: 33–37.
5. Khanin AL, Chernushenko TI. Rasprostranennost respiratornih simptomov I vozmognosti vijavlenija hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih v shahterskom gorode Kuzbassa [The prevalence of respiratory symptoms and the identification of chronic obstructive pulmonary disease in the mining town of Kuzbass]. Pulmonologija [Pulmonology]. 2012, 3: 59–62.
6. Petrov GP, Petrov AG, Semenihiin VA. Metodicheskie podhodi k ocenke individualnogo kachestva gizni rabotajushih v ugolnoj otrasli [Methodological approaches to assessing the quality of life of an individual working in the coal industry]. Medicina truda I promishlennaja ekologija [Occupational medicine and industrial ecology]. 2015; 15: 22–25.
7. Chechenin GI. Sistemnij podhod i sistemnij analiz v zdravooxranenii i medicine: uchebnoe posobie [The systems approach and systems analysis in health and medicine: schoolbook]. Novokuznetsk: MOU DPO IPK. 2002; 141 p.

## ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**БАЙМАКОВ САЙФИДДИН РИСБАЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной и факультетской хирургии Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, 2, тел. +9 (9890)356-62-21, e-mail: bsayfiddin@yahoo.com

**АШУРМЕТОВ АБДУРАШИТ ХАМИДОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ гематологии и переливания крови Республики Узбекистан, Узбекистан, Ташкент, Яккасарайский район, ул. Спитамен, 26, тел. +9 (9871)250-89-57, e-mail: rrrh@mail.ru

**Реферат.** Выявление связи уровня свободно-клеточных ДНК с тяжестью или некоторыми особенностями течения инфекционного, воспалительного, аутоиммунного и опухолевого процессов открывает возможность использования свободно-клеточных ДНК как прогностического показателя исхода или тяжести болезни.

**Цель** — анализ современных данных по изучению информативности и практическому значению качественного и количественного изменения свободно-клеточных ДНК в крови. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций зарубежных авторов, изучены данные рандомизированных клинических и экспериментальных исследований. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что уровень циркулирующей ДНК возрастает при развитии целого ряда онкологических заболеваний, причем в различной степени, и позволяет получить данные для мониторинга эффективности лечения. Количественные параметры свободно-клеточной ДНК в определенной степени зависят от используемого метода определения и реактивов; увеличение уровней свободно-клеточной ДНК происходит в направлении от хронического до острого воспаления и далее к тяжелой инфекции и критическому состоянию, независимо от использованных реагентов; уровни свободно-клеточной ДНК коррелируют с такими клиническими параметрами, как смертность и тяжесть состояния больных, и могут служить в качестве предикторных показателей для них. **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих сведений, которые должны быть проведены в различных популяциях и при различных других воспалительных состояниях и заболеваниях.

**Ключевые слова:** свободно-клеточная ДНК, онкологические заболевания, хроническое воспаление, острое воспаление, хирургические заболевания, тяжесть состояния пациентов.

**Для ссылки:** Баймаков, С.Р. Внеклеточная ДНК как возможный предиктор тяжести состояния при воспалительных хирургических заболеваниях / С.Р. Баймаков, А.Х. Ашурметов // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.61—66.

## CELL FREE DNA AS A FEASIBLE PREDICTOR OF SEVERITY OF PATIENT'S CONDITION IN INFLAMMATORY SURGICAL DISEASES

**BAYMAKOV SAYFIDDIN R.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of surgery of Tashkent Medical Academy, Uzbekistan, 100109, Tashkent, Almazar region, Farabi str., 2, tel. +9 (9890)356-62-21, e-mail: bsayfiddin@yahoo.com

**ASHURMETOV ABDURASHID KH.**, D. Med. Sci., professor, Head research worker of Scientific Research Institute of hematology and blood transfusion of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent, Yakkasaray region, Spitamen str., 26, tel. +9 (9871)250-89-57, e-mail: rrrh@mail.ru

**Abstract. Aim.** Analysis of modern data on investigation of informational and practical significance of qualitative and quantitative changes of cell-free DNA in blood. **Material and methods.** Review of publications of foreign authors, the data from randomized clinical and experimental studies was examined. **Results and discussion.** It was established, that the level of circulating DNA increases in numerous oncological diseases in different levels, which allows us to get data for monitoring of treatment effectiveness. Qualitative parameters of cell-free DNA are significantly dependent on methods of determination and on the reagents. The increase of the cell-free DNA level occurs in chronic to acute inflammation and further in severe infection and critical condition independently from used reagents. The levels of cell-free DNA correlate with such clinical parameters as mortality and severity of patient condition and can be used as a predictor. **Conclusion.** It is necessary to make further investigations in order to confirm these information, which should be performed in different populations and in other inflammatory conditions and diseases.

**Key words:** cell-free DNA, oncological diseases, chronic inflammation, acute inflammation, surgical diseases, severity of patient's condition.

**For references:** Baymakov SR, Ashurmetov AKh. Cell free DNA as a feasible predictor of severity of patient's condition in inflammatory surgical diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 61—66.

Открытие свободно-клеточных ДНК (скДНК) в крови предоставило возможность доступного использования источника генетического материала с фетальной ткани [1], твердых тканей опухолей [2] или трансплантированных органов [3]. Благодаря относительно удобству доступа и минимально инвазивной природе получения образца скДНК стала использоваться для упрощения процедуры длительного мониторинга течения заболевания или ответа на лечение у онкологических больных [4], в связи с чем и возник термин «жидкая биопсия» [5]. Кроме того, она стала обеспечивать безопасную альтернативу для амниоцентеза, или получения образцов хориона для пренатальной диагностики [6], а также биопсии органа для обнаружения процессов отторжения после пересадки [3]. Все это стало возможным из-за обнаружения ДНК опухоли (при онкологической патологии) или ДНК плода (при беременности) в составе внеклеточной ДНК, выделенной из плазмы или сыворотки периферической крови, что позволило анализировать соответственно геном опухоли или плода, не прибегая к биопсии.

Например, установлено, что уровень циркулирующей ДНК возрастает при развитии целого ряда онкологических заболеваний [7] и в различной степени. Причем злокачественные опухоли способствуют более значительному повышению концентрации ДНК в крови, чем доброкачественные, по-видимому, из-за развития метастазов. И хотя четкой корреляции между концентрацией циркулирующей ДНК и локализацией опухоли не найдено, некоторые исследователи предлагают использовать этот показатель для дифференцированного диагноза доброкачественных и злокачественных опухолей, в частности, желудочно-кишечного происхождения.

К тому же оказалось, что анализ динамики изменения уровня циркулирующих нуклеиновых кислот, а не единичное значение их концентрации в крови позволяет получить данные для мониторинга эффективности хирургического лечения [8] и/или радио-, химио-, или гормонотерапии [7], поскольку возрастание концентрации циркулирующих ДНК дает возможность сделать заключение о прогрессировании заболевания, в частности о появлении метастазов, а уменьшение его значения — о снижении числа погибших клеток вследствие подавления развития опухоли.

Если это так, то выявление связи уровня скДНК с тяжестью или некоторыми особенностями течения инфекционного, воспалительного, аутоиммунного и опухолевого процессов открывает возможность использования скДНК как прогностического показателя исхода или тяжести болезни [9].

В последнее время стали появляться сообщения об изменении уровней циркулирующих свободно-клеточных ДНК (скДНК) при различных острых и хронических клинических патологиях. Они оказались значительно повышенными при инсультах, инфаркте миокарда, у больных с травматическими повреждениями и при сепсисе [4, 10, 11, 12, 13, 14, 15], т.е. при острых состояниях. При хронических патологиях (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит), хронических

обструктивных заболеваниях легких [16], при хроническом действии малых доз ионизирующего излучения концентрация скДНК в плазме крови была гораздо ниже.

Эти сведения дают возможность предположить, что уровень скДНК может демонстрировать подъем от легкой до значительной степени, представляя соответственно спектр воспаления от базового хронического состояния до острого шокового. В случаях точного установления, что уровни скДНК действительно колеблются вдоль континуума соответственно степени воспаления, эти данные должны значительно отличаться от доступных для измерений в кровотоке показателей таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и цитокинов, которые трудно обнаружить при более низком спектре воспалительного процесса.

Хотя обычно приведенный диапазон для уровней скДНК у здоровых индивидуумов составляет 0—100 нг/мл [9, 15], значительные колебания концентрации скДНК, частично объясняемые применением многочисленных методов в измерении ДНК и различных единиц измерения [16], несколько сдерживают в настоящее время распространение данного показателя в практической медицине.

Отсутствие стандартизированного метода возможно является причиной не только слабой определенности пределов нормальных величин, но также и существования некоторого перекрытия в концентрации скДНК между здоровыми индивидуумами и больными [17].

Например, по данным Rainer et al. [12], использовавший метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), из-за больших колебаний нижняя граница концентрации скДНК у больных с острым венечным синдромом (1,170 GE/мл) перекрывалась с величинами того же уровня, как и измеренные у здоровых индивидуумов. Тогда как у больных в критическом состоянии с тяжелым сепсисом или септическим шоком медиана плазменной концентрации скДНК, равная 8,070 GE/mL, рассматривалась повышенной в допущении [14], что анализ сделан в той же лаборатории, тем же методом, что в настоящем анализе. Аналогично Kocsis et al. [18] сообщали, что уровни плазменной скДНК были значительно более высокими при тяжелых острых панкреатитах [медиана 989 нг/мл (149,848 GE/мл)], чем в легкой форме той же самой болезни, но соответствовали этим показателям больных с тяжелой травмой (свыше 181,000 GE/мл) [12]. В то же время при септическом шоке медиана плазменной концентрации скДНК оказалась еще выше — 3,303 нг/мл (500,454 GE/мл) [18].

С другой стороны, Okkonen et al. [19] в своих исследованиях на больных, подвергшихся механической вентиляции легких, обнаружили медиану плазменной концентрации скДНК в пределах 11,853 GE/мл, что было значительно ниже, чем данные Kocsis et al. [18].

Так, по данным анализа ряда исследований, использовавших реагент (краситель) Quant-iT для определения скДНК [20], было обнаружено, что воспаление инфекционной этиологии сопровождалось

более высокими уровнями скДНК, колеблющимися в пределах от 1,330 до 2,270 нг/мл (медиана 1,740 нг/мл), тогда как при хронических воспалениях оно колебалось от 759 до 940 нг/мл (медиана 825 нг/мл). При этом больные с инфекциями имели наивысшие уровни скДНК (3,469 и 1,659 мкг/мл соответственно среди выживших и не выживших); больные с острыми воспалительными заболеваниями оказались в середине с уровнями скДНК, колеблющимися в пределах 175—645 мкг/мл; а у больных с хроническим воспалением имелись самые низкие показатели с колебаниями от 50 до 79 мкг/мл.

Ряд исследователей использовали многочисленные характеристики больных, чтобы многократно стратифицировать свою группу анализа для выявления показателей, связанных с различиями по величинам скДНК [21]. Наиболее общий метод стратификации был по тяжести воспалительного заболевания в пределах своих анализируемых популяций, либо при наличии и без микроангиопатии [22] или тяжести ИБС [23]. В большинстве исследований сравнивались уровни скДНК, полученные в период госпитализации, между группами, переживших и не переживших сепсис [24, 25], а также по группам «болезнь» или «тяжелая болезнь» относительно контрольных групп.

Некоторые делали сравнения в различные временные точки после диагностирования сепсиса, но не находили статистически значимых различий ни в одной из четырех исследованных точек времени [11].

Учитывая корреляцию скДНК с клиническими результатами, по данным ряда исследований, оказалось возможным провести прогнозирование смертности по изменению уровней скДНК [11, 21, 24, 25]. При этом чувствительность прогнозирования смертности была в пределах от 67 до 100%, а специфичность — от 67 до 79% [21, 24]. Вместе с тем эти данные по смертности были только среди тех когорт, которые авторы смогли проанализировать для выявления прогностической величины уровня скДНК, т.е. в основном от больных с сепсисом, а в одном случае — от больных с ожогами второй степени по крайней мере 25% площади их тела. Поэтому для предсказания смертности при других воспалительных состояниях в различных популяциях необходимы дальнейшие исследования.

Кроме смертности многие авторы исследовали наличие корреляций между уровнями скДНК и тяжестью болезни. Выявлено, что высокие уровни скДНК у больных с инфекциями были связаны с септическим шоком, применением механической вентиляции, наличием редуцированного сознания, гипотензией, необходимостью введения вазопрессоров и пребывания в палатах интенсивной терапии, общей продолжительностью госпитализации, а также высокими баллами при оценке по шкалам Acute Physiology и Chronic Health Evaluation (APACHE), Pitt bacteremia, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), масштабной оценке комы Glasgow менее 15 [11, 21, 25].

В исследовании Margraf et al. [26] у больных с многочисленными травмами, выявляемый сразу после травмы и повторно через недельный срок

паттерн повышения скДНК был связан с высокими баллами по шкале Multiple Organ Dysfunction Scores.

Степень тяжести ишемической болезни сердца у больных в стадии острого воспалительного процесса, установленная по данным коронарной томографической ангиографии — степени люминального стеноза и количестве пораженных сегментов венозной артерии, числе основных неблагоприятных сердечных событий, оценке по шкалам Multi-Organ Dysfunction и Sequential Organ Failure Assessment, коррелировала с уровнями скДНК [23, 26].

Вместе с тем выявлено множество клинических показателей, с которыми не согласовывались изменения уровня скДНК. Они включали индекс массы тела, уровень систолического и диастолического давления крови, силу ладонного сжатия, почечную недостаточность в пожилом возрасте и у больных с диабетом II типа [22, 27].

Нужно заметить, что если уровни скДНК хорошо коррелируют с показателями клинических исходов, как, например, смертность и степень тяжести болезни, то корреляция скДНК с различными биомаркерами воспаления была малоубедительной.

К примеру, одним из часто используемых в научно-исследовательской и клинической практике биомаркеров острого воспаления считается С-реактивный белок, который продуцируется гепатоцитами и индуцируется цитокинами: преимущественно IL-6, а также IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Увеличение этого показателя коррелировало с увеличением уровней скДНК в половине всех случаев в статистически значимом порядке [11, 27], в остальных же случаях значимость терялась, или результаты трудно было интерпретировать из-за небольшой выборки [21, 24, 25, 26]. Дополнительно к этому там же проводились исследования корреляции между уровнями скДНК и другими воспалительными биомаркерами, как например, IL-6, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), procalcitonin и myeloperoxidase (MPO). Но здесь доказательство связи оказалось неубедительным из-за малого числа выборки и недостаточной стратификации (например, неочевидность связи между IL-6 и тяжестью воспаления, объекта выборки или метода квантификации ДНК). Кроме того, исследуемые биомаркеры могут быть нелинейно связаны с тяжестью воспалительного процесса, особенно в более низком конце его спектра.

Эти сведения демонстрируют, что изменения уровня скДНК в большей степени и более последовательно согласуются с клиническими маркерами болезни при серьезной инфекции и остром воспалении, чем при хроническом.

Известно, что клиническая картина сепсиса обуславливается патогенетическим воздействием на организм циркулирующих в крови микроорганизмов и/или микробных токсинов [26].

В таких условиях, течение заболевания и смертность являются результатом неконтролируемой активизации процессов воспаления и свертывания крови, которые ведут от микрососудистого тромбоза к последующему синдрому мультиорганной дисфункции.

По ряду сообщений, скДНК выполняет важную связующую роль между процессами врожденного иммунитета, свертывания и воспаления [26, 28, 29]. На начальном этапе активизированные микробными или воспалительными стимулами нейтрофилы освобождают сетеподобные структуры, известные как нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), которые сформированы из скДНК, гистонов и антимикробных белков [26]. Эти структуры связываются с микроорганизмами, предотвращая их распространение, и обеспечивают высокую локальную концентрацию энзимов нейтрофильных гранул для уничтожения бактерий.

Но в дальнейшем избыточное количество NETs активируют и патогенетические звенья септического процесса. В частности, скДНК инициирует основные пути коагуляции крови и запускает процесс внутрисосудистого свертывания крови [30]. Определенным подтверждением чему может служить повышение уровня скДНК у больных с тромбозами глубоких вен [28]. В целом взаимодействие скДНК с тромбоцитами, результируясь в образовании микроваскулярных тромбозов, приводит к тканевой гипоксии и эндотелиальному повреждению [28, 29].

Исходя из этого, становится ясной основа высокой дискриминативной способности изменений уровня скДНК для предсказания летальности среди больных с тяжелым сепсисом, получающих лечение в палатах интенсивной терапии [30]. Поскольку больные с более высокой плазменной концентрацией скДНК, вероятнее всего, столкнутся с серьезными осложнениями в виде дисфункции/недостаточности органов и смертью.

Как прогностический индикатор летальности среди септических больных в палатах интенсивной терапии скДНК — возможно единственный параметр, обладающий наибольшей предсказующей способностью, даже когда его комбинируют с существующими клиническими шкальными системами, такими как: MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) и APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [30].

Эти исследования указывают, что показатели скДНК коррелируют и способны предсказывать смертность, но необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих сведений, которые должны быть проведены в различных популяциях и при различных других воспалительных состояниях и заболеваниях.

Следовательно, количественные параметры скДНК в определенной степени зависят от используемого метода определения и реактивов; увеличение уровней скДНК происходит в направлении от хронического до острого воспаления и далее к тяжелой инфекции и критическому состоянию, независимо от использованных реагентов; уровни скДНК коррелируют с такими клиническими параметрами, как смертность и тяжесть состояния больных, и могут служить в качестве предикторных показателей для них.

**Прозрачность исследования.** Данное исследование выполнено в рамках диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Синдром кишечной недостаточ-

ности при острой кишечной непроходимости» по специальности 14.00.27 — хирургия.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies and Mendelian disorders: new innovative strategies / S. Hahn, L.G. Jackson, V. Kolla [et al.] // *Expert Rev. Mol. Diagn.* — 2009. — Vol. 9(6). — P.613—621.
2. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a simple fluorescent test in patients with breast cancer / R. Agassi, D. Czeiger, G. Shaked [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2015. — № 143. — P.18—24.
3. Universal noninvasive detection of solid organ transplant rejection / T.M. Snyder, K.K. Khush, H.A. Valentine, S.R. Quake // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108(15). — P. 6229—6234.
4. Current status and future potential of somatic mutation testing from circulating free DNA in patients with solid tumours / K.L. Aung, R.E. Board, G. Ellison [et al.] // *HUGO J.* — 2010. — Vol. 4(1—4). — P.11—21.
5. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood / E. Crowley, F. Di Nicolantonio, F. Loupakis, A. Bardelli // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 10(8). — P. 472—484.
6. Alfirevic, Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis / Z. Alfirevic, K. Sundberg, S. Brigham // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Vol. 3. — CD003252.
7. Francis, G. Circulating Cell-Free Tumour DNA in the Management of Cancer / G. Francis, S. Stein // *Int. J. Mol. Sci.* — 2015. — № 16. — P.14122—14142.
8. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection / Kyongchol Kim, Dong Gue Shin, Min Koo Park [et al.] // *Ann. Surg. Treat. Res.* — 2014. — Vol. 86(3). — P.136—142.
9. Butt, A.N. Overview of circulating nucleic acids in plasma/serum / A.N. Butt, R. Swaminathan // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1137. — P.236—242.
10. Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction / D. Antonatos, S. Patsilinos, S. Spanodimos [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1075. — P.278—281.
11. Fatal outcome in bacteremia is characterized by high plasma cell free DNA concentration and apoptotic DNA fragmentation: a prospective cohort study / R. Huttunen, T. Kuparinen, J. Jylhava [et al.] // *P. Lo. S. One.* — 2011. — Vol. 6. — P.21700.
12. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients / Y.M. Lo, T.H. Rainer, L.Y. Chan [et al.] // *Clin. Chem.* — 2000. — Vol. 46. — P.319—323.
13. Cell-free DNA in the plasma of patients with systemic sclerosis / M. Mosca, T. Giuliano, G. Cuomo [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28. — P.1437—1440.
14. Cell-free plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock / K. Saukkonen, P. Lakkisto, V. Pettila [et al.] // *Clin. Chem.* — 2008. — Vol. 54. — P.1000—1007.
15. Is the quantity of circulatory cell-free DNA in human plasma and serum samples associated with gender, age and frequency of blood donations? / X.Y. Zhong, S. Hahn, V. Kiefer, W. Holzgreve // *Ann. Hematol.* — 2007. — Vol. 86. — P.139—143.



16. Van der Vaart, M. Is the role of circulating DNA as a biomarker of cancer being prematurely overrated? / M. van der Vaart, P.J. Pretorius // Clin. Biochem. — 2010. — Vol. 43. — P.26—36.
17. Towards standardization of cell-free DNA measurement in plasma: controls for extraction efficiency, fragment size bias and quantification / A.S. Devonshire, A.S. Whale, A. Gutteridge [et al.] // Ann. Bioanal. Chem. — 2014. — Vol. 406. — P.6499—6512.
18. Plasma concentrations of high-mobility group box protein 1, soluble receptor for advanced glycation end-products and circulating DNA in patients with acute pancreatitis / A.K. Kocsis, A. Szabolcs, P. Hofner [et al.] // Pancreatolgy. — 2009. — Vol. 9. — P.383—391.
19. Plasma cell-free DNA in patients needing mechanical ventilation / M. Okkonen, P. Lakkisto, A.M. Korhonen1 [et al.] // Critical Care. — 2011. — Vol. 15. — R196.
20. Frank, M.O. Circulating Cell-Free DNA Differentiates Severity of Inflammation / M.O. Frank // Biological Research for Nursing. — 2016 (sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1099800416642571).
21. High cell-free DNA predicts fatal outcome among Staphylococcus aureus bacteremia patients with intensive care unit treatment / E. Forsblom, J. Aittoniemi, E. Ruotsalainen [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — e87741.
22. Increased levels of extracellular DNA in plasma are associated with diabetic microangiopathy / S.L. Jeune, D. Charue, C. Baudry [et al.]. — Abstract of poster presented at the Amer. Heart Association's Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Scientific Sessions, Toronto, Canada. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2014. — May 34. — A402.
23. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state / J.I. Borisoff, I.A. Joosen, M.O. Versteyley [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2013. — Vol. 33. — P.2032—2040.
24. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs), a potential prognostic marker for mortality in patients with severe burn injury / J. Altrichter, S. Zedler, R. Kraft [et al.] // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. — 2010. — Vol. 36. — P.551—557.
25. Admission cell free DNA levels predict 28-day mortality in patients with severe sepsis in intensive care / A. Avriel, M. Paryente Wiessman, Y. Almog [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — e100514.
26. Neutrophil-derived circulating free DNA (CF-DNA/NETs): A potential prognostic marker for posttraumatic development of inflammatory second hit and sepsis / S. Margraf, T. Logters, J. Reipen [et al.] // Shock. — 2008. — Vol. 30. — P.352—358.
27. Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: The health 2000 survey / J. Jylhava, T. Lehtimaki, A. Jula [et al.] // Atherosclerosis. — 2014. — Vol. 233. — P.268—271.
28. Fuchs, T.A. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis / T.A. Fuchs, A. Brill, D.D. Wagner // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2012. — Vol. 32. — P.1777—1783.
29. Yipp, B.G. NETosis: how vital is it? / B.G. Yipp, P. Kubes // Blood. — 2013. — Vol. 122. — P.2784—2794.
30. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis / D.J. Dwivedi, L.J. Toltl, L.L. Swystun [et al.] // Crit. Care. — 2012. — Vol. 16. — P.151.

## REFERENCES

1. Agassi R, Czeiger D, Shaked G et al. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a simple fluorescent test in patients with breast cancer. Am J Clin Pathol. 2015; 143: 18-24.
2. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 3: CD003252.
3. Altrichter J, Zedler S, Kraft R et al. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs), a potential prognostic marker for mortality in patients with severe burn injury. European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2010; 36: 551–557.
4. Antonatos D, Patsilina S, Spanodimos S et al. Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1075: 278–281.
5. Aung KL, Board RE, Ellison G et al. Current status and future potential of somatic mutation testing from circulating free DNA in patients with solid tumours. HUGO J. 2010; 4 (1–4): 11–21.
6. Avriel A, Paryente Wiessman M, Almog Y et al. Admission cell free DNA levels predict 28-day mortality in patients with severe sepsis in intensive care. PLoS One. 2014; 9: e100514.
7. Borisoff JI, Joosen IA, Versteyley MO et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2013; 33: 2032–2040.
8. Butt AN, Swaminathan R. Overview of circulating nucleic acids in plasma/serum. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1137: 236–242.
9. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol. 2013; 10 (8): 472–484.
10. Devonshire AS, Whale AS, Gutteridge A et al. Towards standardization of cell-free DNA measurement in plasma: controls for extraction efficiency, fragment size bias and quantification. Anal Bioanal Chem. 2014; 406: 6499–6512.
11. Dwivedi DJ, Toltl LJ, Swystun LL et al. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. Crit Care. 2012; 16: R151.
12. Francis G, Stein S. Circulating Cell-Free Tumour DNA in the Management of Cancer. Int J Mol Sci. 2015; 16, 14122-14142.
13. Frank MO. Circulating Cell-Free DNA Differentiates Severity of Inflammation. Biological Research for Nursing. 2016; sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1099800416642571
14. Forsblom E, Aittoniemi J, Ruotsalainen E et al. High cell-free DNA predicts fatal outcome among Staphylococcus aureus bacteremia patients with intensive care unit treatment. PLoS One. 2014; 9: e87741.
15. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32: 1777–1783.
16. Hahn S, Jackson LG, Kolla V et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies and Mendelian disorders: new innovative strategies. Expert Rev Mol Diagn. 2009; 9 (6): 613–621.
17. Huttunen R, Kuparinen T, Jylhava J. et al. Fatal outcome in bacteremia is characterized by high plasma cell free DNA concentration and apoptotic DNA fragmentation: a prospective cohort study. PLoS One. 2011; 6: e21700.
18. Jeune SL, Charue D, Baudry C et al. Increased levels of extracellular DNA in plasma are associated with diabetic microangiopathy. Abstract of poster presented at the Amer Heart Association's Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Scientific Sessions, Toronto, Canada.

- Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014, May 34; A402.
19. Jylhava J, Lehtimaki T, Jula A et al. Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: The health 2000 survey. *Atherosclerosis*. 2014; 233: 268–271.
  20. Kocsis AK, Szabolcs A, Hofner P et al. Plasma concentrations of high-mobility group box protein 1, soluble receptor for advanced glycation end-products and circulating DNA in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2009; 9: 383-391.
  21. Kyongchol Kim, Dong Gue Shin, Min Koo Park et al. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection *Ann Surg Treat Res*. 2014; 86 (3): 136-142.
  22. Margraf S, Logters T, Reipen J et al. Neutrophil-derived circulating free DNA (CF-DNA/NETs): A potential prognostic marker for posttraumatic development of inflammatory second hit and sepsis. *Shock*. 2008; 30: 352–358.
  23. Mosca M, Giuliano T, Cuomo G et al. Cell-free DNA in the plasma of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 1437–1440.
  24. Okkonen M, Lakkisto P, Korhonen A-M et al. Plasma cell-free DNA in patients needing mechanical ventilation. *Critical Care*. 2011; 15: R196.
  25. Rainer TH, Lam NY, Man CY et al. Plasma beta-globin DNA as a prognostic marker in chest pain patients. *Clin Chim Acta*. 2006; 368: 110-113.
  26. Saukkonen K, Lakkisto P, Pettila V et al. Cell-free plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock. *Clin Chem*. 2008; 54: 1000-1007.
  27. Snyder TM, Khush KK, Valantine HA, Quake SR. Universal noninvasive detection of solid organ transplant rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (15): 6229–6234.
  28. Van der Vaart M, Pretorius PJ Is the role of circulating DNA as a biomarker of cancer being prematurely overrated? *Clin Biochem*. 2010; 43: 26-36.
  29. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*. 2013; 122: 2784–2794.
  30. Zhong XY, Hahn S, Kiefer V, Holzgreve W. Is the quantity of circulatory cell-free DNA in human plasma and serum samples associated with gender, age and frequency of blood donations? *Ann Hematol*. 2007; 86: 139–143.

© А.Ю. Гордеева, М.В. Ткачева, А.В. Белостоцкий, Р.А. Чилова, Р.А. Кочарян, Ю.В. Чушков, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова, 2016

УДК 616-008.9-052(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).66-70

## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ТИПА ЧЕЛОВЕКА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА

**ГОРДЕЕВА АЛЛА ЮРЬЕВНА**, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог ЛДО № 1 Университетской клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-499-248-67-29, e-mail: ostalkaaa@gmail.com

**ТКАЧЕВА МАРИЯ ВИКТОРОВНА**, врач-эндокринолог, врач УЗИ-диагностики ООО «Клиника Сесиль», Россия, 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., 13/5, e-mail: tkacheva\_m@mail.ru

**БЕЛОСТОЦКИЙ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ**, докт. мед. наук, директор «Дирекции по координации деятельности медицинских организаций» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 115280, Москва, 2-й Автозаводский проезд, 3, тел. +7-495-531-69-80 (доб. 100), +7-495-722-09-57, e-mail: belostotskyAV@zdrav.mos.ru

**ЧИЛОВА РАИСА АЛЕКСЕЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог ЛДО № 1 Университетской клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-761-91-35, e-mail: rtchilova@gmail.com

**КОЧАРЯН РЕНИК АРТУРОВИЧ**, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, тел. +7-985-423-32-23, e-mail: kocharyan.renik@yandex.ru

**ЧУШКОВ ЮРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, тел. +7-926-619-15-66, e-mail: yury-chushkov@rambler.ru

**ЖУКОВА ЭЛЬВИРА ВАЛЕНТИНОВНА**, врач-акушер-гинеколог, зав. лечебно-диагностическим отделением № 1 Клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-998-04-41, e-mail: zhukova.elvira@mail.ru

**ТРИФОНОВА НАТАЛЬЯ СИЯТОВНА**, канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-903-773-72-02, e-mail: trifonova.nataly@mail.ru

**Реферат.** Метаболический синдром как коморбидное заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов. **Цель** — выявить влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов и зависимость качества жизни от психоэмоционального типа больного. **Материал и методы.** Анализ отечественной и зарубежной литературы по освещению проблемы качества жизни при метаболическом синдроме. **Результаты и их обсуждение.** На основе анализа исследований последних лет представлен современный взгляд на влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов, а также влияние психоэмоционального типа больных на восприятие заболевания и оценку ими качества жизни, связанного с болезнью. В обзорной статье дано обоснование необходимости при лечении

метаболического синдрома оценки качества жизни пациентов с помощью опросников, прошедших валидизацию в Российской Федерации. В отношениях врач—больной в процессе терапии врачу необходимо учитывать психоэмоциональный тип больного. **Заключение.** Современное медицинское сообщество особое внимание уделяет персонализированной медицине, в этой связи особое место занимает качество жизни, связанное со здоровьем. Достоверно доказано, что оценка качества жизни в период лечения метаболического синдрома помогает получить наиболее благоприятные результаты.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, качество жизни, ожирение, психоэмоциональный тип, бесплодие.  
**Для ссылки:** Влияние метаболического синдрома и психоэмоционального типа человека на качество жизни пациента / А.Ю. Гордеева, М.В. Ткачева, А.В. Белостоцкий [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.66—70.

## THE INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME AND PSYCHOEMOTIONAL TYPE OF THE PERSON ON QUALITY OF LIFE

**GORDEEVA ALLA YU.**, obstetrician-gynecologist of Clinic of obstetrics and gynecology of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, obstetrician-gynecologist of V.F. Snegirev University clinic of obstetrics and gynecology, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-499-248-67-29, e-mail: ostalkaaa@gmail.com

**TKACHYOVA MARIA V.**, endocrinologist, ultrasonographer of «Cecile's Clinic» Ltd., Russia, 125047, Moscow, 1st Tverskaya-Yamskaya lane, 13/5, e-mail: tkacheva\_m@mail.ru

**BELOSTOTSKY ANDREY V.**, D. Med. Sci., Director of Board of Directors for coordination of activities of medical organizations of the Department of health care of Moscow, Russia, 115280, Moscow, 2nd Avtozavodsky passage, 3, tel. +7-495-531-69-80 (ext. 100), +7-495-722-09-57, e-mail: belostotskyAV@zdrav.mos.ru

**CHILOVA RAISA A.**, D. Med. Sci., professor of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, obstetrician-gynecologist of V.F. Snegirev University clinic of obstetrics and gynecology, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-985-761-91-35, e-mail: rtchilova@gmail.com

**KOCHARIAN RENICK A.**, senior laboratory assistant of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, Moscow, tel. +7-985-423-32-23, e-mail: kocharyan.renik@yandex.ru

**CHUSHKOV YURY V.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov, the First Moscow State Medical University, Russia, tel. +7-926-619-15-66, e-mail: yury-chushkov@rambler.ru

**ZHUKOVA ELVIRA V.**, obstetrician-gynecologist, Head of the Department of medical-diagnostic № 1 of Clinic of obstetrics and gynecology of University Clinic of obstetrics and gynecology of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-985-998-04-41, e-mail: zhukova.elvira@mail.ru

**TRIFONOVA NATALYA S.**, C. Med. Sci., obstetrician-gynecologist of Clinic obstetrics and gynecology of the University hospital № 2 Medical University of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2, tel. +7-903-773-72-02, e-mail: trifonova.natalya@mail.ru

**Abstract. Aim.** Metabolic syndrome as a comorbid disease has a significant impact on quality of life and on psycho-emotional status of patients. The aim of the study is to assess the impact of metabolic syndrome on the quality of life and its dependence on psycho-emotional type of patient. **Material and methods.** Analysis of domestic and foreign literature on quality of life issues in metabolic syndrome. On the basis of analysis of recent studies we enlightened the impact of metabolic syndrome on the quality of life as well as the dependence of psycho-emotional type on perception of the disease. This review provides the rationale for the treatment of metabolic syndrome assessing the quality of life of patients with the help of validated questionnaires. In the course of therapy each doctor should take into account the psycho-emotional type of the patient. **Conclusion.** Modern medical community draws special attention to personalized medicine. In this regard a special place related to health is to be occupied by the quality of life. It is authentically proved that the evaluation of the quality of life during the course of treatment of metabolic syndrome helps to obtain the most favorable results.

**Key words:** metabolic syndrome, quality of life, obesity, psychological and emotional type of infertility.

**For reference:** Gordeeva AYu, Tkachyova MV, Belostotsky AV, Chilova RA, Kocharian RA, Chushkov YuV, Zhukova EV, Trifonova NS. Influence of the metabolic syndrome and psychoemotional type of the person on quality of life of the patient. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 66—70.

**Показатели качества жизни.** По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество жизни определяется как комфортное состояние и восприятие человеком степени удовлетворения физических, эмоциональных и социальных потребностей, в достижении его самореализации и благополучия. То есть качество жизни — это восприятие и оценка человеком своего положения в системе общечеловеческих ценностей.

Особое внимание в последнее время уделяется качеству жизни в медицине. Изучение этой проблемы позволяет осветить отношения больного к своему здоровью. Субъективное восприятие своего физического, психологического, эмоционального

и социального положения медики сегодня объединяют термином «качество жизни, связанное со здоровьем».

Изучение качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, основано на оценке следующих показателей:

1. Многомерность — когда пациент оценивает качество жизни, связанное с его здоровьем, характеристиками, которые он как ассоциирует, так и не ассоциирует с заболеванием, это дает возможность оценить влияние самой болезни и его лечение на состояние больного.

2. Изменяемость во времени. В зависимости от состояния пациента качество жизни, связанное со

здоровьем, меняется во времени. Эти данные дают возможность проводить мониторинг состояния больного и корректировать лечение.

3. Вовлеченность пациента в процесс оценки своего состояния. Это важная составляющая изучения качества жизни, когда сам больной оценивает качество своей жизни, связанное с его здоровьем [1].

На качество жизни человека, несомненно, существенное влияние оказывает состояние здоровья: чем тяжелее болезнь и ее проявления, тем ниже оценка человеком качества жизни. Задача каждого врача и медицины в целом — существенное улучшение качества жизни при любых заболеваниях. Данные о качестве жизни, наряду с традиционным врачебным заключением, позволяют составить более полную картину болезни и прогноз ее течения.

Для оценки КЖ пациентов с различными патологиями применяется опросник MOS SF-36R (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey), который признан «золотым стандартом» среди методик измерения КЖ. Метод разработан John E. Ware в 80-х гг. прошлого столетия в США.

В России валидизация этого опросника была проведена в Санкт-Петербурге в 1998 г. сотрудниками Межнационального центра исследований качества жизни, составлена российская версия опросника SF-36, которая признана надежной и приемлемой для проведения исследований качества жизни в разных популяциях страны.

**Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни.** Актуальность изучения влияния метаболического синдрома (МС) на качество жизни связано с тем, что МС интересует исследователей всех областей клинической медицины как основа множества социально значимых патологических состояний и одной из основных причин ранней инвалидизации и высокой смертности. Проблема метаболического синдрома в последние десятилетия приняла угрожающий характер и стала значительным аспектом общественного здоровья в большинстве стран мира. ВОЗ признала МС новой неинфекционной пандемией, охватившей мир. Социальная значимость проблемы метаболического синдрома определяется значительным снижением качества жизни, ее продолжительности (больные с МС живут на 7—10 лет меньше) и работоспособности [1, 2].

Пациенты с различным сочетанием и количеством компонентов МС имеют комплекс нарушений, влияющих на качество жизни.

Ранняя диагностика и профилактика метаболического синдрома крайне важна, потому что лечебные мероприятия в этот период могут не только приостановить процесс развития осложнений, но и способствовать обратному развитию симптомов. Раннее лечение МС намного улучшает жизненный прогноз, повышает качество жизни и является первичной профилактикой серьезных осложнений.

Клиническая симптоматика метаболического синдрома длительный период не выражена. Пациенты обращаются за медицинской помощью, когда начинаются осложнения, которые требуют больших усилий и характеризуются худшим прогнозом как

самого заболевания, так и значительного ухудшения качества жизни [3, 4]. Исследования достоверно доказали, что чем позже диагностируется метаболический синдром, тем больше ассоциированных с МС заболеваний выявляется, тем тяжелее их течение и ниже качество жизни.

К группе риска развития метаболического синдрома относятся пациенты с избыточной массой тела, ожирением, артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, ишемической болезнью сердца, сосудистыми заболеваниями.

Жалобы пациентов с МС по своему спектру бесконечны, начиная с эстетических проблем, связанных с избыточной массой тела, что поначалу больше всего беспокоит пациентов, и далее жалобы, ассоциированные с синдромальными проявлениями МС, связанными с гинекологическими проблемами, формированием сердечно-сосудистой недостаточности, ишемической болезни сердца, сахарного диабета II типа, гипертонической болезни и их осложнениями [4, 5]. Больше всего больных беспокоят и субъективно влияют на качество жизни неспецифические проявления МС — это головные боли, быстрая утомляемость, вялость, апатия, запоры, головокружение и т.д. [5, 6, 7].

Гипертоническая болезнь является одной ведущих компонентов метаболического синдрома. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной и социально значимой проблемой среди сердечно-сосудистых заболеваний.

Конечная цель лечения АГ в структуре метаболического синдрома — это предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений и сохранение хорошего уровня качества жизни. Уровень артериального давления (АД) достоверно влияет на физические и эмоциональные показатели здоровья больных [5, 6, 7]. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых показывают обратно пропорциональную связь качества жизни с уровнем артериального давления.

Показатель качества жизни значительно ухудшается при сочетании АД с другими компонентами МС, особенно с ожирением и сахарным диабетом II типа. Более того, при анализе влияния ожирения на КЖ выявлено, что с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [соотношения массы тела в кг и рост больного в метрах в квадрате ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )] у пациентов наблюдается большее количество компонентов метаболического синдрома. Немаловажную роль в оценке пациентом КЖ играет сахарный диабет II типа. Сахарный диабет снижает жизненную активность, ограничивает физическую деятельность, значительно ухудшает самочувствие пациентов и негативно влияет на оценку качества жизни [7].

Одним из серьезных осложнений метаболического синдрома, которое является социально значимой проблемой, является бесплодие. В нашей стране критическим считается показатель бесплодия 15%, частота бесплодного брака в настоящее время составляет 15—17%. Неуклонный рост больных с МС в последние годы приводит к росту бесплодия. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста является одной из наиболее частых причин

ановуляторного бесплодия и ранних потерь беременности. В структуре нарушений репродуктивных функций частота МС составляет около 30—35%, а среди пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия — до 70%, в то время как у женщин с нормальным весом частота бесплодия составляет 18%. Именно поэтому профилактика и лечение бесплодия у женщин с метаболическим синдромом приобретает государственное значение.

Для достижения оптимального эффекта от терапевтических вмешательств необходимо учитывать влияние проявления всех компонентов метаболического синдрома на качество жизни. Учитывая, что КЖ базируется на субъективном восприятии пациентом своего состояния, оценка КЖ может использоваться как для характеристик тяжести патологического процесса, диагностики наиболее значимых проявлений патологического процесса, что немало важно, так и для определения терапевтического эффекта [7, 8].

**Влияние психоэмоционального типа пациента на оценку качества жизни.** Врачам при оценке терапевтического эффекта от проводимой терапии необходимо оценить психоэмоциональный тип личности пациента, его реакцию на болезнь и субъективную оценку качества жизни, учитывая фактор особенностей личности больного. Известно, что на одну и ту же болезнь, в зависимости от особенностей личности, реакция, как правило, разная.

Реакцию пациентов на заболевание можно классифицировать по эмоциональному отношению к болезням:

1. Больной переоценивает тяжесть своего заболевания, живет в тревоге и страхе, боится осложнений инвалидизации. У таких пациентов может сформироваться эмоциональная зависимость от врача. Такая реакция называется фобической, и с этими больными необходимо быть крайне внимательными и, возможно, им необходимо неоднократно объяснять, как его обследуют и почему назначают те или иные препараты и лабораторно-клинические обследования. Нет никаких сомнений, что для таких больных болезнь является эмоциональной катастрофой, и они будут оценивать качество собственной жизни как крайне низкое [7, 8].

2. Для некоторых больных требуется особенная эмоциональная работа врача, потому что заболев, они начинают стыдиться своей болезни, начинают чувствовать свою несостоятельность, некоторую неполноценность. Такие больные болезненно воспринимают замечания окружающих. Они склонны к непредсказуемым импульсивным реакциям и депрессии. Это так называемая сенситивная реакция.

3. Особую группу больных составляют пациенты с так называемой депрессивной реакцией на болезнь. Им присуще глубокое переживание своей вины в наступлении болезни, которое распространяется и на ощущение вины перед родными и близкими. Они готовы обвинить свой образ жизни и восприятие болезни как некой «кары».

4. Достаточно большую группу составляют пациенты, которые полностью погружаются в болезнь, и сфера всех интересов сужается до постоянных мыслей о болезни, а все остальное смещается на

периферию сознания. Это ипохондрическое состояние может существенно осложнить лечение болезни и ее исход.

5. Небольшую группу составляют пациенты с истерической реакцией на болезнь. Они начинают использовать болезнь как средство манипулирования окружающими и врачами. Начинают убеждать всех вокруг и лечащих докторов в тяжести болезни. К подобным больным с гипертрофическим отношением к своему состоянию требуется особый подход медицинского персонала.

6. Реакция пациентов с ассоциированными с метаболическим синдромом и психическими заболеваниями может уходить в глубокую депрессию с попытками суицида. В их сознании хроническое заболевание ассоциируется с неизлечимым недугом, усугубляющим их психоэмоциональное состояние.

7. У некоторых пациентов наблюдается регрессивная реакция со снижением мотивации и поведенческая нацеленность на инвалидность.

8. Пациенты, которые не верят в эффективность лечения, впадают в другую крайность — это мощная мотивация завершить все начатые дела и продуктивно потратить остаток жизни. Такие больные могут отказываться от лечения и не принимать назначенные врачом препараты. В этом случае большую роль играет врачебный талант убеждения.

9. Самые комфортные для врача больные — это те, которые адекватно оценивают свое состояние, тяжесть заболевания, признают факт наличия болезни и сотрудничают с врачом в борьбе с недугом [8].

Рассмотренные выше поведенческие факторы разных личностей влияют на оценку качества жизни и на результат лечения. Пациенты с проявлениями метаболического синдрома не являются исключением. Незнание реакции пациента на болезнь может стать серьезным препятствием к своевременному и полноценному лечению, поэтому врачебное сообщество должно особое внимание уделить отношению пациента к собственной болезни и на этапе сбора анамнеза обратить на это пристальное внимание с целью дальнейшей психоэмоциональной работы с пациентом. Подобное внимательное отношение к эмоциональному состоянию больных может существенно повлиять на исход болезни.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. акад. Ю.Л. Шевченко. — 2-е изд. — М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. — 320 с.
2. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации:

определение, диагностические критерии, первичная профилактика, лечение / Н.М. Ахметжанов, С.А. Бутрова, И.И. Дедов [и др.] // *Consilium medicos кардиология*. — 2010. — Т. 12, № 5. — С.12.

3. Алексеева, Н.С. Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов / Н.С. Алексеева / Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2014. — № 6. — С.5.
4. Демидова, Т.Ю. Борьба с ожирением — необходимое звено профилактики сахарного диабета II типа / Т.Ю. Демидова // *Диабет. Образ жизни*. — 2005. — № 6 (100). — С.55—56.
5. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / Е.И. Красильникова, Е.И. Баранова, Я.В. Благоклонная [и др.] // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — Т. 17, № 5. — С.405—414.
6. Хохлов, А.Л. Взаимосвязь показателей качества жизни и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома / А.Л. Хохлов, А.Н. Жилина, Т.А. Буйдина // *Качественная клиническая практика*. — 2006. — № 2. — С.19—23.
7. Чазова, И.Е. Метаболический синдром, сахарный диабет II типа и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. — 2003. — Т. 2, № 3. — С.102—104.
8. Lautatzis, M.E. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review / M.E. Lautatzis, D.G. Goulis, M. Vrontakis // *Metabolism*. — 2013. — Vol. 62. — P.1522—1534.

## REFERENCES

1. Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva jizni v medicine [Guide to research of quality of life]. Moscow: ZAO "OLMA Media Grupp". 2007; 2: 320 p.
2. Ahmedjanov NM, Buturova SA, Dedov I et al. Konsensus rossijskih ekspertov po problem metabolicheskogo sindroma v Rossijskoy Federatsii: opredeleniye, diagnosticheskiye kriterii, pervichnaya profilaktika, lecheniye [Consensus of the Russian experts in a problem of a metabolic syndrome in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prophylaxis, treatment]. *Consilium medicos kardiologiya [cardiology]*. 2010; 12 (5): 12.
3. Alekseyeva NS. Vliyaniye komponentov metabolicheskogo sindroma na kachestvo jizni patsiyentov [Influence of components of a metabolic syndrome on quality of life of patients]. *Novokuznetski gosudarstvenni institute usovershenstvovaniya vrachey — Byulleten VCNTS CO RAMN [Novokuznetsk state institute of improvement of doctors — The Bulletin]*. 2014; 6: 5.
4. Demidova TY. Borba s ojireniyem — neobhodimoye zveno profilaktiki saharnogo diabeta II-tipa [Fight against an obesity — a neobkhodimiy link of prophylaxis of a diabetes mellitus II types]. *Diabet: obraz jizni [Diabetes: way of life]*. 2005; 6 (100): 55—56.
5. Krasilnikova EI, Baranova EI, Blagosklonnaya YV et al. Mehanizmi razvitiya arterialnoy gipertenzii u bolnih metabolicheskim sindromom [Mechanisms of development of arterial hypertension in patients with a metabolic syndrome]. *Arterialnaya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2011; 17 (5): 405—414.
6. Hohlov AL, Jilina AN, Buydina TA. Vzaimisvyaz pokazateley kachestva jizni i osobennostey psihologicheskogo statusa s klinicheskimi proyavleniyami metabolicheskogo sindroma [Interrelation of indicators of quality of life and features of the psychological status with clinical implications of a metabolic syndrome]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Good clinical practice]*. 2006; 2: 19-23.
7. Chazova IY, Michka VB. Metabolicheski sindrom, saharni diabet II-tipa i arterialnaya gipertenziya [Metabolic syndrome, diabetes mellitus II types and arterial hypertension]. *Serdts: jurnal dlya praktikuyushih vrachey [Heart: the magazine for the practicing doctors]*. 2003; 2 (3): 102—104.
8. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism*. 2013; 62: 1522-1534.

© Е.А. Сокова, Р.А. Чилова, Г.Ф. Проклова, Ю.В. Мекша, О.А. Демидова, 2016

УДК 615.015.4:618.2(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).70-75

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**СОКОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА**, канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2, e-mail: sokova2@rambler.ru

**ЧИЛОВА РАИСА АЛЕКСЕЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**ПРОКЛОВА ГУЗЕЛЬ ФАРИТОВНА**, лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**МЕКША ЮРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ**, канд. мед. наук, зав. родовым отделением Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**ДЕМИДОВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**, канд. фарм. наук, научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2

**Реферат. Цель исследования** — представить современную научную информацию по метаболическим особенностям лекарственных средств у беременных, которые могут приводить к изменениям их эффективности и безопасности. **Материал и методы.** Поиск информации по особенностям метаболизма лекарственных средств во время беременности выполнялся в базе данных MEDLINE и другим электронным ресурсам

по ключевым словам: беременность, лекарственное средство, безопасность, эффективность, цитохром P-450, метаболизм. **Результаты и их обсуждение.** Во время беременности происходят значительные физиологические изменения, которые определяют особенности клинической фармакологии лекарственных средств в материнско-плацентарно-плодном комплексе. При беременности активность изоферментов CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 и UGT повышается, а CYP1A2 и CYP2C19 снижается. **Заключение.** Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности определяют потенциальную необходимость селективного выбора лекарственного средства (например, глибурида, флуоксетина, ламотриджина и др.) и режима его дозирования. **Ключевые слова:** беременность, лекарственное средство, безопасность, эффективность, цитохром P-450, изофермент, метаболизм.

**Для ссылки:** Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности / Е.А. Сокова, Р.А. Чилова, Г.Ф. Проклова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.70—75.

## THE CHARACTERISTICS OF DRUG METABOLISM DURING PREGNANCY

**SOKOVA ELENA A.**, *C. Med. Sci., associate professor, senior research officer of Center of clinical pharmacology of Scientific Center for expert evaluation of medical products, Russia, 127051, Moscow, Petrovsky ave., 8, b. 2, e-mail: sokova2@rambler.ru*

**CHILOVA RAISA A.**, *D. Med. Sci., professor of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Pirogovskaya str. 2, b. 4*

**PROKOVA GUZEL F.**, *laboratory assistant of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Pirogovskaya str. 2, b. 4*

**MEKSHA YURY V.**, *C. Med. Sci., Head of the Department of obstetrics of V.F. Snegirev Clinic of obstetrics and gynecology of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Pirogovskaya str. 2, b. 4*

**DEMIDOVA OLGA A.**, *C. Pharm. Sci., research worker of Center of clinical pharmacology of Scientific Center for expert evaluation of medical products, Russia, 127051, Moscow, Petrovsky ave., 8, b. 2*

**Abstract. Aim.** The article highlights contemporary scientific issues concerning the effects of pregnancy on drug metabolism and its clinical implications for drug therapy. **Material and methods.** The search for information on contemporary scientific issues of drug metabolism during pregnancy was performed in MEDLINE and in other internet resources based on key words: pregnancy, drugs, safety, efficacy, drug metabolism, CYP-450; enzyme. **Results and discussion.** Pregnancy is associated with significant physiologic changes that determine clinical pharmacology of drugs in maternal-placental-fetus complex. Pregnancy appears to increase the activity of some enzymes (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 and UGT), while other ones seem to have decreased activity (CYP1A2 and CYP2C19). **Conclusion.** Learning the effects of pregnancy on total drug exposure is often the first step in understanding drug's pharmacokinetics and the potential need in medication selection and dosage (for example of glyburide, fluoxetine, lamotrigene).

**Key words:** pregnancy, drugs, safety, efficacy, drug metabolism, CYP-450, enzyme.

**For reference:** Sokova EA, Chilova RA, Prokova GF, Demidova OA. The characteristics of drug metabolism during pregnancy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 70—75.

Оценка влияния лекарственных средств (ЛС) на беременную женщину и эмбрион/плод осложнена отсутствием подробных данных по фармакокинетике и фармакодинамике для большинства ЛС по этическим соображениям. Во время беременности происходят значительные физиологические изменения, которые определяют особенности клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе и, как следствие, потенциальную необходимость селективного выбора ЛС и режима его дозирования [1, 2].

В идеале клиницист должен знать фармакокинетику любого ЛС, вводимого беременной, включая особенности его метаболизма в зависимости от стадии гестации. Любое изменение метаболизма ЛС в организме матери во время беременности может иметь серьезные последствия для безопасности фармакотерапии и для состояния развивающегося эмбриона или плода. Не вызывает сомнения, что нужно учитывать и изменения фармакодинамических эффектов (например, при назначении токолитической терапии β-адреностимуляторами при преждевременных родах).

Система цитохрома P-450 (CYP) является основной окислительной системой метаболизма ЛС в организме человека и играет критическую роль в их распределении [3]. Исследования последних

лет показали наличие изменений активности ферментов метаболизма ЛС при беременности (таблица).

Тип конкретного изофермента, участвующего в метаболизме конкретного ЛС, зависит от химической структуры субстанции лекарственного препарата. Для одних биотрансформация ЛС происходит одним изоферментом, для других в изменении метаболического профиля участвует целый каскад изоферментов. Активность того или иного фермента метаболизма определяется по фармакокинетике «маркерного» субстрата путем измерения концентрации неизмененного вещества и концентрации его метаболита в сыворотке или плазме крови. Под действием изоферментов CYP ЛС превращаются в гидрофильные вещества и метаболиты, в результате чего скорость выведения почками данных соединений возрастает.

Во время беременности отмечается разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов, участвующих в I и II фазах метаболизма ЛС, что приводит к изменению их фармакокинетики, причем для ряда ферментов эта активность варьирует в зависимости от сроков беременности (например, активность изофермента CYP3A4 повышена в течение всего срока беременности).

Специфические изменения ферментов метаболизма лекарственных средств при беременности

Изофермент	Изменения активности во время беременности	Лекарственное средство	Возможное клиническое значение
CYP3A	Повышена	Нифедипин, метадон, индинавир	Снижение концентрации метадона вызывает синдром отмены [4—6]
CYP2D6	Повышена	Метопролол, декстрометорфан, дулоксетин, флуоксетин, циталопрам	Снижение концентрации флуоксетина ассоциировано с нарастанием симптомов депрессии [4]
CYP1A2	Снижена	Теofilлин, клозапин, оланзапин, ондансетрон, циклобензаприн	При увеличении $T_{1/2}$ теофиллина необходимо снижение дозы [4]
UGT1A4	Повышена	Ламотриджин	Снижение концентрации ламотриджина приводит к учащению частоты судорожных эпизодов. Рекомендуется мониторинг концентрации в каждом триместре и коррекция дозы препарата [7]

До настоящего времени окончательно не установлено, почему существует детерминированность молекулярных путей метаболизма ксенобиотиков, ЛС и, возможно, эндогенных субстратов при беременности.

**Ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств**

**Подсемейство CYP3A.** Изофермент CYP3A вовлечен в метаболизм более чем 50% современных ЛС [3, 4]. Мидазолам является одним из «золотых стандартов» среди маркерных субстратов для изучения активности CYP3A. В работе M.F. Hebert et al. определяли влияние беременности на активность CYP3A по фармакокинетике мидазолама. Было отмечено увеличение в 2 раза клиренса мидазолама во время беременности по сравнению с послеродовым периодом, что приводило к снижению его биодоступности (рис. 1). Увеличение активности CYP3A во время беременности на 35—38% было подтверждено также в исследовании с маркерным препаратом декстрометорфаном [3]. Было отмечено увеличение на 25—33% клиренса нелфинавира при беременности [5, 6, 7]. Поскольку CYP3A участвует в метаболизме большого количества ЛС, результаты этих исследований должны учитываться при установлении режима дозирования субстратов этого изофермента у беременных [3, 4]. Особенно это

касается ЛС с узким терапевтическим диапазоном, у которых может уменьшаться клинически эффективная концентрация в плазме крови. Например, концентрация индинавира – ЛС для лечения ВИЧ-инфекции, субстрата CYP3A и Р гликопротеина, составляет всего 1/3 от концентрации препарата у женщин спустя 6—10 нед после родов. С другой стороны, концентрация ЛС с подобранным режимом дозирования во время беременности и являющихся субстратами CYP3A может достигать токсических значений в послеродовом периоде.

**Подсемейство CYP2D6.** В состав подсемейства CYP2D входит единственный изофермент CYP2D6, который обнаруживается в основном в печени и метаболизирует около 20% всех известных ЛС, в том числе нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы,  $\beta$ -адреноблокаторы и многие другие.

Маркерными субстратами, используемыми для фенотипирования CYP2D6, являются декстрометорфан и метопролол. Установлено, что беременность оказывает существенное влияние на активность CYP2D6. Активность этого изофермента у беременных с различной скоростью метаболизма ксенобиотиков меняется разнонаправлено: у «экстенсивных» и «быстрых» метаболизаторов по CYP2D6 повышается, а у «медленных» метаболизаторов еще больше снижается [8, 9]. В исследовании было показано, что активность CYP2D6 во втором триместре беременности возрастает на 25,6%, а к концу беременности — на 47,8%, причем значительная вариабельность обусловлена генетическим полиморфизмом. На рис. 2 приведены усредненные кривые концентрации субстратов CYP2D6 во время беременности и у тех же пациентов через 3 мес после родов, которые наглядно иллюстрируют снижение терапевтической концентрации препаратов во время гестации [10].

В исследовании T. Yer et al. (2011) было продемонстрировано значительное возрастание клиренса метопролола в III триместре беременности (292%). По мнению авторов, это диктует необходимость повышения дозы метопролола в 3—4 раза [11]. Клиренс клонидина, субстрата CYP2D6, также повышен на 80% у беременных. Интересен факт, что у небеременных клонидин элиминируется преимущественно почками (59%), а у беременных только 36% клонидина выводится в неизменном виде с мочой [12]. Увеличение активности CYP2D6 во время беременности настолько велико, что основной

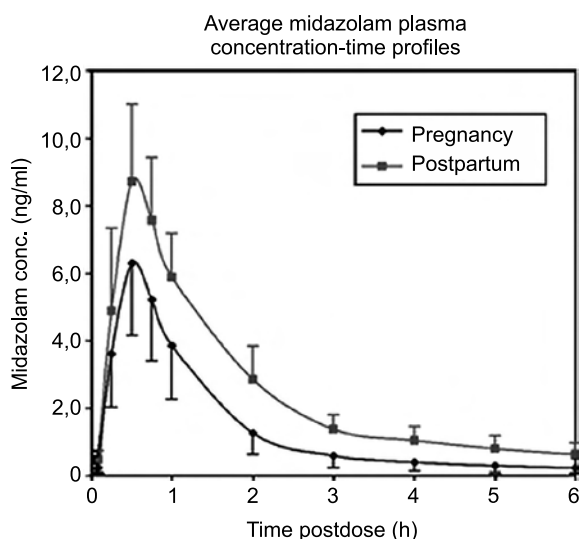


Рис. 1. Кривые концентрации мидазолама во время беременности и в послеродовом периоде (Hebert M.F. et al.) [8]



почечный путь выведения для клонидина переключается на метаболический.

Принимая во внимание факт снижения активности CYP2D6 у «медленных» метаболизаторов во время беременности, важно прогнозировать побочное действие субстратов этого изофермента. В клинической практике в связи с депрессией беременным нередко назначают антидепрессант флуоксетин, который метаболизируется изоферментом CYP2D6, ген которого обладает полиморфизмом. Было установлено, что у «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 нежелательные реакции при лечении флуоксетином (седативный эффект, кардиотоксичность, аритмии и др.) возникают чаще, что объясняется высокими концентрациями препарата в крови [13]. Поэтому перед назначением беременным женщинам антидепрессантов необходимо провести генотипирование для выявления носительства аллельных вариантов гена CYP2D6.

**Подсемейство CYP2C9.** CYP2C9 участвует в метаболизме 10% ЛС. CYP2C9 является основным ферментом метаболизма фенитоина. Клиренс маркерного препарата фенитоина увеличен в 1,5 раза на протяжении всего периода гестации по сравнению с небеременными [14].

Основным изоферментом биотрансформации сахароснижающего препарата глибурида, который назначают беременным с гестационным диабетом, является CYP2C9 (CYP3A и CYP2C19 также участвуют в метаболизме глибурида). В исследовании M.F. Hebert et al. было показано снижение концентрации глибурида на 50% у беременных, что предполагает назначение более высоких доз препарата (рис. 3).

**Подсемейство CYP1A2.** Активность изофермента CYP1A2 снижена и остается низкой на протяжении всего периода беременности, что сопровождается снижением скорости метаболизма ряда субстратов этого изофермента (кофеин, теofilлин) [15]. Так, отмечается прогрессивное увеличение  $T_{1/2}$  кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II — 12 ч, в III — 18 ч). Отмечается снижение клиренса теofilлина в III триместре беременности, с увеличением  $T_{1/2}$  до 12 ч по сравнению с 9,5 ч в послеродовом периоде, что предполагает необходимость уменьшения дозы теofilлина на поздних стадиях беременности для предотвращения токсичности [16].

**Подсемейство CYP2C19.** Активность CYP2C19 также снижена во время беременности. В исследовании

Concentration - Time Curve  
CYP2D6 Substrate

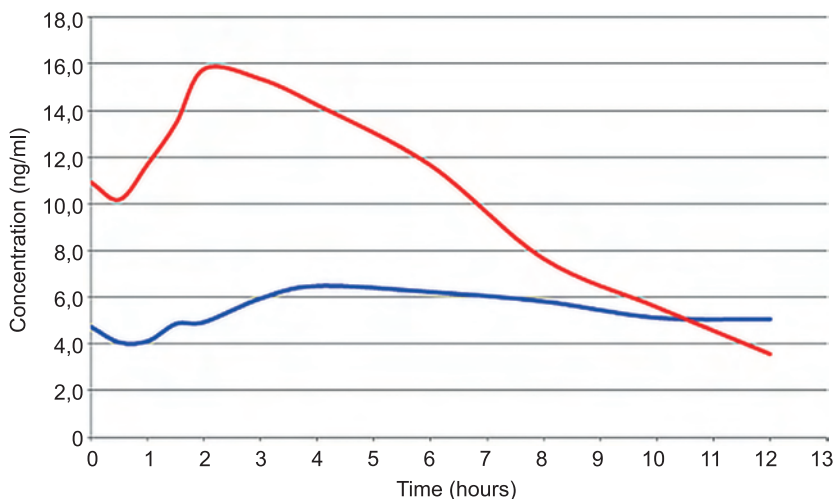


Рис. 2. Кривые концентрации субстратов CYP2D6 во время беременности (голубая линия) и у тех же пациентов через 3 мес после родов (красная линия) (Hebert M.F. et al.) [10]

довании McGready et al. была продемонстрирована низкая активность CYP2C19 во время гестации у «нормальных» и «медленных» метаболизаторов по сравнению с послеродовым периодом [17].

#### Ферменты II фазы биотрансформации лекарственных средств

##### Уридилдифосфатглюкуроновая кислота (УДФ-глюкуронилтрансфераза 1A4).

Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма ЛС. Глюкуронирование представляет собой присоединение к субстрату УДФ-глюкуроновой кислоты. Эта реакция катализируется надсемейством ферментов УДФ-глюкуронилтрансферазами (UGT). UGT1A4 метаболизирует вещества до глюкуронидных соединений, что приводит к увеличению их полярности и облегчает растворимость в воде и элиминацию. Известно большое количество субстратов UGT1A4 (амитриптилин, имипрамин, ламотриджин и др.). Увеличение активности UGT1A4 отмечено в I триместре беременности [18]. Прогестерон и прегнандиол, концентрация которых возрастает во время беременности, блокируют изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы, что приводит к замедлению глюкуронирования II фазы метаболизма

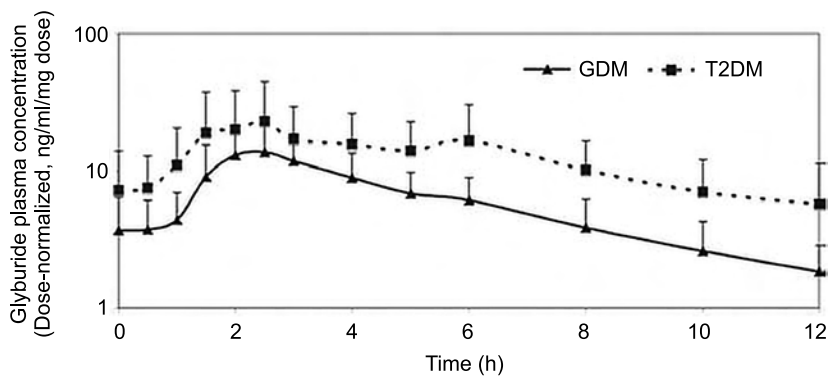


Рис. 3. Равновесная концентрация глибурида у беременных с гестационным диабетом (n=40) и у небеременных женщин с диабетом II типа (n=25) (Hebert M.F. et al.) [15]

для ряда ЛС. Возрастание клиренса субстратов UGT1A4 приводит к снижению их концентрации во время беременности и потенциально к снижению эффективности. Так, например, снижение концентрации ламотридина, субстрата UGT1A4, назначенного в терапевтических дозах во время беременности, может приводить к учащению частоты судорожных эпизодов.

**Заключение.** Во время беременности происходят значительные физиологические изменения, которые определяют особенности клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе и, как следствие, потенциальную необходимость селективного выбора ЛС и его режима дозирования [1, 2].

Во время беременности отмечается разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов, участвующих в фазах I и II метаболизма ЛС, что приводит к изменению их фармакокинетики, причем для ряда ферментов эта активность варьирует в зависимости от сроков беременности. Поэтому назначение ряда ЛС беременным в стандартных терапевтических дозировках является необоснованным с позиции клинической фармакологии. Как правило, ЛС назначаются без необходимой информации по фармакокинетике и фармакодинамике, полученной у этой популяции. В статье были представлены результаты клинических исследований метаболизма ЛС у беременных женщин, которые могут приводить к увеличению или снижению клиренса ЛС, метаболизма и, соответственно, эффективности, безопасности и режима дозирования. Эта актуальная информация для определенных фармакотерапевтических групп ЛС (например, глибурида, флуоксетина, ламотридина и др.), безусловно, должна присутствовать в соответствующем разделе инструкций по медицинскому применению ЛС.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Isoherranen, N. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? / N. Isoherranen, E. Kenneth // Drug. Metab. Dispos. — 2013. — № 41. — P.256—262.
2. Feghali, M.N. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article) / M.N. Feghali, D.R. Mattison // Journal of Biomedicine and Biotechnology. — 2011. — P.783528.
3. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy / T.S. Tracy [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2005. — Т. 192, № 2. — P.633—639.
4. Hodge, L.S. Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy / L.S. Hodge,

T.S. Tracy // Expert Opinion on Drug. Metabolism and Toxicology. — 2007. — Vol. 3, № 4. — P.557—571.

5. Pregnancy-related effects on nelfinavir-M8 pharmacokinetics: a population study with 133 women / D. Hirt [et al.] // Agents and Chemotherapy. — 2006. — Vol. 50, № 6. — P.2079—2086.
6. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women / P. Villani [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. — 2006. — Т. 62, № 3. — P.309—315.
7. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine / P.B. Pennell [et al.] // Neurology. — 2004. — Т. 62, № 2. — P.292—295.
8. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington Specialized Center of Research Study / M.F. Hebert [et al.] // Pharmacology and Therapeutics. — 2008. — Vol. 84, № 2. — P.248—253.
9. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy / T.S. Tracy [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192, № 2. — P.633—639.
10. Impact of pregnancy on pharmacokinetics of medications / M.F. Hebert [et al.] // J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol. — 2013. — Vol. 20, № 3. — P.350—357.
11. Yep, T. The pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy / T. Yep [et al.] // Annual Meeting American College of Clinical Pharmacology. — Pittsburg: PA, 2011. — P.106—107.
12. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy / M.L. Buchanan [et al.] // Drug. Metab. Dispos. — 2009. — № 37. — P.702—705.
13. Sim, S.C. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy / S.C. Sim, V. Ingelman-Sundberg // Trends Pharmacol. Sci. — 2011. — № 32. — P.72—81.
14. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding / M.S. Yerby [et al.] // Epilepsy Res. — 1990. — № 5. — P.223—228.
15. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice / M.F. Hebert [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 2009. — № 85. — P.607—614.
16. Carter, B.L. Theophylline clearance during pregnancy / B.L. Carter, C.E. Driscoll, G.D. Smith // Obstetrics and Gynecology. — 1986. — Vol. 68, № 4. — P.555—559.
17. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil / R. McGready [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 59, № 7. — P.553—537.
18. Lamotrigine clearance during pregnancy / T.A. Tran [et al.] // Neurology. — 2002. — № 23. — P.299—302.

## REFERENCES

1. Isoherranen N, Kenneth E. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? Drug Metab Dispos. 2013; 41: 256–262.
2. Feghali MN, Mattison DR. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article). Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2011; 783528.
3. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005; 192 (2): 633–639.
4. Hodge LS, Tracy TS. Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2007; 3 (4): 557–571.

5. Hirt D, Treluyer JM, Jullien V et al. Pregnancy-related effects on nelfinavir–M8 pharmacokinetics: a population study with 133 women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006; 50 (6): 2079–2086.
6. Villani P, Florida M, Pirillo MF et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV–1–infected pregnant and nonpregnant women. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 62 (3): 309–315.
7. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*. 2004; 62 (2): 292–295.
8. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, Carr DB, Buchanan ML, Rutherford T et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P–glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington Specialized Center of Research Study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 84 (2): 248–253.
9. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN et al. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192 (2): 633–639.
10. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, Carr DB, Buchanan ML, Rutherford T et al. Impact of pregnancy on pharmacokinetics of medications. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013; 20(3): 350–357.
11. Yep T, Eyal S, Easterling TR, Shen DD, Kelly EJ, Hankins GDV et al. The pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy. *Abstract of Annual Meeting American College of Clinical Pharmacology, Pittsburg? PA*. 2011; 106–107.
12. Buchanan ML, Easterling TR, Carr DB, Shen DD, Risler LJ et al. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37: 702–705.
13. Sim SC, Ingelman–Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32: 72–81.
14. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, Koerner M, Van Allen M., Leavitt AM et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res*. 1990; 5: 223–228.
15. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GDV et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 607–614.
16. Carter BL, Driscoll CE, Smith GD. Theophylline clearance during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1986; 68 (4): 555–559.
17. McGready R, Stepniewska K, Seaton E, Cho T, Cho D, Ginsberg A et al. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59 (7): 553–537.
18. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology*. 2002; 23: 299–302.

© М.В. Ткачева, А.Ю. Гордеева, А.В. Белостоцкий, Р.А. Чилова, Р.А. Кочарян, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова 2016

УДК 618.177:616-056.257:616-008.9(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).75-79

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БЕСПЛОДИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ КАК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**ТКАЧЕВА МАРИЯ ВИКТОРОВНА**, врач-эндокринолог, врач УЗИ-диагностики ООО «Клиника Сесиль», Россия, 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., 13/5, тел. +7-499-705-04-19, e-mail: tkacheva\_m@mail.ru

**ГОРДЕЕВА АЛЛА ЮРЬЕВНА**, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог лечебно-диагностического отделения № 1 Университетской клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-499-248-67-29, e-mail: ostalkaaa@gmail.com

**БЕЛОСТОЦКИЙ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ**, докт. мед. наук, директор «Дирекции по координации деятельности медицинских организаций» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 115280, Москва, 2-й Автозаводский проезд, 3, тел. +7-495-531-69-80 (доб. 100), +7-495-722-09-57, e-mail: belostotskyAV@zdrav.mos.ru

**ЧИЛОВА РАИСА АЛЕКСЕЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог лечебно-диагностического отделения № 1 Университетской клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-761-91-35, e-mail: rtchilova@gmail.com

**КОЧАРЯН РЕНИК АРТУРОВИЧ**, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, тел. +7-985-423-32-23, e-mail: kocharyan.renik@yandex.ru

**ЖУКОВА ЭЛЬВИРА ВАЛЕНТИНОВНА**, врач-акушер-гинеколог, зав. лечебно-диагностическим отделением № 1 Клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-998-04-41, e-mail: zhukova.elvira@mail.ru

**ТРИФОНОВА НАТАЛЬЯ СИЯТОВНА**, канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-903-773-72-02, e-mail: trifonova.nataly@mail.ru

**Реферат. Цель.** Проблема метаболического синдрома имеет острую социальную значимость. Однако это проблема двоякая, с одной стороны, все процессы и компоненты метаболического синдрома обратимы при своевременной диагностике и начатом лечении. С другой стороны, все компоненты метаболического синдрома приводят к заболеваниям, с крайне опасными последствиями и резко ухудшают качество жизни пациентов. **Материал и методы.** Анализ современных и актуальных публикаций, посвященных проблеме ожирения как важного компонента метаболического синдрома. **Результаты и их обсуждение.** На основе анализа исследований последних лет освещен современный взгляд на этиологию и патогенез метаболического синдрома и ожирения, влияние этих патологических состояний на развитие синдрома поликистозных яичников и бесплодия. В обзорной статье

дано обоснование проведения ранней диагностики и профилактики метаболического синдрома и ожирения в детском и подростковом возрасте. Показана важность своевременного лечения метаболического синдрома как социально значимой патологии. **Заключение.** В связи с лавинообразным ростом метаболического синдрома во всех странах и социальных слоях общества проблема своевременной диагностики и лечения метаболического синдрома стоит перед всем медицинским сообществом.

**Ключевые слова:** ожирение, бесплодие, синдром поликистозных яичников, метаболический синдром.

**Для ссылки:** Этиология и патогенез бесплодия при ожирении как компонент метаболического синдрома / М.В. Ткачева, А.Ю. Гордеева, А.В. Белостоцкий [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.75—79.

## ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF INFERTILITY IN OBESITY AS A COMPONENT OF METABOLIC SYNDROME

**TKACHEVA MARIA V.**, endocrinologist, ultrasonographer of «Cecil Clinic» Ltd., Russia, 125047, Moscow, 1st Tverskaya-Yamskaya, 13/5, e-mail: tkacheva\_m@mail.ru

**GORDEEVA ALLA YU.**, obstetrician-gynecologist of Clinic of obstetrics and gynecology of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, obstetrician-gynecologist of V.F. Snegirev University clinic of obstetrics and gynecology, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b.2, e-mail: ostalkaaa@gmail.com

**BELOSTOTSKY ANDREY V.**, D. Med. Sci., Director of Board of Directors for coordination of activities of medical organizations of the Department of health care of Moscow, Russia, 115280, Moscow, 2nd Avtozavodskii passage, 3, tel. +7-495-531-69-80 (ext. 100), +7-495-722-09-57, e-mail: belostotskyAV@zdrav.mos.ru

**CHILOVA RAISA A.**, D. Med. Sci., professor of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, obstetrician-gynecologist of V.F. Snegirev University clinic of obstetrics and gynecology, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b.2, tel. +7-985-761-91-35, e-mail: rtchilova@gmail.com

**KOCHARJAN RENIK A.**, senior laboratory assistant of the Department of obstetrics and gynecology № 1 of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, Moscow, tel. +7-985-423-32-23, e-mail: kocharyan.renik@yandex.ru

**ZHUKOVA ELVIRA V.**, obstetrician-gynecologist, Head of the Department of medical-diagnostic № 1 of Clinic of obstetrics and gynecology of University clinic of obstetrics and gynecology of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b.2, tel. +7-985-998-04-41, e-mail: zhukova.elvira@mail.ru

**TRIFONOVA NATALYA S.**, C. Med. Sci., obstetrician-gynecologist of Clinic obstetrics and gynecology of the University hospital № 2 Medical University of I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, b.2, tel. +7-903-773-72-02, e-mail: trifonova.nataly@mail.ru

**Abstract. Aim.** Metabolic syndrome is a problem of social significance. However, this issue is twofold. On the one hand, all the processes and components of metabolic syndrome are reversible with timely initiated diagnosis and treatment. On the other hand, all of the components of metabolic syndrome lead to the diseases with extremely dangerous consequences and drastically impair quality of life. **Material and Methods.** Analysis of modern and relevant publications devoted to the problem of metabolic syndrome, obesity as an important component of the metabolic syndrome. **Results and discussion.** According to the analysis of the recent years of research there is a modern vision of etiology and pathogenesis of metabolic syndrome and obesity and on the impact of these conditions on the development of polycystic ovary syndrome and infertility. Early diagnosis and prevention of metabolic syndrome and obesity in childhood and adolescence are explained. The importance of early treatment of the metabolic syndrome, as a socially significant disease was indicated. **Conclusion.** The problem of timely diagnosis and treatment of metabolic syndrome is relevant for the whole medical community due to the avalanche-like increase of the metabolic syndrome in all countries.

**Key words:** obesity, infertility, polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome.

**For reference:** Tkacheva MV, Gordeeva AY, Belostotsky AV, Chilova RA, Kocharjan RA, Zhukova EV, Trifonova NS. Etiology and pathogenesis of infertility in obesity as a component of metabolic syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 75—79.

Впервые метаболический синдром описан Р. Авогаро в 1965 г. как полиметаболический синдром, в 1966 г. J. Samus — как метаболический трисиндром. Разные авторы в разное время метаболический синдром (МС) называли синдром избылиция (Mehnert A., 1968), синдром X (Reaven G., 1988), метаболический синдром (Hanefeld M., 1991), но все авторы сходились в одном, что это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Проблема метаболического синдрома имеет острую социальную значимость. Однако это проблема двоякая, с одной стороны, все процессы и компоненты МС обратимы при своевременной диагностике и начатом лечении. С другой стороны, все

компоненты метаболического синдрома приводят к заболеваниям с крайне опасными последствиями и резко ухудшают качество жизни пациентов. К таким осложнениям можно достоверно отнести атеросклероз, приводящий к ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда, геморрагический или ишемический инсульт. Эти заболевания являются факторами риска повышения смертности, которая в несколько раз выше, чем в общей популяции. Такое осложнение течения МС, как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), напрямую не влияет на продолжительность жизни, но бесплодие при СПКЯ приводит к снижению рождаемости и препятствует естественному приросту населения. В нашей стране критическим считается показатель бесплодия 15%, частота бесплодного брака в настоящее время со-

ставляет 15—17% [1—5]. Неуклонный рост больных с МС в последние годы приводит к росту бесплодия. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия и ранних потерь беременности. В структуре нарушений репродуктивных функций частота МС составляет около 30—35%, а среди пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия — до 70%, в то время как у женщин с нормальным весом частота бесплодия составляет 18%. Именно поэтому профилактика и лечение бесплодия у женщин с метаболическим синдромом приобретает государственное значение [1, 2].

Достаточно длительное время считалось, что метаболический синдром это преимущественно заболевание лиц среднего и пожилого возраста. Однако исследования последних лет показали опасную тенденцию к «омоложению» данной проблемы. Нарушения, которые объединены в метаболический синдром, и заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом, как правило, начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации. Неуклонный рост метаболического синдрома, а ожирение — один из факторов проявления МС, также диктуют необходимость глубоких исследований. Однако необходимо понимать, что для более активной и эффективной ранней профилактики и лечения ожирения проблемы этого заболевания следует решать в детском и подростковом возрасте [2, 3]. Известно, что более 60% пациентов, страдающих метаболическим синдромом, в детском и подростковом возрасте страдали ожирением [3]. В настоящее время проблема ожирения у лиц молодого возраста особенно актуальна в связи с тем, что осложнения, ассоциированные с ожирением (гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет II типа, бесплодие, патологии беременности и родов), имеют тенденцию к прогрессированию [3, 4]. Ведущими признаками МС являются висцеральное ожирение и инсулинорезистентность. Такие социально значимые проявления метаболического синдрома, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет II типа, ожирение, и как осложнение МС — синдром поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодие и др., требуют глубокого изучения и понимания основ этиопатогенеза для эффективной борьбы с этим недугом, его осложнениями, для разработки эффективной ранней профилактики и лечения. Достоверно доказано, что ожирение является гетерогенным заболеванием, и в его формировании и развитии играет роль ряд генетических, перинатальных факторов, важная роль в развитии заболевания отводится пищевому поведению пациента, характеру самого питания и уровню физических нагрузок [4].

Метаболический синдром и ожирение достаточно часто приводят к нарушениям репродуктивной функции у женщин. Изменения метаболизма половых гормонов в надпочечниках и в жировой ткани, патологические процессы центральной регуляции обмена половых стероидов лежат в основе развития СПКЯ и бесплодия. В патогенез МС включены не-

сколько нейроэндокринных систем: гипоталамус-гипофиз-надпочечники, гипоталамус-гипофиз-яичники, аутокринная и эндокринная системы висцеральной жировой ткани [4, 5, 6].

Последовательность развития метаболических нарушений:

- пусковым механизмом являются нейроэндокринные нарушения функции гипоталамуса, которые приводят к повышению секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ);
- в это же время в гипофизе нарушается выделение гонадотропинов;
- одновременно эстрон, синтезирующийся внегонадно, повышает чувствительность гипофиза к гонадолиберину, это является причиной формирования ПКЯ (вторичного поликистоза яичников) — повышение уровня секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) влияет на секрецию андрогенов и кортизола, что меняет распределение жировой ткани в сторону андроида типа. Кортизол снижает чувствительность периферических тканей к инсулину и способствует развитию инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ);
- на фоне вышеперечисленных нарушений развивается дислипидемия с повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности и низким уровнем липопротеидов высокой плотности, что является мощным атерогенным фактором, приводящим к сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклерозу и гипертонической болезни [7, 8].

На фоне прогрессирующей прибавки массы тела нарушаются менструальные и генеративные функции, что является одним из кардинальных признаков МС. Нарушение менструального цикла начинается с увеличения длительности цикла, позже развиваются олигоаменорея и ановуляция. У пациенток с МС частота дисфункциональных маточных кровотечений доходит до 20%. Основными жалобами пациенток с метаболическим синдромом и СПКЯ являются: дисцефальные жалобы, прогрессивное увеличение массы тела, нарушение менструального цикла, бесплодие или невынашивание беременности, избыточное оволосение. Тот факт, что ранние проявления метаболического синдрома — это, прежде всего, нарушения репродуктивных функций, а такие нарушения, как повышение артериального давления, сахарный диабет II типа, проявляются значительно позже, становится крайне важным своевременная диагностика и лечение МС при ранних нарушениях репродуктивной функции. ИР является обязательным фактором метаболического синдрома. С-пептид и b-эндорфины, как известно, контролируют метаболизм инсулина в печени, нарушение этого метаболизма является одним из важных факторов развития ИР. Гиперандрогения (ГА) приводит к увеличению мышечных волокон II типа, у которых низкая чувствительность к инсулину, что, в свою очередь, приводит к периферической гиперинсулинемии. Как правило, у 50% пациенток гиперандрогении сопутствует ожирение, оказывая синергичный эффект, усугубляя имеющиеся нарушения чувствительности к инсулину. Так, при ГА уменьшается синтез полового стероидосвязываю-

щего глобулина (ПССГ) из-за повышения концентрации «свободного» тестостерона и эстрадиола. Процесс внегонадного синтеза половых стероидов в жировой ткани позволяет ей играть важную роль в формировании ГА. Для МС и СПКЯ характерен висцеральный (андройдный) тип ожирения, развитие которого связано с нарушениями нейроэндокринного контроля центров в гипоталамусе, отвечающих за пищевое поведение пациента [9, 10].

По статистике, при висцеральном типе ожирения нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея, маточные кровотечения, патологии эндометрия) возникают в 2—5 раз чаще, чем у женщин с нормальной массой тела [9, 10, 11]. Исследования последних лет достоверно показали, что висцеральное ожирение является одним из главных факторов риска развития гиперандрогении, при этом более чем в 30% случаев развивается синдром поликистозных яичников и в 3 раза чаще развивается ановуляторное бесплодие. Комплекс причин бесплодия при метаболическом синдроме значительно снижает эффективность лечения, направленного на восстановление фертильности. При этом, даже если лечение приводит к наступлению беременности, риск ранних потерь беременности чрезвычайно высокий и достигает 50%. Именно поэтому чрезвычайно важно в лечении бесплодия у женщин с ожирением достичь снижения индекса массы тела (ИМТ). Это настолько важно, что страховые компании ряда стран (Новая Зеландия, Великобритания и др.) отказываются оплачивать попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) женщинам с ожирением [11, 12, 13, 14]. Многочисленные исследования показали, что снижение массы тела благотворно влияет на восстановление репродуктивных функций у женщин, страдающих бесплодием, а в ряде случаев достаточно только снижения веса для восстановления фертильности. Снижение массы тела не всегда достигается диетой и физическими нагрузками. Учитывая этиопатогенез ожирения при МС, для продуктивного и успешного лечения, помимо диеты, необходимо вести пищевой дневник, дневник физических нагрузок, необходима медикаментозная терапия. Для лечения МС широко используют препараты-сенситайзеры инсулина (препараты, направленные на устранение ИР, повышающие чувствительность к инсулину) и препараты, направленные на снижение массы тела [14, 15, 16]. Подобный комплексный подход к терапии помогает скорректировать эндокринные нарушения при ожирении и ИР и повышают эффективность лечения бесплодия при метаболическом синдроме [15, 16]. Целью профилактических мероприятий при метаболическом синдроме и ожирении должна быть вся совокупность факторов, которые определяют риск развития и прогрессирования клинических проявлений и осложнений метаболического синдрома. Усилия клиницистов должны быть направлены на детское ожирение и метаболические нарушения, ассоциированные с детским и подростковым ожирением, которые достоверно являются фактором риска развития МС.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут

полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в написании статьи, окончательная версия одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за проделанную работу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 32. — С.24.
2. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА, 2004. — 449 с.
3. Влияние массы тела на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий / Н.М. Подзолкова, М.Б. Аншина, Н.Л. Шамугия [и др.] // Репродуктивное здоровье и планирование семьи: 2-й Междунар. конгр. по репродуктивной медицине: материалы конф. — М., 2008. — С.366.
4. Синдром гиперандрогении у женщин / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева, А.А. Пищулин, Е.А. Карпова. — М.: МИА, 2006. — 40 с.
5. Синдром поликистозных яичников / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко (ред.). — М.: МИА, 2007. — С.242—272.
6. Синдром поликистозных яичников / В.И. Краснопольский, Л.С. Логотова, О.Ф. Серова [и др.]. — М.: АдамантЪ; 2005. — 40 с.
7. Евдокимова, А.Г. Возможности применения препаратов-ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.Г. Евдокимова, В.В. Евдокимов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2013. — № 1. — С.10—14.
8. Колуэлл, Дж. А. Сахарный диабет. Новое в лечении и профилактике / Дж.А. Колуэлл. — М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2010. — 288 с.
9. Маколкин В.И. Метаболический синдром / В.И. Маколкин. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 144 с.
10. Панкрушина А.Н. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения / А.Н. Панкрушина, К.Ю. Толстых // Вестник ТвГУ.— 2008. — Вып. 10. — С.91—97. — (Сер. «Биология и экология»).
11. Прилепская, В.Н. Беременность и ожирение: возможности применения ксеникала / В.Н. Прилепская // Фарматека. — 2010. — № 9. — С.4—5.
12. Ройтенберг, Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтенберг. — М.: Медпресс-информ, 2007. — 224 с.
13. Серов, В.Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Я. Пшеничникова. — М.: Русфарммед, 1995. — С.95—101.
14. Токарева, З.Н. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции / З.Н. Токарева, М.Н. Мамедов, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 9, № 1. — С.3—6.
15. Leptin treatment reduces body fat but does not affect lean body mass or themyostatin-follistatin-activin axis in lean hypoleptinemic women / M. Brinkoetter, F. Magkos, M. Vamvini, C.S. Mantzoros // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 301(1). — P.99—104.
16. Kahn, R. Metabolic syndrome — what is the clinical usefulness / R. Kahn // Lancet. — 2008. — № 7. — P.17.

## REFERENCES

1. Butrova SA. Metabolicheski sindrom: patogenez, klinika, diagnostika, podhodi k lecheniyu [Metabolic syndrome: pathogenesis, clinic, diagnostics, approaches to treatment]. Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr RAMN [Endocrinological Russian Academy of Medical Science scientific center]. 2012; 32: 24.
2. Dedov II, Melnichenko GA. Ojireniye: etiologiya, patogenez, klinicheskiye aspekty. [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects]. Moskva [Moscow]: MIA. 2004; 449 p.
3. Podzolkova NM, Anshin MB, Shamugiya NL, Ablyayev ESh. Vliyanie massi tela na effektivnost program vspomogatelnykh reproduktivnykh tehnologii. [Influence of body weight on efficiency of programs of auxiliary reproductive technologies]. Mejdunarodniy kongress po reproduktivnoy meditsine «Reproduktivnoye zdorovye i planirovaniye semiy» [The international congress on reproductive medicine «Reproductive health and planning of a family»]. 2008; 366.
4. Dedov II, Andreyeva EN, Pishulin AA, Karpova EA. Sindrom giperandrogenii u jenshin [Giperandrogeniya syndrome at women]. Moskva [Moscow]: MIA. 2006; 40.
5. Dedov II, Melnichenko GA. Sindrom polikistoznykh yaichnikov [Syndrome of polycystous ovaries]. Moskva [Moscow]: MIA. 2007; 242—272.
6. Krasnopolsky VI, Logutov LS, Serov OF, Tuanova VA, Zarochentseva NV, Pozdnyakov T.I. Sindrom polikistoznykh yaichnikov [Syndrome of polycystous ovaries]. Moskva [Moscow]: Adamantъ. 2005; 40 p.
7. Evdokimova AG, Evdokimov VV. Vozmozhnosti primeneniya preparatov ingibitorov angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta u bol'nykh arterial'noj gipertoniej i ishemijskoj bolezni serdca [Possibilities of use of drugs of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2013; 1: 10-14.
8. Koluell DzhA. Saharni diabet: novoye v lechenii i profilaktike [Diabetes: new in treatment and prevention]. BINOM: Laboratoriya znaniy [Laboratory of knowledge]. 2010; 288 p.
9. Makolkin VI. Metabolicheski sindrom [Metabolic syndrome]. OOO Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo [LLC: Medical News Agency]. 2010; 144 p.
10. Pankrushina AN, Tolstykh KYu. Leptin: novyye perspektivy i podhodi k korrektsii ojireniya [Leptin: new prospects and approaches to obesity]. Vestnik TvGU: Seriya «Biologiya i jekologiya [Bulletin tver: A series of «Biology and Ecology». 2008; 10: 91-97.
11. Prilepskaya VN. Beremennost i ojireniye: vozmozhnosti primeneniya Ksenikala [Pregnancy and obesity: possibilities of application of Ksenikal]. Farmateka. 2010; 9: 4-5.
12. Roytenberg G E. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. Moskva: Medpress inform [Moscow: Medical press inform]. 2007; 224 p.
13. Serov VN, Prilepskaya VN, Pshenichnikova TYa. Prakticheskoye rukovodstvo po ginekologicheskoy endokrinologii [Practical guidance on gynecologic endocrinology]. Moskva [Moscow]: Rusfarmmed. 1995; 95-101.
14. Tokareva ZN, Mamedov MN, Deyev AD. Rasprostranennost i osobennosti proyavleniy metabolicheskogo sindroma vo vzrosloy gorodskoy populyatsii [Prevalence and features of manifestations of a metabolic syndrome in adult city population] Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2012; 1: 3-6.
15. Brinkoetter M, Magkos F, Vamvini M, Mantzoros CS. Leptin treatment reduces body fat but does not affect lean body mass or themyostatin-follistatin-activin axis in lean hypoleptinemic women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011; 301 (1): 99-104.
16. Kahn R. Metabolic syndrome — what is the clinical usefulness? Lancet. 2008; 7: 17.

© Е.В. Ульянина, И.Ф. Фаткуллин, Г.Р. Хайруллина, 2016

УДК 618.33-037(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).79-82

## МАРКЕРЫ АНГИОГЕНЕЗА И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

**УЛЬЯНИНА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-903-306-44-25, e-mail: ualena87@yandex.ru

**ФАТКУЛЛИН ИЛЬДАР ФАРИДОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-960-048-01-04, e-mail: Fatkullin@yandex.ru

**ХАЙРУЛЛИНА ГУЗЯЛЬ РАВИЛЕВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-987-296-92-29, e-mail: bas.gulya@mail.ru

**Реферат. Цель** — анализ современных данных о роли факторов роста и данных ультразвукового исследования в оценке функционирования маточно-плацентарного звена для оптимизации ведения женщин с тяжелой формой синдрома задержки развития плода. **Материал и методы.** Проведен обзор литературы, посвященный раннему прогнозированию синдрома задержки развития плода на основании определения в крови сосудистого эндотелиального фактора роста и повышения пульсационного индекса маточных артерий при доплерометрии. Изучены публикации отечественных и зарубежных авторов. **Результаты и их обсуждение.** Определение в крови у беременных сосудистого эндотелиального фактора роста и его доказанно значимая корреляция между параметрами доплерометрии при критических их значениях может быть использована в качестве показателя необходимости досрочного родоразрешения ввиду высокой вероятности антенатальной гибели плода при синдроме задержки развития плода. **Выводы.** Для определения оптимального времени родоразрешения при синдроме задержки развития плода необходим учет показателей ультразвукового исследования и маркеров ангиогенеза. **Ключевые слова:** ангиогенные факторы роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, синдром, ангиогенез.

*Для ссылки:* Ульянина, Е.В. Маркеры ангиогенеза и ультразвукового исследования в оценке степени тяжести синдрома задержки развития плода / Е.В. Ульянина, И.Ф. Фаткуллин, Г.Р. Хайруллина // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.79—82.

## THE MARKERS OF ANGIOGENESIS AND ULTRASONOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF SEVERITY OF THE FETAL GROWTH RETARDATION SYNDROME

**ULYANINA ELENA V.**, graduate student of the Department of obstetrics and gynecology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-903-306-44-25, e-mail: ualena87@yandex.ru

**FATKHULLIN ILDAR F.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-960-048-01-04, e-mail: Fatkullin@yandex.ru

**KHAYRULLINA GUZYAL R.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-987-296-92-29, e-mail: bas.gulya@mail.ru

**Abstract. Aim.** To analyze the latest information on the role of growth factors and ultrasonic examination in the assessment of uteroplacental blood flow functioning in order to improve parental care for women suffering from severe fetal growth retardation syndrome. **Material and methods.** The literature dedicated to early prediction of fetal growth retardation syndrome through the identification of vascular endothelial growth factor in the blood and the increase of uterine artery pulsatility index via Doppler velocimetry was reviewed. Publications by Russian and foreign authors were considered to attention. **Results and discussion.** Identification of vascular endothelial growth factor in the blood of pregnant women and proved significant correlation between doppler velocimetry parameters at their critical values can be used as an indication for early delivery due to the high probability of antenatal fetal death in fetal growth retardation syndrome. **Conclusion.** In order to determine the optimal time for delivery in fetal growth retardation syndrome ultrasonic examination results and angiogenesis markers shall be considered.

**Key words:** angiogenic growth factor, vascular endothelial growth factor, fetal growth retardation syndrome, angiogenesis.

**For reference:** Ulyanina EV, Fatkhullin IF, Khayrullina GR. The markers of angiogenesis and ultrasonography in the assessment of severity of the fetal growth retardation syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 79—82.

Актуальность изучения проблемы синдрома задержки развития плода (СЗРП) обусловлена трудностями в оценке степени его тяжести, невысоким эффектом лечения и необходимостью досрочного родоразрешения при тяжелых формах СЗРП. В настоящее время вопрос относительно сроков родоразрешения при тяжелых формах СЗРП остается открытым и требует проведения дальнейших исследований [1]. Доказано, что тактика максимального пролонгирования беременности не обоснована в связи с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности. Но, завершив беременность преждевременно, возникают осложнения, связанные с недоношенностью [2]. Ввиду отсутствия на данный момент эффективного лечения СЗРП перед клиницистами стоит задача лишь следить за внутриутробным состоянием плода, и в случае его ухудшения решить вопрос о родоразрешении для сохранения жизни внутриутробно страдающему плоду. Таким образом, СЗРП и родоразрешение женщин с данной патологией — сложная проблема и, несмотря на используемые в настоящее время методы оценки состояния плода и маточно-плацентарного комплекса, необходимо использовать несколько разнонаправленных методик для оптимизации ведения женщин с тяжелой формой СЗРП.

По данным литературы, при нормальных темпах увеличения прироста плода и его компенсированном состоянии родоразрешение можно проводить не ранее 37-й нед гестации. При снижении маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока без их критических нарушений необходимо следить за состоянием плода с помощью ежедневной кардиотокографии и доплерографии и проводить подготовку

к родоразрешению [1]. Снижение диастолического компонента и/или появление дикротической выемки в фазу ранней диастолы оцениваются как критические в отношении прогноза жизни плода [2, 3]. При нулевом диастолическом компоненте кровотока в пупочной артерии и в аорте плода, биофизическом профиле плода  $\leq 4$  балла, ретроградном кровотоке в венозном протоке или пупочной вене состояние плода оценивают как критическое, и ставится вопрос об экстренном родоразрешении [2]. Оценка состояния плода с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) в сочетании с определением уровня факторов роста поможет разработать рациональную акушерскую тактику при тяжелой форме СЗРП.

Известно, что факторы роста, участвуя в процессах формирования плаценты, способствуют нормальному функционированию маточно-плацентарного комплекса [4]. В последнее время внимание ученых привлекает изучение сосудистых факторов роста и их роль в регуляции ангиогенеза [5]. СЗРП ассоциируется с дисбалансом в выработке и циркуляции ангиогенных [плацентарный фактор роста (PlGF — от англ. Placental Growth Factor) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — от англ. Vascular Endothelial Growth Factor)] и антиангиогенных (растворимый рецептор VEGFR-1 и растворимый эндоглин s-Eng) факторов роста [6]. Высокий уровень VEGFR-1 был обнаружен в плаценте, ворсинчатом трофобласте и эндотелии кровеносных сосудов [7]. VEGF принимает основное участие в формировании сосудистой сети — эмбриональном васкуло- и ангиогенезе. Промежуточный трофобласт плацентарной площадки оказывает главную роль в формировании маточно-плацентарного комплекса



за счет своих инвазивных свойств (инфильтрация децидуальной оболочки спиральных артерий и миометрия) [8].

Интересно, что изменения в концентрации факторов роста в крови у женщин с СЗРП, так же как и увеличение сопротивления потока в маточной артерии при ультразвуковой доплерографии, происходят до клинической манифестации этого заболевания [9]. Подтверждением этому являются имеющиеся в настоящее время работы, посвященные раннему прогнозированию СЗРП на основании УЗИ, в частности повышение пульсационного индекса маточных артерий в качестве оценки степени инвазии трофобласта в спиральные артерии [10, 11]. В работе Кан и соавт. в качестве маркера раннего прогнозирования СЗРП расценивается коэффициент отношения инсулиноподобного фактора роста к  $VEGF \leq 28,5$  [12]. В исследовании Гугушвили и соавт. была оценена связь нарушений гемодинамики в системе мать—плацента—плод со снижением концентрации PlGF у пациенток с СЗРП 3-й степени ( $<134$  пг/мл). При этом при СЗРП 2-й степени наблюдался несколько более высокий уровень VEGF, обусловленный компенсаторным ангиогенезом при прогрессировании фетоплацентарной недостаточности [13]. В исследовании Стрижакова и соавт. при СЗРП 2-й степени концентрация VEGF увеличивается в 3 раза по сравнению с нормой (значения по триместрам 41,33–84–276 пг/мл), а при СЗРП 3-й степени уровень VEGF продолжает повышаться со снижением его уровня в III триместре (67,1–121–141,6). Эта тенденция к снижению повышенного уровня VEGF характеризует истощение компенсаторных возможностей системы мать—плацента—плод [3].

Рогова и соавт. установили, что уровень PlGF при многоплодной беременности с плацентарной недостаточностью, сниженный вдвое по сравнению с одноплодной беременностью (202,34 и 411,3 пг/мл соответственно), является прогностически неблагоприятным для развития СЗРП [4]. В исследовании Стрижакова и соавт. отмечалось снижение уровня PlGF у беременных с СЗРП при последующем критическом состоянии плода на 52–72% на протяжении всего периода гестации (120–128–107 пг/мл) по сравнению с физиологически протекающей беременностью (253–445–394 пг/мл) [3].

Laskowska et al. выявили повышенный уровень VEGF-A (1356 пг/мл) и неизменный уровень VEGFR-1 (2,67 нг/мл) у женщин с изолированным СЗРП [7]. Аналогичные результаты неизменного уровня VEGFR-1 при беременности, осложненной СЗРП, были представлены и другими исследователями [14, 15], что свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей и в связи с этим неспособностью увеличить продукцию VEGF при декомпенсированной форме СЗРП.

Приведенные данные отображают роль VEGF в формировании сосудистой сети плаценты и практическую значимость определения уровня VEGF для оценки функционирования маточно-плацентарного звена. Концентрация маркеров ангиогенеза и данных УЗИ может быть использована при оценке сте-

пени тяжести СЗРП. Данная информация отражает тяжесть расстройств, касающихся внутриутробного состояния плода при СЗРП. Доказано, что значимые корреляции между уровнем VEGF и параметрами доплерометрии при критических их значениях могут быть использованы в качестве показателя необходимости досрочного родоразрешения ввиду высокой вероятности антенатальной гибели плода при СЗРП. Эти методы в комплексе дают максимальную информацию о состоянии плода.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тришкин, А.Г. Тактика ведения беременных с задержкой роста плода / А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук, Е.С. Бикметова // Доктор.Ру — 2012. — Т. 7, № 75. — С.69–73.
2. Макаров, И.О. Задержка роста плода. Врачебная тактика: учеб. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкина. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 56 с.
3. Стрижаков, А.Н. Синдром задержки роста плода. Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика: монография / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 120 с.
4. Рогова, Е.В. Значение фактора роста в генезе осложненной при многоплодной беременности / Е.В. Рогова, С.В. Баринов, Т.И. Долгих // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 6. — С.7–9.
5. Волкова, Е.В. Особенности изменений про- и антиангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией / Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк, Л.С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 3. — С.9–13.
6. Crispi, F. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction / F. Crispi, C. Dominguez, E. Llurba // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — № 195. — P.201–207.
7. Lascowska, M. aVEGF-A and its soluble receptor type-1 (sVEGFR-1, sFlt-1) concentrations in pregnancies with or without uterine growth restriction in the presence or absence of preeclampsia / M. Lascowska, K. Lascowska, J. Oleszczuk // Research. Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical. — 2015. — Vol. 6, № 2. — P. 319–325.
8. Давыдов, А.И. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров / А.И. Давыдов, И.Б. Агрба, И.Н. Волощук // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Т. 11, № 1. — С.48–54.
9. Campbell, S. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow / S. Campbell, D.R. Griffen, J.M. Pearce // The Lancet. — 1983. — № 321. — P.675–677.
10. Замалева, Р.С. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода / Р.С. Замалева, Л.И. Мальцева, Н.А. Черепанова // Практическая медицина. — 2016. — Т. 1, № 93. — С.41–44.
11. Савельева, Г.М. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным аку-

- шерским анамнезом / Г.М. Савельева, Е.Ю. Бугеренко, О.Б. Панина // Вестник РАМН. — 2013. — № 7. — С.4—8.
12. Кан, Н.Е. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Кан, Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 10. — С.22—26.
  13. Гугушвили, Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование досрочного родоразрешения при задержке роста плода / Н.А. Гугушвили, Л.Г. Сичинава, Л.В. Ганковская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2013. — Т. 12, № 2. — С.22—28.
  14. Diab, A.E. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry / A.E. Diab, M. El-Beheery, M.A. Mebrahiem // J. Gynaecol. Obstet. — 2008. — Vol. 102, № 2. — P.146—51.
  15. Shibata, E. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor / E. Shibata, A. Rajakumar, R. W. Powers // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 8. — P.4895—903.

## REFERENCES

1. Trishkin AG, Artyukov NV, Bikmetova ES. Taktika vedeniya beremennyh s zaderzhkoy rosta ploda [Tactics of antenatal care for women suffering from fetal growth retardation]. Doctor Ru, 2012; 7 (75): 69–73.
2. Makarov IO. Zaderzhka rosta ploda [Fetal Growth Retardation]. Vrachebnaya taktika: uchebnoe posobie [Medical tactics: Education Guidance]. M: MED-Press Inform. 2012; 56 p.
3. Strizhakov AN, Ignatko IV, Timoxina EV. Sindrom zaderzhki rosta ploda. Patogenez. Diagnostika. Lechenie. Akusherskaya taktika: monografiya [Fetal Growth Retardation Syndrome. Pathogenesis. Diagnosis. Treatment. Obstetrician tactics: monography]. M: GEOTAR-Media. 2013; 120 p.
4. Rogova EV, Barinov SV, Dolgih TI. Znachenie faktora rosta v geneze oslzhnenny pri mnogoplodnoy beremennosti [Influence of growth factors on the origin of complications at multifetation]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa [Russian bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2012; 6: 7–9.
5. Volkova EV, Lysyuk LY, Jokhadze LS. Osobennosti izmenenij pro- i antiogenykh faktorov u beremennyh s hronicheskoj arterialnoy gipertenziej [Peculiarities of pro-angiogenic and antiangiogenic factor changes at pregnant women suffering from chronic arterial hypertension]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa [Russian bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2013; 3: 9–13.
6. Crispi F, Dominguez C, Llorca E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2006; 195: 201–207.
7. Lascowska M, Lascowska K, Oleszczuk J. aVEGF-A and its soluble receptor type-1 (sVEGFR-1, sFit-1) concentrations in pregnancies with intrauterine growth restriction in the presence or absence of preeclampsia. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical. 2015; 6 (2): 319–325.
8. Davydov AI, Agrba IB, Voloshchuk IN. Patogenez patologii prikrepneniya placenty: rol' faktorov rosta i drugih immunogistohimicheskikh markerov [Pathogenesis of placental abnormalities: role of growth factors and other immunohistochemical markers]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Matters of gynecology, obstetrics and perinatology]. 2012; 11 (1): 48–54.
9. Campbell S, Griffen DR, Pearce JM. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. The Lancet. 1983; 321: 675–677.
10. Zamaleeva RS, Maltseva LI, Cherepanova NA. Sostoyaniya problemy lecheniya i prognozirovaniya zaderzhki razvitiya ploda [Problems of fetal growth retardation treatment and prediction]. Prakticheskaya medicina [Practical Medicine]. 2016; 1 (93): 41–44.
11. Savelyeva GM, Bугеренко EY, Pанина OB. Prognosticheskaya znachimost' narusheniya matochno-placentarnogo krovoobrasheniya v I trimester beremennosti u pacientok s otyagoshennym akusherskim anamnezom [Predictive significance of uteroplacental blood circulation disturbance at the I trimester of pregnancy at patients with burdened obstetric anamnesis]. RAMN Vestnik [RAMS Bulletin]. 2013; 7: 4–8.
12. Kan NE, Amiraslanov EY, Tyutyunnik VL. Prognozirovanie zaderzhki rosta ploda u beremennyh s nedifferencirovannoy displaziej soedinitel'noy tkani [Prediction of fetal growth retardation at pregnant women suffering from undifferentiated connective tissue dysplasia]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]. 2014; 10: 22–26.
13. Gugushvili NA, Sichinava LG, Gankovskaya LV. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie dosrochnogo rodorazresheniya pri zaderzhke rosta ploda [Clinico-pathogenetic justification of early delivery at Fetal Growth Retardation]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Matters of gynecology, obstetrics and perinatology]. 2013; 12 (2): 22–28.
14. Diab AE, El-Beheery M, Mebrahiem MA. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. J Gynaecol Obstet. 2008; 102 (2): 146–51.
15. Shibata E, Rajakumar A, Powers RW. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (8): 4895–903.

## РОЛЬ ПРОФЕССОРА И.Г. САЛИХОВА В ОКАЗАНИИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН. К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ УЧИТЕЛЯ

**ХАЛИТОВ ФАРИТ ЯХЬИЧ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 424012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: h\_tox@mail.ru

**БОМБИНА ЛАРИСА КОНСТАНТИНОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 424012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-960-039-47-13

**АБДУЛГАНИЕВА ДИАНА ИЛЬДАРОВНА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 424012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-987-296-27-68, e-mail: diana\_s@mail.ru

**Реферат.** 19 июня 2016 г. исполнилось 75 лет со дня рождения Ильдара Газимджановича Салихова, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Академии наук Республики Татарстан, заслуженного врача Республики Татарстан и Российской Федерации, заслуженного деятеля науки Республики Татарстан. **Цель.** Исследование проведено с целью изучения роли профессора И.Г. Салихова в организации токсикологической службы в Республике Татарстан. **Материал и методы.** Проведен анализ архивных материалов, воспоминаний и публикаций коллег, статистических сведений об оказании токсикологической помощи населению в Республике Татарстан. **Результаты и их обсуждение.** Выявлены этапы создания токсикологической службы в Татарстане, установлена эффективность предпринятых профессором И.Г. Салиховым организационных шагов по созданию службы и развернутых научных исследований для диагностики и лечения острых отравлений, обучения студентов, повышения квалификации врачей. **Заключение.** Создание и совершенствование токсикологической помощи населению, организация научных исследований острых отравлений, подготовка студентов и врачей Республики Татарстан по токсикологии являются результатом деятельности профессора И.Г. Салихова в области клинической токсикологии.

**Ключевые слова:** Салихов Ильдар Газимджанович, токсикология, казанская терапевтическая школа.

**Для ссылки:** Халитов, Ф.Я. Роль профессора И.Г. Салихова в оказании токсикологической помощи населению Республики Татарстан. К 75-летию со дня рождения учителя / Ф.Я. Халитов, Л.К. Бомбина, Д.И. Абдулганиева // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.83—87.

## THE ROLE OF PROFESSOR ILDAR G. SALIKHOV IN TOXICOLOGIC ASSISTANCE FOR THE POPULATION OF TATARSTAN REPUBLIC. DEDICATED TO THE 75TH ANNIVERSARY

**KHALITOV FARIT JA.**, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of general medicine of Kazan State Medical University, Russia, 424012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: h\_tox@mail.ru

**BOMBINA LARISA K.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of general medicine of Kazan State Medical University, Russia, 424012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-960-039-47-13

**ABDULGANIEVA DIANA I.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of general medicine of Kazan State Medical University, Russia, 424012, Kazan, Butlerov, str., 49, tel. +7-987-296-27-68, e-mail: diana\_s@mail.ru

**Abstract.** 19 June, 2016 is a 75-year anniversary since the birth of Ildar Gazimdzhanovich Salikhov — doctor of medical sciences, professor and corresponding member of the Academy of Sciences, Honored Worker of Science of the Republic of Tatarstan, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan and of the Russian Federation. **Aim.** The study was conducted to establish the role of the professor I.G. Salikhov in organizing toxicological service in the Republic of Tatarstan. **Material and methods.** Analysis of archival materials, memoirs and publications of colleagues, statistical information on the provision of toxicological assistance to the population in the Republic of Tatarstan. **Results and discussion.** The steps of creating toxicological service in Tatarstan were identified. The efficiency of organizational steps to create a service and research on diagnosis and treatment of acute poisoning, teaching students and training doctors undertaken by Professor I.G. Salikhov was estimated. **Conclusion.** Creating and improving toxicological assistance to the population, organization of scientific studies of acute poisoning as well as training of students and doctors in the Republic of Tatarstan in toxicology are resulting from activities of Professor I.G. Salikhov in the field of clinical toxicology.

**Key words:** Salikhov Ildar Gazimdzhanovich, toxicology, Kazan school of general medicine.

**For reference:** Khalitov FJa, Bombina LK, Abduganieva DI. The role of Professor Ildar G. Salikhov in toxicologic assistance for the population of Tatarstan Republic (Dedicated to the 75th anniversary). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 83—87.

**19** июня 2016 г. исполнилось 75 лет со дня рождения Салихова Ильдара Газимджановича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Академии наук Республики Татарстан (РТ), заслуженного врача РТ и Российской Федерации (РФ), заслуженного деятеля науки РТ (рис. 1).

Ильдар Газимджанович внес огромный вклад в развитие казанской терапевтической школы и, в особенности, в развитие токсикологической службы в РТ.

В конце 70-х гг. прошлого века в РТ, как и в целом по стране, наблюдался рост числа случаев острых отравлений химической этиологии, однако клинических врачей-токсикологов и специализированных медицинских подразделений для оказания помощи больным с острыми отравлениями в республике не было. Инициативу организации стационарной токсикологической медицинской помощи взял на себя доцент кафедры госпитальной терапии Казанского государственного медицинского института (КГМИ) И.Г. Салихов, с 1975 г. читавший лекции по диагностике и лечению острых отравлений в курсе военно-полевой терапии. Кафедра базировалась в многопрофильной больнице № 6 г. Казани, которая имела в своем составе единственное в республике отделение гемодиализа.

Началом первого, по сути, подготовительного этапа создания неотложной специализированной токсикологической службы стало выделение в 1981 г. в составе терапевтических отделений городской больницы № 6 г. Казани 12 токсикологических коек (6 женских и 6 мужских) и двух должностей врачей-токсикологов для лечения больных с острыми отравлениями в дневное время. На койки госпитализировались взрослые жители г. Казани с острыми отравлениями химической этиологии. Курировал лечение больных на токсикологических койках и оказывал консультативную помощь врачам республики И.Г. Салихов.

В 1981 г. на токсикологические койки было госпитализировано 476 больных с отравлениями (рис. 2), а в последующие годы госпитализация увеличилась. Наблюдался рост доли тяжелых отравлений с 12% в 1981 г. до 26% в 1985 г., соответственно возросла летальность с 7,3 до 8,9%. В структуре отравлений

преобладали отравления медикаментами — 34%, алкоголем — 25%, фосфорорганическими инсектицидами — 17%.

Таким образом, простая концентрация больных с острыми отравлениями на терапевтических койках городской больницы № 6 г. Казани не оказала влияния на результативность лечения, однако позволила накопить определенный опыт работы с токсикологическими больными, подготовить специализированный медицинский персонал.

Вторым этапом фактического создания токсикологической службы следует считать открытие в апреле 1986 г. в городской больнице № 6 г. Казани отделения острых отравлений на 25 коек с обеспечением круглосуточной работы врача-токсиколога, среднего и младшего медицинского персонала. Эффективность создания специализированной структуры неотложной помощи больным с острыми отравлениями проявилась в этом же году — летальность от отравлений снизилась в 3 раза (см. рис. 2), а в последующие годы не превышала 4%.

Основой для совершенствования лечебно-диагностических технологий больных с острыми отравлениями служили научные исследования сотрудников отделения под руководством И.Г. Салихова, актуальных для того времени отравлений и пограничных неотложных состояний — отравлений фосфорорганическими инсектицидами [1, 2], отравлений ядом змей [3], возможностей дифференциальной диагностики коматозных состояний [4, 5] и др.

Оценивая развитие специализированной помощи больным с острыми отравлениями, нельзя не отметить роль И.Г. Салихова во внедрении в практику неотложной терапии в 1980-е гг. нового метода экстракорпоральной детоксикации — детоксикационной гемосорбции с использованием активированных углей. Первую операцию гемокоррекции в Татарии доцент И.Г. Салихов и врач-реаниматолог Е.С. Марголин провели в 1981 г. в Больнице скорой медицинской помощи г. Наб. Челны больному с печеночной недостаточностью.

Исследования эффективности, определение показаний и отработка методики применения гемокоррекции при различных экзо- и эндотоксикозах



Рис. 1. Салихов Ильдар Газимджанович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Академии наук РТ, заслуженный врач РТ и РФ, заслуженный деятель науки РТ

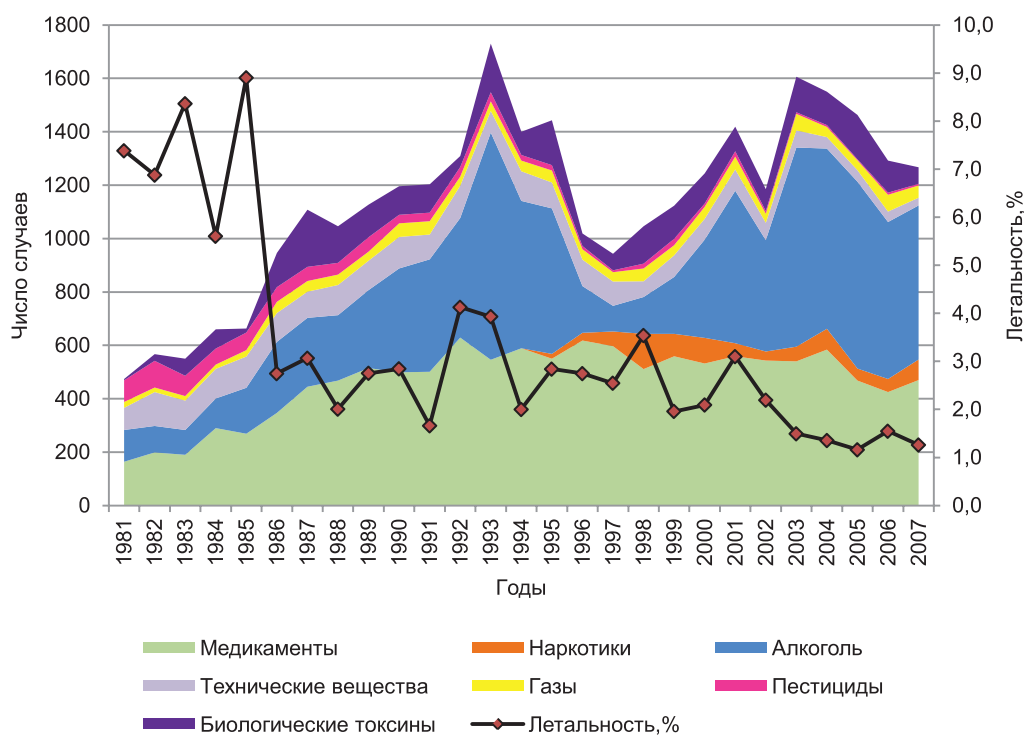


Рис. 2. Структура и динамика острых отравлений среди взрослого населения г. Казани в 1981—2007 гг.

И.Г. Салихов организовал в городской больнице № 6 г. Казани. Результаты исследований показали высокую эффективность гемокарбоперфузии в лечении острых отравлений в токсикогенной фазе, алкогольного делирия, астматического статуса, печеночно-почечной недостаточности, осложненных формах псориаза, шизофрении и других заболеваний [1, 2, 6].

С первого дня работы токсикологи оказывали помощь стационарам республики в диагностике и лечении острых отравлений — обеспечивалась круглосуточная консультативная помощь по телефону, при необходимости выполнялись выездные консультации, тяжелых больных переводили для лечения в отделение. Ведущая роль отделения острых отравлений в оказании токсикологической помощи населению Республики Татарстан официально была оформлена в 1989 г., когда на его базе был открыт Республиканский центр по лечению больных с острыми отравлениями. Организационно-методическое руководство работой центра осуществлял заведующий кафедрой внутренних болезней лечебного факультета КГМИ, доцент И.Г. Салихов. Республиканский токсикологический центр стал базой для преподавания клинической токсикологии в курсе внутренних болезней субординаторам КГМИ (первые циклы проведены в 1987 г.), повышения квалификации врачей скорой помощи, врачей районных больниц (ЦРБ) республики в диагностике и лечении отравлений. Новой формой подготовки врачей республики стали выездные циклы с освещением актуальных вопросов клинической токсикологии (города Н. Челны, Арск, Мамадыш и др.).

В начале 90-х гг. изменилась структура острых отравлений, появились отравления наркотиками,

увеличилось количество отравлений спиртами (см. рис. 2). На базе 6-й горбольницы возможности для совершенствования токсикологической помощи были исчерпаны. По инициативе в то время главного токсиколога Министерства здравоохранения РТ профессора И.Г. Салихова с февраля 1993 г. токсикологический центр был переведен в клиническую больницу № 1 им. профессора А.Г. Терегулова (г. Казань), ставшую терапевтической клиникой кафедры госпитальной терапии КГМИ. В городской больнице № 1 (третий этап) Центр по лечению острых отравлений приобрел функционально законченную структуру. Центр располагал палатой реанимации и интенсивной терапии на 6 коек, палатами психосоматики на 25 коек, диализной для проведения эфферентных методов детоксикации. Была организована круглосуточная работа 2 врачей — реаниматолога и токсиколога, тем самым обеспечивалось экстренное круглосуточное проведение экстракорпоральной детоксикации, выездных консультаций в пределах города. Круглосуточно функционировала химикотоксикологическая лаборатория. Для улучшения диагностики и лечения больных в штаты центра были введены должности хирурга, невропатолога, организован консультативно-диагностический кабинет.

Профессор И.Г. Салихов руководил научной работой центра по лечению острых отравлений. В лечение острых отравлений и других заболеваний были внедрены новые методы гемотерапии — плазмаферез, ультрафиолетовая и магнитная гемотерапия. На основе изучения опыта диагностики и лечения отравлений, пограничной патологии разработаны и внедрены в повседневную практику алгоритмы лечебно-диагностической тактики

при отравлениях грибами, коматозных состояниях неясной этиологии, отравлениях фосфорорганическими инсектицидами. Научная работа центра отражена в публикациях в медицинской печати, методических рекомендациях [3, 7], выступлениях на медицинских форумах [8].

Одной из первых в КГМИ (1987) токсикологическая клиническая база кафедры госпитальной терапии (отделение острых отравлений) была оснащена И.Г. Салиховым персональными компьютерами, которые широко использовались сотрудниками отделения для создания и обработки баз данных пациентов, проведения статистической обработки материалов исследований в области острых отравлений и решения других задач. Материалы работы отделения острых отравлений послужили основой для создания уникальных для того времени и не потерявших своей актуальности сейчас компьютерных программ-тренажеров по токсикологии: лечения больных с острыми отравлениями фосфорорганическими инсектицидами и дифференциальной диагностики коматозных состояний. Обучение субординаторов-терапевтов на компьютерных моделях больных показало их высокую эффективность для усвоения алгоритмов лечебно-диагностической тактики, навыков курации больных с неотложными состояниями [8]. Накопленные знания и опыт ведения больных с острыми отравлениями легли в основу созданных И.Г. Салиховым учебных пособий по неотложным состояниям [9, 10, 11].

Таким образом, организация и оказание специализированной токсикологической помощи населению Республики Татарстан, организация подготовки врачей республики в вопросах диагностики и лечения острых отравлений неразрывно связаны с именем профессора И.Г. Салихова.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Салихов, И.Г. Опыт интенсивной терапии острых отравлений ФОИ / И.Г. Салихов, Е.С. Марголин, Ф.Я. Халитов // Интенсивная терапия острых отравлений: сб. трудов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. — М., 1984. — Т. LVII. — С.127—131.
2. Салихов, И.Г. Клинические особенности течения острых отравлений различными ФОИ и их коррекция / И.Г. Салихов, Е.С. Марголин, Ф.Я. Халитов // Казанский медицинский журнал. — 1985. — № 4. — С.274—276.
3. Халитов, Ф.Я. Укусы змей. Клиника. Лечение: метод. рекомендации / Ф.Я. Халитов, О.Н. Максимов, И.Г. Салихов. — Казань, 1988. — С.6.
4. Диагностическая и лечебная тактика при коматозных состояниях / И.Г. Салихов, Р.И. Гашигуллин, О.Н. Мак-

симов [и др.] // Клиническая медицина. — 1991. — № 12. — С.88—90.

5. Опыт диагностики этиологии комы при острых отравлениях / И.Г. Салихов, Ф.Я. Халитов, О.Н. Максимов [и др.] // Диагностика, клиника и лечение критических состояний при острых отравлениях и эндотоксикозах: сб. тр. НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. — М., 1988. — Т. 74. — С.98—100.
6. Показания к гемосорбции / И.Г. Салихов, Ш.А. Мухаметзянов, В.С. Гирфанов [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 1983. — Т. LXIV, № 2. — С.88—92.
7. Халитов, Ф.Я. Диагностика и лечение отравлений грибами: метод. пособие / Ф.Я. Халитов, И.Г. Салихов. — Казань: КГМУ, 1997. — С.26.
8. Халитов, Ф.Я. Информационное обеспечение врача — опыт применения токсикологических компьютерных тренажеров / Ф.Я. Халитов, И.Г. Салихов // Тезисы докладов 1-го съезда токсикологов России. — М., 1998. — С.221.
9. Салихов, И.Г. Избранные лекции / И.Г. Салихов. — Казань: КГМУ, 1995. — 319 с.
10. Салихов, И.Г. Неотложные состояния в практике терапевта: учеб. пособие / И.Г. Салихов, С.Ф. Ахмеров. — Казань, 2007. — 375 с.
11. Салихов, И.Г. Неотложные состояния в практике терапевта / И.Г. Салихов, С.Ф. Ахмеров, И.А. Латфуллин. — Казань: КГМУ, 2000. — 320 с.

## REFERENCES

1. Salikhov IG, Margolin ES, Khalitov FJa. Opyt intensivnoj terapii ostryh otravlenij FOI [Intensive therapy of acute toxicosis]. Moskva: sbornik trudov NII SP imeni NV Sklifosovskogo [Moscow: a collection of works of research Institute SP them Sklifosovsky NV]. 1984; 57: 127—131.
2. Salikhov IG, Margolin ES, Khalitov FJa. Klinicheskie osobennosti techenija ostryh otravlenij razlichnymi FOI i ih korrekcija [Clinical features of acute poisoning by various OIF and their correction]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]. 1985; 4: 274-276.
3. Khalitov FJa, Maksimov ON, Salikhov IG. Ukusy zmej — klinika, lechenie: metod. rekomendacii [Bites of snakes — clinic, treatment : recommendations]. Kazan; 1988; 6 p.
4. Salikhov IG, Gashigullin RI, Maksimov ON et al. Diagnosticheskaja i lechebnaja taktika pri komatoznych sostojanijah [Experience diagnosis of the aetiology of coma in acute poisoning]. Klinicheskaja medicina [Clinical medicin]. 1991; 12: 88-90.
5. Salikhov IG, Khalitov FJa, Maksimov ON et al. Opyt diagnostiki jetiologii komy pri ostryh otravlenijah [Experience diagnosis of the aetiology of coma in acute poisoning]. Diagnostika, klinika i lechenie kriticheskijh sostojanij pri ostryh otravlenijah i ehndotoksikozah: Moskva: sbornik trudov NII SP imeni NV Sklifosovskogo [Diagnosis, clinic and treatment of critical conditions in acute poisoning and endotoxemia: Moscow: a collection of works of research Institute SP them Sklifosovsky NV]. 1988; 74: 98-100.
6. Salikhov IG, Muhametdzjanov ShA, Girfanov VS et al. Pokazanija k gemosorbicii [Indications hemosorption]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]. 1983; 64 (2): 88-92.
7. Khalitov FJa, Salikhov IG. Diagnostika i lechenie otravlenij gribami [Diagnosis and treatment of mushroom poisoning: a method. benefit]. Kazan: KGMU [Kazan: Kazan State Medical University], 2000; 26 p.
8. Khalitov FJa, Salikhov IG. Informacionnoe obespechenie vracha — opyt primenenija toksikologicheskijh komp'juternyh trenazherov [Information support for doctor — experience with toxicology computer simulators].

Moskva: tezisy dokladov 1-go s'ezda toksikologov Rossii [Moscow: Abstracts of the 1-th Congress of toxicologists of Russia]. 1998; 221.

9. Salikhov IG. Izbrannye lektsii [Selected lectures]. Kazan: KGMU [Kazan: Kazan State Medical University]. 1995; 319 p.
10. Salikhov IG, Ahmerov SF. Neotlozhnye sostojanija v praktike terapevta: uchebnoe posobie [Emergency conditions in the practice of the therapist: manual]. Kazan: KGMU [Kazan: Kazan State Medical University]. 2007; 375 p.
11. Salikhov IG, Akhmerov SF, Latfullin IA. Neotlozhnye sostojanija v praktike terapevta [Emergency conditions in the practice of the therapist: monographs]. Kazan: KGMU [Kazan: Kazan State Medical University]. 2000; 320 p.

## ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ ПОСМЕРТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО НЕТУБЕРКУЛЕЗНОГО МИКОБАКТЕРИОЗА У БОЛЬНОЙ НА ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

**МИХАЙЛОВСКИЙ АЛЕКСЕЙ МОДЕСТОВИЧ**, канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 460041, Оренбург, Нежинское шоссе, 6, тел. +7-922-627-75-22, e-mail: michailovsky2007@yandex.ru

**ЧУРКИН СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Россия, 460041, Оренбург, Нежинское шоссе, 6, тел. 8 (3532) 32-74-54, e-mail: oobo5@mail.ru

**ПАШКОВА НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА**, зав. лабораторией ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Россия, 460041, Оренбург, Нежинское шоссе, 6, тел. +7-922-628-11-03, e-mail: pashkova.dom@mail.ru

**ЛЕПЕХА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА**, докт. биол. наук, профессор, зав. отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. (499) 785-91-79, e-mail: lep3@yandex.ru

**Реферат. Цель исследования** — описание клинической картины и морфологических проявлений случая генерализованного нетуберкулезного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium* у больной с терминальной стадией ВИЧ-инфекции, выявленного посмертно. Приведены критерии морфологической диагностики нетуберкулезного микобактериоза. **Материал и методы.** В исследовании приведено описание клинической картины заболевания, используются данные медицинской карты стационарного больного (учетная форма №003/у-туб). Собственное исследование включало проведение вскрытия тела с макроскопическим описанием внутренних органов, гистологическим, бактериологическим и молекулярно-генетическим исследованием патологического материала. Кусочки внутренних органов после фиксации в 10% нейтральном формалине заключали в парафин. Готовые срезы окрашивали гематоксилин-эозином по Ван-Гизону, по Цилю—Нельсену (для выявления кислотоустойчивых микобактерий). Культура *Mycobacterium avium* была идентифицирована посмертно в тканях костного мозга, легких, селезенки и в лимфатических узлах методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с последующей гибридизацией продуктов амплификации на ДНК-стрипах. **Результаты и их обсуждение.** Проведенное нами морфологическое и микробиологическое исследование выявило генерализованную микобактериальную инфекцию, вызванную *M. avium* как единственный вариант болезни у данного больного. Морфологической особенностью явилось субтотальная диссеминация в паренхиматозных органах гистиоцитарно-макрофагальных гранулем с внутриклеточным содержанием большого количества кислотоустойчивых микобактерий, преобладанием продуктивной тканевой реакции, с тенденцией к склерозированию гранулем, фиброзом в перифокальной области. **Заключение.** Таким образом, нахождение описанных нами морфологических особенностей в биопсийном, операционном или секционном материале дает возможность заподозрить наличие нетуберкулезного микобактериоза. Для подтверждения диагноза необходимо проведение микробиологического исследования с дифференцировкой нетуберкулезного микобактериоза и молекулярно-генетической идентификацией их до вида.

**Ключевые слова:** нетуберкулезный микобактериоз, дыхательная недостаточность, ВИЧ-инфекция, *Mycobacterium avium*.

**Для ссылки:** Первый случай посмертной диагностики генерализованного нетуберкулезного микобактериоза у больной на поздней стадии ВИЧ-инфекции в Оренбургской области / А.М. Михайловский, С.А. Чуркин, Н.А. Пашкова, Л.Н. Лепеха // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.88—93.

## THE FIRST CASE OF POST-MORTEM DIAGNOSIS OF GENERALIZED NON-TUBERCULOSIS MYCOBACTERIOSIS IN A PATIENT AT THE LATE STAGE OF HIV-INFECTION IN THE ORENBURG REGION

**MIKHAILOVSKY ALEXEY M.**, C. Med. Sci., Head of the Department of pathology of Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, assistant of professor of the Department of tuberculosis and pulmonology of Orenburg State Medical University, Russia, 460041, Orenburg, Nezhinsky highway, 6, tel. +7-922-627-75-22, e-mail: michailovsky2007@yandex.ru

**CHURKIN SERGEY A.**, C. Med. Sci., Head of Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Russia, 460041, Orenburg, Nezhinsky highway 6, tel. 8 (3532) 32-74-54, e-mail: oobo5@mail.ru

**PASHKOVA NATALIA A.**, Head of the laboratory of Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Russia, 460041, Orenburg, Nezhinsky shosse, 6, tel. +7-922-628-11-03, e-mail: pashkova.dom@mail.ru

**LEPEKHA LARISA N.**, D. Biol. Sci., professor, Head of the Department of pathology, cell biology and biochemistry of Central Research Institute of Tuberculosis, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. (499) 785-91-79, e-mail: lep3@yandex.ru



**Abstract. Aim.** Description of clinical and morphological manifestations of the generalized case of nontuberculosis mycobacteriosis (NTMB) caused by *Mycobacterium avium* in a patient with terminal stage HIV infection diagnosed posthumously revealing the criteria of morphological diagnosis of nontuberculous mycobacteriosis. **Material and methods.** The study describes the clinical picture of the disease, using in-patient medical record data. Proprietary study included an autopsy with macroscopic description of inner organs, histological, bacteriological and molecular genetic studies of pathological material. After fixation in 10% neutral formalin the pieces of inner organs were embedded in paraffin. Prepared sections were stained with hematoxylin and eosin, Van Gieson, Ziehl-Nielsen reaction. The culture of *Mycobacterium avium* was identified in postmortem brain tissue of bone, lung, spleen and lymph nodes by real-time PCR followed by hybridization of amplification products on DNA strips. **Results and discussion.** We conducted a morphological and microbiological examination that revealed generalized mycobacterial infection caused by *M. avium* as the only type of the disease in the patient. Morphological features included subtotal dissemination of histiocytic macrophage granulomas with intracellular content of a large number of acid resistant bacteria, predominance of productive tissue reaction with a tendency to form sclerosis granulomas as well as fibrosis in the perifocal area in parenchymal organs. **Conclusion.** Our findings describe morphological features of the biopsy, surgical or autopsy material making it possible to suspect the presence of NTMB. It is necessary to conduct microbiological research on NTMB differentiation and molecular genetic identification of the species to confirm the diagnosis.

**Key words:** nontuberculous mycobacteriosis, respiratory insufficiency, HIV, *mycobacterium avium*.

**For reference:** Mikhailovsky AM, Churkin SA, Pashkova NA, Lepeha LN. The first case of post-mortem diagnosis of generalized non-tuberculosis mycobacteriosis in a patient at the late stage of HIV-infection in the Orenburg Region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 88—93.

**Введение.** Оренбургская область относится к регионам с неблагоприятной эпидемической обстановкой по заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции. Заболеваемость в 2015 г. составила 109,9 на 100 тыс. населения, распространенность — 1 525,9 на 100 тыс., а смертность — 36,4 на 100 тыс. населения (данные Оренбургской областной клинической инфекционной больницы). Такое неблагоприятное положение региона по ВИЧ-инфекции приводит к увеличению числа больных с поздними стадиями заболевания [1, 2]. До настоящего времени основной причиной госпитализации и летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях, является туберкулез [2]. Это объясняется довольно напряженной эпидемической ситуацией по туберкулезу в области, где в 2015 г. заболеваемость составила 63,8, распространенность — 182,1, а смертность — 7,1 на 100 тыс. населения. Морфологические особенности туберкулезного воспаления у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции хорошо описаны в литературе [1, 3, 4].

В зарубежных публикациях наиболее частым вторичным заболеванием у лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции считается нетуберкулезный микобактериоз (НТМБ) [5]. Многие авторы указывают на то, что при снижении уровня Т-лимфоцитов-хелперов менее 200 в мм<sup>3</sup> существенно увеличивается частота развития НТМБ [2], а на поздних стадиях ВИЧ-инфекции заболевание, вызванное этими возбудителями, протекает чаще в генерализованной форме [2, 7].

К НТМБ относят сапрофитные и потенциально патогенные виды микобактерий, которые свободно живут в почве, воде, на полях и пастбищах [7] и могут вызывать заболевание лишь у лиц с иммуносупрессивными состояниями [6, 7, 8]. Среди большого числа видов НТМБ наиболее часто встречаются *M. avium* и *M. intracellulare*, образующие *M. avium* complex [2, 4]. Особенности патоморфологии заболевания, вызываемого данными видами микобактерий, описана в основном западными исследователями, отметившими отсутствие у этих

больных характерных признаков туберкулезного воспаления [5].

До настоящего времени в Оренбургской области случаи нетуберкулезного микобактериоза, приводившие больных к смерти, не встречались. Нами впервые при морфологическом исследовании аутопсийного материала были выявлены морфологические проявления, характерные для НТМБ. При бактериологическом исследовании тканей легких, селезенки, лимфатических узлов, печени, почек и костного мозга была выделена единственная кислотоустойчивая культура, дифференцированная как НТМБ иммунохроматографическим методом (TBcIDtest) и идентифицированная как *M. avium* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с последующей гибридизацией продуктов амплификации на ДНК-стрипах (наборы GenoTypeCM/ASHAIN, Lifescience, Германия).

В данной статье мы приводим случай посмертной диагностики нетуберкулезного микобактериоза с использованием данных патоморфологического, бактериологического и молекулярно-генетического исследований.

Пациентка В., 36 лет, состояла на учете в центре СПИД с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С с 2001 г. С этого года у врачей не наблюдалась. Во время беременности не получала антиретровирусную терапию, ребенок болен ВИЧ-инфекцией. Социально адаптирована. В течение 2015 г. неоднократно обращалась к терапевту по месту жительства с жалобами на повышение температуры тела до 38°C, слабость. Лечилась антибиотиками без эффекта. 04.01.2015 г. поступила в ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая инфекционная больница» с жалобами на фебрильную лихорадку в течение 2 мес, увеличение живота, потерю веса, периферические отеки, желтушность кожных покровов и склер. При обследовании выявлено увеличение лимфатических узлов грудной и брюшной полости, гепатоспленомегалия, резкая панцитопения. При рентгенологическом исследовании легких изменений не обнаружено. При проведении трепанобиопсии подвздошной кости в гистологических препаратах обнаружены

макрофагальные гранулемы, окрашивание по Цилю—Нельсену выявило большое количество кислотоустойчивых микобактерий. Большой проводилась антибиотикотерапия, химиопрофилактика туберкулеза, противогрибковая терапия, антиретровирусная терапия (АРВТ) (ламивудин + исентресс + фузеон). Учитывая, что был заподозрен туберкулез лимфатических узлов брюшной полости, больная 02.03.2016 г. была переведена в ГБУЗ «ООКПТД».

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на слабость, фебрильную температуру, увеличение живота. При объективном осмотре: кожные покровы желтушные, склеры иктеричные. Пальпируются увеличенные лимфатические узлы в надключичной области справа, безболезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 24 в мин. Тоны сердца ритмичные, пульс 124 в мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Пальпируется безболезненная увеличенная печень на 5 см ниже реберной дуги, умеренно болезненная увеличенная селезенка.

На обзорной рентгенограмме легких патологических изменений не обнаружено. Ультразвуковое исследование брюшной полости выявило гепатоспленомегалию, увеличение лимфатических узлов брюшной полости. В анализах крови: гемоглобин — 61 г/л; эритроциты —  $1,97 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты —  $1,7 \times 10^9$ /л (миелоциты — 1%; палочкоядерные — 8%; сегментоядерные — 67%; моноциты — 6%; лимфоциты — 18%); СОЭ — 50 мм/ч; тромбоциты —  $8 \times 10^9$ /л. В биохимических анализах крови: мочевины — 5,7 мкмоль/л; креатинин — 84 мкмоль/л; общий билирубин — 87 мкмоль/л (прямой — 60, не прямой — 27); АсАТ — 32 Ед/л; АлАТ — 24 Ед/л; глюкоза — 4,1 ммоль/л.

В иммунном статусе CD4-лимфоциты составили 23 кл/мкл (5%); CD8 — 407 кл/мкл; соотношение CD4/CD8 — 0,06; HIV-1 РНК — 159 копий/мл. При исследовании мокроты и промывных вод бронхов кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) обнаружено не было. Больной был выставлен предварительный диагноз: туберкулез мезентериальных лимфатических узлов, назначена противотуберкулезная терапия по первому режиму в комплексе с глюкокортикоидами, неоднократным переливанием эритроцитарной массы, АРВТ тремя препаратами (исентресс, абакавир, амиверин).

Несмотря на проводимое лечение, состояние больной оставалось тяжелым, сохранялись прежние жалобы. За день до смерти больная была заторможена, в контакт не вступала. Менингеальные симптомы были отрицательными. Больная умерла 03.05.2016 г. при явлениях нарастающей интоксикации.

**Клинический диагноз:** ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4В). Глубокая иммуносупрессия с уровнем CD4 — 23 кл/мкл, прогрессирование на фоне приема АРВТ. ВИЧ-ассоциированная панципотения, коагулопатия. Хроническая анемия тяжелой степени. Хронический вирусный гепатит С умеренной активности. Асцит. Туберкулез мезентериальных лимфатических узлов.

Проведенное патоморфологическое исследование аутопсийного материала выявило генерализованную форму инфекционного процесса с поражением большинства паренхиматозных органов без характерных для туберкулеза признаков.

При вскрытии макроскопически отмечалась тестоватая консистенция обоих легких, очаги уплотнения не определялись. Ткань легких на разрезе была пестрого вида, темно-бурые участки чередовались со светлыми. С поверхностей срезов стекало значительное количество пенистой жидкости. Плевральные листки оставались интактными. В просвете трахеи и бронхов — светлая пенистая жидкость. Лимфатические узлы грудной полости (паратрахеальные, бифуркационные, бронхолегочные), а также мезентериальные и забрюшинные были увеличены. На разрезе ткань органа плотная, без распада, представлена сливающимися в конгломераты белесоватыми очагами. Макроскопические изменения, выявленные в печени и почках, характеризовались макроскопическими признаками дистрофии, в то время как в значительно увеличенной селезенке были выявлены белесоватого вида «штампованные» фокусы некроза без распада.

При гистологическом исследовании в легочной паренхиме были выявлены множественные неказеифицирующиеся гранулемы, состоящие из хаотично расположенных крупных гистиоцитов с вытянутой цитоплазмой, вокруг гранул располагались скопления округлых клеток со светлой эозинофильной цитоплазмой и крупным ядром, так называемые «пенистые» макрофаги (рис. 1А). Здесь же можно было видеть умеренную лимфоидную инфильтрацию и отдельные гигантские многоядерные клетки. Как в самих гранулемах, так и в перифокальной паренхиме наблюдались признаки фиброза различной степени выраженности. Отмечалась умеренная лимфоидная инфильтрация в перифокальной зоне, наличие гигантских многоядерных клеток и выраженное фиброзирование окружающей респираторной ткани (рис. 1В). В свободной от фиброза легочной ткани определялся выраженный внутриальвеолярный отек, представленный эозинофильной жидкостью без наличия клеточных элементов. В части альвеол обнаружены гиалиновые мембраны в виде широких эозинофильных лент, повторяющих внутренний контур альвеол.

Микроскопическое исследование лимфатических узлов выявило практически полную атрофию лимфоидной ткани. Она была замещена обширными полями фиброза с наличием по периферии скопленных макрофагов с пенистой цитоплазмой (рис. 1С). При окраске ткани лимфатических узлов по Цилю—Нельсену в цитоплазме макрофагов (рис. 1D) были выявлены не поддающиеся счету КУМ.

В ткани печени обнаружены множественные гистиоцитарные гранулемы со склонностью к фиброзированию и наличием гигантских многоядерных клеток. Признаков некроза в гранулемах не обнаружено (рис. 2А). Аналогичного вида, но с более выраженным фиброзированием, гранулемы обнаружены периваскулярно в тканях почек

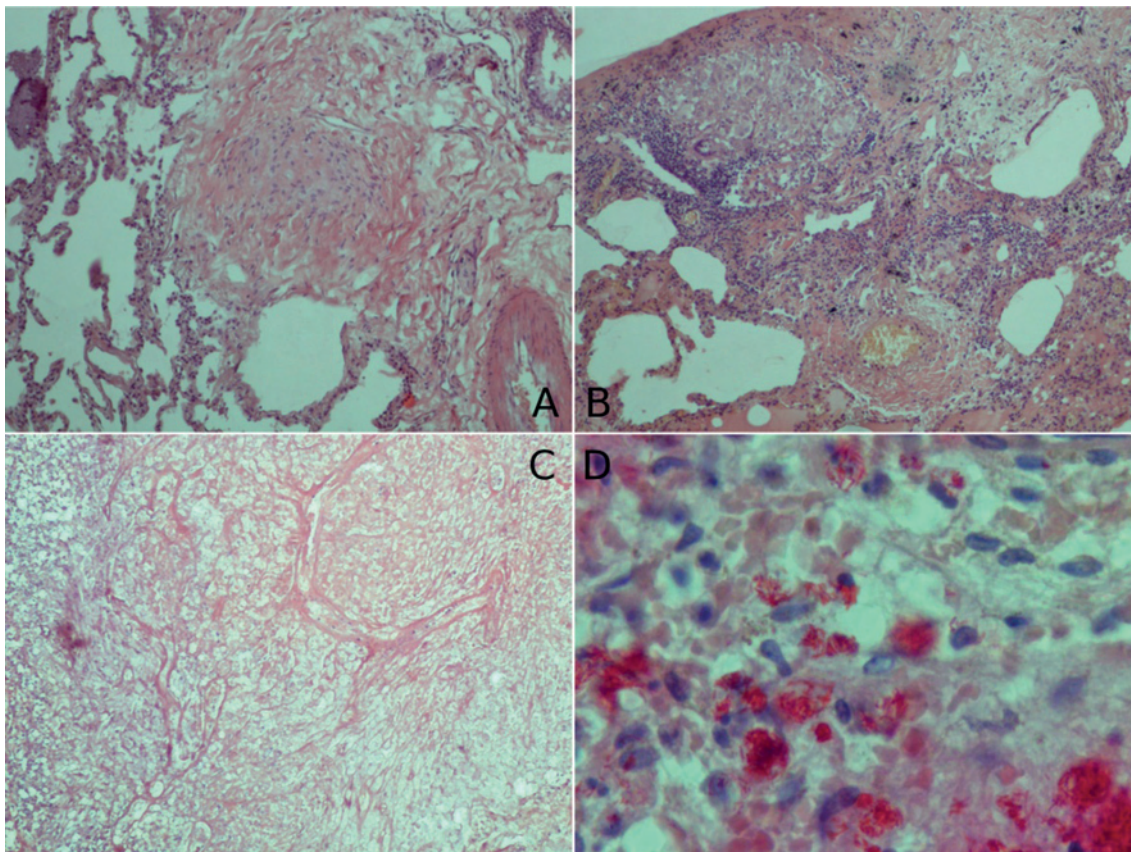


Рис. 1. **А** — легочная ткань. Неказеифицированная гистиоцитарная гранулема с выраженным фиброзом. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ; **В** — легочная ткань. Гранулема, состоящая из «пенистых» макрофагов с наличием гигантской многоядерной клетки, лимфоидной инфильтрации и выраженным фиброзированием в окружающей респираторной ткани. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$ ; **С** — лимфатический узел. Обширные поля фиброза, окруженные округлыми клетками со светлой эозинофильной пенистой цитоплазмой. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$ ; **Д** — лимфатический узел. Не поддающиеся счету КУМ в цитоплазме макрофагов. Окраска по Цилю—Нельсену,  $\times 400$

(рис. 2В). Как в печени, так и в почках не выявлено признаков инфильтрации лимфоидными элементами или нейтрофильными лейкоцитами. Дистрофические изменения ткани печени проявлялись гидropической дистрофией гепатоцитов, нарушением балочно-радиарного строения печеночных долек, расширением перисинусоидальных пространств Диссе, в ткани почек выявлялась выраженная дистрофия эпителия извитых канальцев.

Несколько иная картина наблюдалась в селезенке, где обнаружены особенно крупные скопления пенистых макрофагов, в том числе в стадии разрушения. Они инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами, которые формируют микронекрозы в центре, где макрофаги полностью разрушены (рис. 2С). В зонах некроза и в цитоплазме макрофагов при окраске по Цилю—Нельсену определяется большое количество КУМ. Так же как и в других паренхиматозных органах, макрофагальные гранулемы имеют тенденцию к склерозированию, а паренхима органа в перифокальной зоне подвергается фиброзированию.

В костном мозге тела грудины при гистологическом исследовании были выявлены множественные гранулемы, состоящие из «пенистых» макрофагов с огромным количеством КУМ, как в их цитоплазме, так и лежащих внеклеточно (рис. 2Д). Вокруг них,

так же как и в селезенке, можно было наблюдать скопления нейтрофильных лейкоцитов.

Микробиологическое исследование образцов ткани легких, печени, почек, селезенки, лимфатических узлов и костного мозга грудины выявило кислотоустойчивые культуры, дифференцированные как НТМБ. Они были устойчивы ко всем противотуберкулезным препаратам как основного, так и резервного ряда (изониазид, рифампицин, стрептомицин, канамицин, этамбутол, протионамид, офлоксацин, циклосерин, капреомицин). Идентификация НТМБ до вида, проведенная молекулярно-генетическими методами с помощью полимеразно-цепной реакции в реальном времени с последующей гибридизацией продуктов амплификации на ДНК-стрипах, определила такие культуры из разных паренхиматозных органов, как *M. avium*.

**Анатомический диагноз:** болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции в генерализованной форме, 4В стадия (ВИЧ выявлена в 2001 г., CD4 — Т-лимфоциты — 23 кл/мкл (5%), АРВТ с 2015 г.).

**Вторичное заболевание:** генерализованный нетуберкулезный микобактериоз, вызванный *M. avium*, с поражением легких (милиарная диссеминация), печени, селезенки, почек, лимфатических узлов грудной и брюшной полостей с преобладанием про-

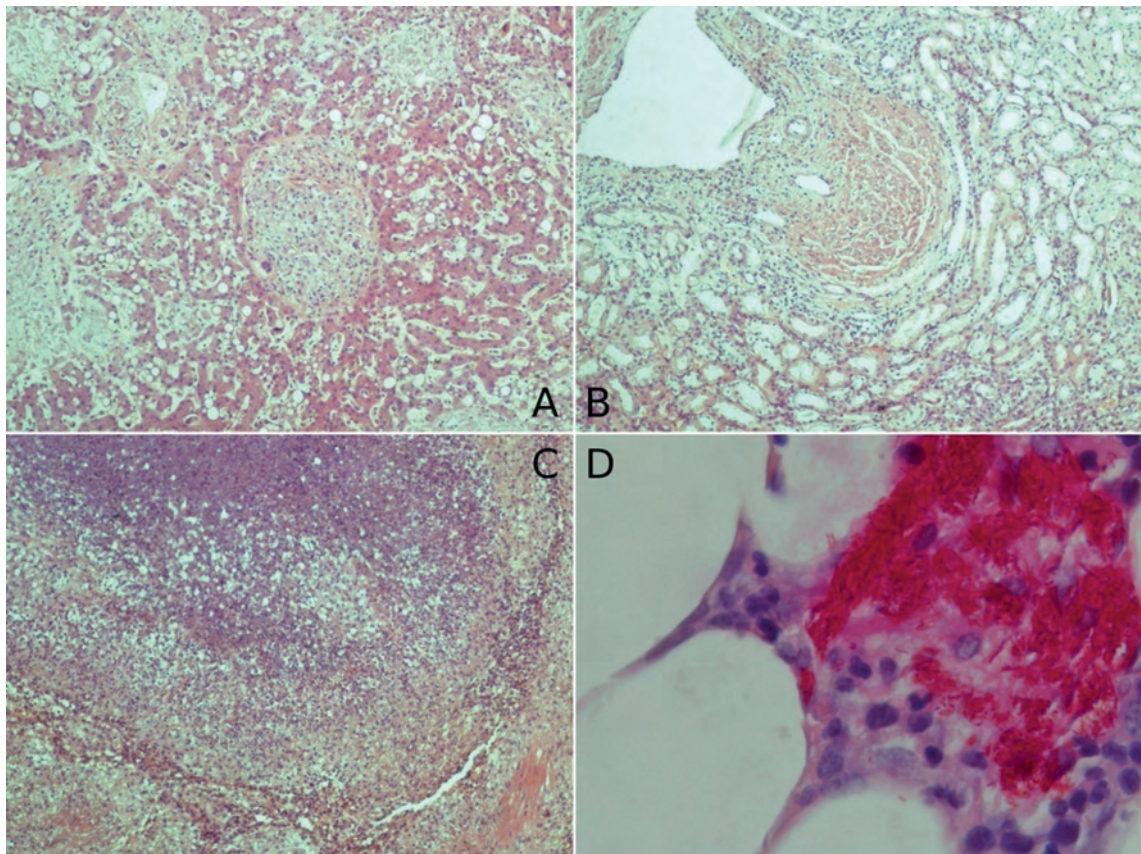


Рис. 2. **А** — ткань печени. Гистиоцитарная гранулема без признаков некроза с фиброзированием и наличием гигантских многоядерных клеток. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$ ; **В** — ткань почки. Расположенная периваскулярно гранулема с выраженным фиброзированием. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ ; **С** — ткань селезенки. Фокус некроза с нейтрофильной инфильтрацией в центре и скоплением макрофагов со светлой эозинофильной пенистой цитоплазмой по периферии. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$ ; **Д** — костный мозг грудины. Большое количество КУМ в макрофагах и внеклеточно. Окраска по Цилю—Нельсену,  $\times 400$

дуктивной тканевой реакции и распространенного фиброза. Полная лекарственная устойчивость ко всем противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда.

**Осложнения:** внутриальвеолярный отек легких. Респираторный дистресс-синдром взрослых с формированием гиалиновых мембран. Асцит. Желтуха. Выраженное малокровие и дистрофия паренхиматозных органов.

**Фоновое заболевание:** хронический вирусный гепатит С слабовыраженной активности.

Таким образом, проведенное нами морфологическое и микробиологическое исследование выявило генерализованную микобактериальную инфекцию, вызванную *M. avium*, как единственный у данной больной вариант болезни. Морфологической особенностью явилось субтотальная диссеминация в паренхиматозных органах гистиоцитарно-макрофагальных гранулем с внутриклеточным содержанием большого количества КУМ, преобладанием продуктивной тканевой реакции с тенденцией к склерозированию гранулематозной реакции, фиброзом в перифокальной области. Типичные для туберкулезного воспаления эпителиоидно-клеточных гранулем с казеификацией и тенденцией к слиянию в более крупные очаги казеозного некроза выявлено не было. Периваскулярное расположение гранулем, одно-

типность их строения в разных паренхиматозных органах свидетельствуют о генерализации процесса, наличии микобактериального сепсиса, вызванного внутриклеточными КУМ, идентифицируемыми как *M. avium*.

Таким образом, нахождение описанных нами морфологических особенностей в биопсийном, операционном или секционном материале дает возможность заподозрить наличие НТМБ. Для подтверждения диагноза необходимо проведение микробиологического исследования с дифференцировкой НТМБ и молекулярно-генетической идентификацией их до вида.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Михайловский, А.М. Качественные и количественные обусловленности основных эпидемиологических по-

казателей по туберкулезу в Оренбургской области / А.М. Михайловский, В.И. Чепасов // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2015. — № 1. — С.145—149.

2. Оттен, Т.Ф. Микобактериоз / Т.Ф. Оттен, А.В. Васильев. — СПб.: Медицинская пресса, 2005. — 224 с.
3. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патолого-анатомических вскрытий / Р.Б. Бердников, Л.М. Гринберг, Н.Д. Сорокина [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2011. — № 1. — С.67—72.
4. Farhi, D.C. Pathologic findings in disseminated Mycobacterium avium-intracellulart infection. A report of 11 cases / D.C. Farhi, U.D. Mason, C.R. Horsburg // Amer. J. Clin. Path. — 1986. — Vol. 85. — P.67—72.
5. Piersimoni, C. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria / C. Piersimoni, C. Daley // Clin. Chest. Med. — 2002. — Vol. 23. — P.553—567.
6. Литвинов, В.И. Нетуберкулезные микобактерии / В.И. Литвинов, М.В. Макарова, М.А. Краснова. — М.: МНПЦБТ, 2008. — 256 с.
7. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа / Ю.Г. Пархоменко, В.В. Ерохин, Ю.Р. Зюзя [и др.] // Архив патологии. — 2007. — № 3. — С.26—28.
8. Диагностика сочетания туберкулеза и микобактериоза при ВИЧ-инфекции / М.В. Альварес Фигероа, Ю.Р. Зюзя, А.В. Прокопенко [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2015. — № 4. — С.50—57.

## REFERENCES

1. Mihajlovskij AM, Chepasov VI. Kachestvennye i kolichestvennye obuslovlennosti osnovnyh ehpidemiologicheskikh pokazatelej po tuberkulezu v Orenburgskoj oblasti

[Qualitative and quantitative conditionality of the main epidemiological indicators of tuberculosis in the Orenburg region]. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the Orenburg State University]. 2015; 1: 145-149.

2. Otten TF, Vasil'ev AV. Mikobakterioz [Mycobacteriosis]. SPb: Medicinskaya pressa [St Petersburg: Medical Press]. 2005; 224 p.
3. Berdnikov RB, Grinberg LM, Sorokina ND et al. VICH-infekcija i tuberkulez po dannym patologoanatomicheskij vskrytij [HIV and tuberculosis, according to autopsy]. Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal]. 2011; 1: 67-72.
4. Farhi DC, Mason UD, Horsburg CR. Pathologic findings in disseminated Mycobacterium avium-intracellulart infection: a report of 11 cases. Amer J clin Path. 1986; 8: 67-72.
5. Piersimoni C, Daley C. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med. 2002; 23: 553-567.
6. Litvinov VI, Makarova MV, Krasnova MA. Netuberkuleznye mikobakterii [Nontuberculous mycobacteria]. Moskva [Moscow]: MNPCBT. 2008; 256 p.
7. Parhomenko YG, Erohin VV, Zyuzya YR et al. Patomorfologicheskie izmeneniya v legkih pri tuberkuleze u umershih ot VICH-infekcii v stadii SPIDa [Changes in the lungs of tuberculosis have died of HIV- infection in the stage of AIDS]. Arhiv patologii [Archives of pathology]. 2007; 3: 26-28.
8. Al'vares Figeroa MV, Zyuzya YR, Prokopenko AV et al. Diagnostika sochetaniya tuberkuleza i mikobakterioza pri VICH-infekcii [Diagnosis combination of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV infection]. Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2015; 4: 50-57.

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ В ЖУРНАЛ И ПРИЛОЖЕНИЕ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ISSN 2071-0240 (PRINT), ISSN 2079-553X (ONLINE)

1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word 2003-2016, шрифт Times New Roman, 12, межстрочный интервал 1,5, форматирование по ширине, без переносов, напечатана на одной стороне листа форматом А4. Поля: сверху 25 мм, снизу 20 мм, слева 30 мм, справа 15 мм. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений физических мер, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Единицы измерений должны быть приведены в системе СИ. В тексте при первичном использовании аббревиатур должна даваться расшифровка данного понятия (в круглых скобках). **В статье должны быть сведения об одобрении исследования этическим комитетом и об информированном согласии при исследовании на людях.**

2. В начале первой страницы статьи указывают (через пробел между ними):

А) © инициалы и фамилии всех авторов через запятую, год (например: © Н.Б. Амиров, А.А. Визель, М.А. Даминова, 2016);

Б) код по УДК;

В) название статьи (**ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ**) должно отражать основное содержание работы и **обязательно должно быть представлено на русском и английском языках**;

Г) фамилию(и), имя и отчество автора(ов) полностью, после каждой фамилии указать ученую степень, ученое звание, занимаемую должность, полное название кафедры (подразделения), учреждения, город, страну, где работает(ют) автор(ы), почтовый индекс, адрес учреждения на русском языке и их перевод на английский язык, контактный телефон и e-mail;

Д) **реферат**, структурированный (**необходимо выделить: Цель. Материал и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы**) и отражающий основное содержание статьи, на русском языке (не менее **100** и не более **250 слов**) и перевод структурированного реферата на английский язык (не менее **100** и не более **250 слов**). Сокращения и условные обозначения в реферате применять не рекомендуется. Редакция оставляет за собой право исправлять присланные авторами на английском языке название статьи, реферат и ключевые слова при противоречии их правилам английского языка или неправильного употребления терминологии без согласования с авторами;

Е) ключевые слова, отражающие смысловую часть статьи (не более 6), на русском языке и их перевод на английский язык;

Ж) в структуру статей входят разделы: **Введение** (с указанием в конце цели исследования). **Материал и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы. Степень прозрачности. Декларация о фи-**

**нансовых и других взаимоотношениях. Список литературы. References.**

3. Принимаются к опубликованию статьи на английском языке, при этом должны быть выполнены те же требования, как и для русскоязычных статей, но с обратным переводом соответственно.

4. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения (сопроводительное письмо), в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя; направление должно быть скреплено печатью учреждения, направляющего работу в редакцию журнала. Если работа представляется от нескольких учреждений, необходимо сопроводительное письмо, подтверждающее направление статьи для публикации в журнале, от каждого из них (необязательно, если нет конфликта интересов между учреждениями). В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

5. Все статьи направляются на рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных для печати в другие издания. Наличие рецензии(й) от доктора наук ускоряет публикацию.

6. В конце статьи должны быть подписи всех авторов с указанием ученой степени и звания, полностью указаны фамилия, имя, отчество, место работы и должности всех авторов, контактный адрес, номер телефона и адрес электронной почты одного из авторов.

7. Высылать статью в печатном и электронном виде на удобном для авторов носителе данных (CD-R, CD-RW или флеш-накопитель) и сопровождающие документы **одновременно с квитанцией об оплате** по адресу: 420043, Казань, ул. Вишневского, 57-83 для Н.Б. Амирова или 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, КГМУ, в редколлегию журнала ВСКМ для Н.Б. Амирова и по e-mail: vskmjournal@gmail.com, namirov@mail.ru. Оплата издательских расходов за публикацию в порядке очереди в течение года составляет 800 руб. за 1 страницу рукописи. Файл называется по фамилии первого автора. Если у первого автора несколько статей, то им присваиваются номера после фамилии, например: Амиров Н.Б.-1, Амиров Н.Б.-2 и т.д. Приветствуется направление фото первого автора в формате jpeg.

**Для ускорения публикации статьи возможно направление всех документов в электронном виде:**

А. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем правилам журнала «Вестник современной клинической медицины». Все остальные документы могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

Б. Направление от учреждения, в котором выполнена работа, и/или сопроводительное письмо.

В. Экспертное заключение (при необходимости).  
Г. Квитанция об оплате.

Д. Копия документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

Е. Наличие сторонних рецензий ускоряет публикацию статьи.

8. Рубрикация журнала: Передовая статья. Оригинальные исследования (клинико-теоретические публикации). Обзоры. Клинические лекции. Краткие сообщения. Организация здравоохранения. Дискуссии. Съезды, конференции, симпозиумы. Из практического опыта. История медицины (юбилейные и исторические даты). Экспериментальные исследования — клинической медицине. Клинический случай и др.

9. Статьи объемом до 6 страниц могут быть размещены в рубрике «Краткие сообщения». В рубрику «Из практического опыта» принимаются статьи, освещающие оригинальный опыт авторов в медицинской практике. Объем статьи должен составлять не более 10 страниц машинописного текста. Объем обзорно-теоретических статей и статей в рубрику «Клинические лекции» заранее согласовываются с редакцией журнала. Объем статей в рубрику «Оригинальные исследования» не должен превышать 15 страниц.

10. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название над таблицей, их заголовки должны точно соответствовать содержанию графа; таблицы не должны представлять собой отсканированное изображение; рисунки должны иметь номер и название под рисунком, все элементы рисунка при форматировании не должны смещаться. Отсканированные фотографии должны иметь разрешение не ниже 300 dpi. Текст: все части статьи (текст, таблицы, рисунки и т.п.) должны быть приведены полностью в соответствующем месте статьи. В тексте необходимо указать ссылки на таблицы и рисунки и их порядковые номера.

11. Перед списком литературы необходимо указать степень прозрачности исследования. Рекомендуемые варианты:

А. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

*Или*

Б. Исследование спонсировалось (название компании ...). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

*Или*

В. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № ... (название), утвержденной ученым советом ..., учреждение ... . Исследование не имело (или имело с указанием от кого) спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

12. Пропишите декларацию о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали/не принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи

была одобрена/не одобрена всеми авторами. Авторы не получали/получали гонорар за исследование.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи надо давать в квадратных скобках с указанием номера согласно списку литературы: Например: ... согласно данным [11]...

В конце статьи приводится список литературы в соответствии с ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления» (для обзоров – не более 50, для оригинальных статей – не более 20 источников), в котором цитируемые авторы перечисляются по мере цитирования.

**Н.В.!** Если в списке есть иностранные публикации, то они полностью повторяются в русскоязычном списке литературы, но оформленные в соответствии с ГОСТ 7.1-2003.

Для формирования References (всех без исключения ссылок) необходимо использовать зарубежный библиографический стандарт Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, например:

Author AA, Author BB, Author CC. Title of article. Title of Journal. 2005; 10 (2): 49-53.

Для русскоязычных статей необходимо указывать транслитерацию русского текста выходных данных (для этого можно воспользоваться сайтом <http://translit.ru>) и в квадратных скобках перевод выходных данных статьи на английский язык. Таким образом, после списка литературы на русском необходимо поместить References по указанному примеру:

Borisov AG, Volodin AA, Mihaylov IR et al. Spaechnaya bolezn' bryushnoi polosti [Adhesive abdominal disease]. Endoskopicheskaya hirurgiya [Endoscopic surgery]. 2011; 4 (3): 51—63.

### **ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ И СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ**

Оригинальные исследования

© Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.А. Морозова, О.Ю. Михопарова, О.Б. Ощепкова, 2016

*Пробел*

УДК 615.22

*Пробел*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Пробел*

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

**ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

**МОРОЗОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**, врач-терапевт отделения терапии ГАУЗ «Бугульминская ЦРБ», Россия, 423231, Бугульма, ул. Ленина, 96

**МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА**, зав. кабинетом функциональной диагностики Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

**ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА**, зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

*Пробел*

**Реферат. Цель исследования** — оценка метаболической терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца на примере препарата триметазидин в группах пациентов, имевших различные сочетания: стабильную стенокардию напряжения, постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, хроническую сердечную недостаточность. Оценивался клинический эффект лечения, переносимость длительной терапии, влияние лечения на состояние миокарда и его сократительную способность, функциональные и структурные параметры сердца, а также на переносимость дозированной физической нагрузки. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, подтвержденным данными клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования и наличием стабильной стенокардии напряжения как изолированной, так и в сочетании с другими формами хронической ишемической болезни сердца, такими как постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма и проводимости. Протокол исследования: первое обследование включало оценку клинических симптомов, стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ по стандартному протоколу с оценкой интегральной сократительной функции левого желудочка, тест с 6-минутной ходьбой. Оценивались частота приступов стенокардии, наличие одышки, перебоев в работе сердца. Определялись размеры камер сердца, толщина стенок и интегральная сократительная функция левого желудочка, масса миокарда, доплерографические показатели. Также оценивались нарушения ритма и проводимости, признаки ишемии миокарда. За период лечения проводились контрольные обследования. **Результаты и их обсуждение.** Применение метаболической терапии в комплексе со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца приводит к улучшению функциональных показателей. Назначение триметазидина дало положительный эффект снижения частоты и тяжести приступов стенокардии, а также снижения выраженности одышки при физической нагрузке. Результаты подтверждают обоснованность включения данного лечения в комплексную терапию пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. **Заключение.** Установлено, что среднесрочная метаболическая терапия у больных с различными формами хронической ишемической болезни сердца уменьшает выраженность симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке.

*Пробел*

**Ключевые слова:** метаболическая терапия, хроническая ишемическая болезнь сердца, эхокардиоскопия.

*Пробел*

**Для ссылки:** Амиров, Н.Б. Сравнительная эффективность метаболической терапии при различных формах ишемической болезни сердца / Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.А. Морозова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т.9, вып.4. — С.12—19 (год, том, выпуск, номера страниц — оставить пробелы, эти данные будут проставлены в издательстве после верстки номера журнала).

*Пробел*

COMPARATIVE EFFECT OF METABOLIC THERAPY IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

*Пробел*

**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, D. Med. Sci, professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, tel. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

**TSIBULKIN NIKOLAY A.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of functional diagnostics of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11

**MOROZOVA ANASTASIA A.**, therapist of the Department of therapy of Bugulma central regional hospital, Russia, 423231, Bugulma, Lenin str., 96

**MIKHOPAROVA OLGAYU.**, Head of the Department of functional diagnostics of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

**OSHCHEPKOVA OLGAB.**, Head of the Department of cardiology of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

*Пробел*

**Abstract. Aim.** Assessment of metabolic therapy effect in patients with various forms of chronic ischemic heart disease based on trimetazidin study. The assessment of clinical effect of treatment, influence of treatment on condition of myocardium and its function, structural parameters of heart, and on dosed physical activity. **Material and methods.** Patients took part in research with the diagnosis confirmed according to clinical, technical and laboratory data. Patient's characteristics varied from stable angina as isolated form to its combination with other forms of chronic heart diseases. Research was conducted according to the following protocol. The first inspection included an assessment of clinical symptoms, a standard electrocardiography, Holter monitoring, an echocardiography under the standard protocol with left ventricle function assessment, the 6-minute walking test. Frequency of angina attacks, breathlessness, and heart intermittence were assessed. The sizes of heart cameras, thickness of walls and integral function of left ventricle were defined. Also arrhythmia, conductivity disorders, symptoms of myocardium ischemia were checked. During treatment control examinations were conducted. **Results and discussion.** Application of metabolic therapy in complex with standard drug treatment at patients with various forms of chronic ischemic heart disease leads to improvement various functional indicators. Trimetazidin introduction decreased angina attacks and physical activity breathlessness episodes.



The received results confirm validity of inclusion this treatment in complex therapy of patients with chronic ischemic heart disease. **Conclusion.** Demonstrated, that even medium-term metabolic therapy in patients with various forms of chronic ischemic heart disease reduces symptoms of a disease, improves a functional condition of a myocardium and increases exercise tolerance.

*Пробел*

**Key words:** metabolic therapy, chronic ischemic heart disease, echocardiography.

*Пробел*

**For reference:** Amirov NB, Tsibulkin NA, Morozova AA, Mihoparova OJ, Oschepkova OB. / Comparative effect of metabolic therapy in different forms of chronic ischemic heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015; 8 (4): 12-19.

*Пробел*

ТЕКСТ СТРУКТУРИРОВАННОЙ СТАТЬИ. Необходимо выделить: **Введение** (с указанием в конце). **Цель исследования. Материал и методы исследования** (в статье должны быть сведения об одобрении исследования этическим комитетом и об информированном согласии при исследовании на людях). **Результаты и их обсуждение. Выводы.**

*Пробел*

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

*Пробел*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

*Пробел*

#### Литература

1. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 3. — С. 4—9.

2. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств / В.И. Метелица. — М.: Медпрактика, 1996. — 784 с.

3. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма, метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С. 72—78.

*Пробел*

#### References

1. Oganov RG, Maslennikova GJa. Profilaktika serdechno-sosudistyh i drugih neinfekcionnyh zabolovanij – osnova uluchshenija demograficheskoj situacii v Rossii [Prevention of cardiovascular and other noninfectious diseases – a basis of improvement of a demographic situation in Russia]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2005; 3: 4-9.

2. Metelica VI. Spravochnik po klinicheskoj farmakologii serdechno-sosudistyh sredstv [Reference

book on clinical pharmacology of cardiovascular medicines]. M: Medpraktika. 1996; 784 p.

3. Choukhnin EV, Amirov NB. Heart rate variability, the method and clinical application [The heart rate variability: method and clinical application]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2008; 1 (1): 72-78.

14. Уважаемые коллеги! В связи с тем, что статьи и сведения в статьях, публикуемых в научно-практическом журнале «Вестник современной клинической медицины», будут помещаться в ведущих российских и мировых библиографических и реферативных изданиях, в электронных информационных системах, включая размещение их электронных копий в базе данных Научной электронной библиотеки (НЭБ), представленной в виде научного информационного ресурса сети Интернет [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), а также включаться в одну из систем цитирования Web of Science: Science Citation Index Expanded (база по естественным наукам), Social Sciences Citation Index (база по социальным наукам), Arts and Humanities Citation Index (база по искусству и гуманитарным наукам), Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, авторы оригинальных статей должны предоставлять на безвозмездной основе редакции журнала права на использование электронных версий статей, соблюдать международные правила построения публикаций и резюме к ним. **Направление статей в журнал по умолчанию считается согласием авторов на безвозмездное использование электронных версий статей (см. Авторский договор).**

15. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются редакцией и не возвращаются.

16. Стоимость публикации одной страницы формата А4, оформленной по правилам для авторов, составляет 800 (восемьсот) рублей и включает в себя расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, версткой, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами). **Квитанция об оплате (скан или фото квитанции) присылается вместе со статьей.**

Реквизиты для перевода:

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина» ОГРН 1131690016677: ИНН/КПП 1655265546 / 165501001. Р/счет 40702810500000002685 в ПАО «Татфондбанк» г. Казань БИК 049205815. Кор/счет 30101810100000000815. По просьбе авторов и для удобства физических лиц мы сохранили карт-счет: № карты Карта Сбербанка № 63900262 900635 7072.

17. С очных аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей плата не взимается. Необходимо предоставить копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта.

18. Все электронные адреса авторов статей по умолчанию включаются в автоматическую рассылку номеров журнала «Вестник современной клинической медицины».

19. Правила оформления статей могут совершенствоваться в соответствии с требованиями ВАК, Web of Science и Scopus. **Следите за изменениями на сайте, а также в последнем вышедшем номере журнала.**

20. Возможна **электронная подписка на журнал**: [vskmjournal.org/ru/podpiska.html](http://vskmjournal.org/ru/podpiska.html); [vskmjournal.org/en/subscriptions.html](http://vskmjournal.org/en/subscriptions.html)

По возникающим вопросам обращаться в редакцию журнала:

*Амиров Наиль Багаевич* (главный редактор), e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru);

*Визель Александр Андреевич* (зам. главного редактора), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru);

*Галявич Альберт Сарварович* (зам. главного редактора), e-mail: [agalyavich@mail.ru](mailto:agalyavich@mail.ru);

*Даминова Мария Анатольевна* (ученый секретарь редколлегии), e-mail: [daminova-maria@yandex.ru](mailto:daminova-maria@yandex.ru);

*Шаймуратов Рустем Ильдарович* (компьютерное сопровождение журнала), e-mail: [russtem@gmail.com](mailto:russtem@gmail.com);

*Зиганшина Арина Алексеевна* (международный отдел), e-mail: [arina.ksmu@gmail.com](mailto:arina.ksmu@gmail.com).

Телефон редакции: +7 (843) 291-26-76, факс: +7 (843) 277-88-84, сайт: [www.vskmjournal.org](http://www.vskmjournal.org).

По вопросу оформления договоров и размещения рекламы в журнале обращаться в отдел договоров и рекламы ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина». Контактное лицо, руководитель отдела *Амирова Рената Наилевна*, 420043, Казань, ул. Вишневого, 57-83, тел. 8-903-307-99-47, e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru).

Подробная информация о журнале, а также полные версии публикаций размещаются в открытом доступе на сайте: [www.vskmjournal.org](http://www.vskmjournal.org), [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), <https://twitter.com/vskmjournal>.

## **INSTRUCTION FOR AUTHORS VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY JOURNAL [THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE] AND SUPPLEMENTS ISSN 2071-0240 (PRINT), ISSN 2079-553x (ONLINE)**

1. Manuscript should be submitted in text editor Microsoft Word 2003-2016, Times New Roman type, 12 pt, line spacing 1.5 pt, formatting width, without hyphenation on A4 list. Margins: top 25 mm, bottom 20 mm, left 30 mm, right 15 mm. The article should be properly edited and proofread. Text must be clear without long introduction and repetitions. Acronyms are not accepted (except widely-used physical, chemical and mathematical constants and terms). All units should be presented in SI. When acronym is mentioned first, an interpretation should be given in parentheses.

2. On the first page please provide the following:

A) © initials, surnames of all authors, year of submission: for example: © N.B. Amirov, A.A. Vizel, M.A. Daminova, 2016);

B) UDC code;

C) title of the article (**IN CAPITAL LETTERS**) should represent the main idea of manuscript and must be presented in English and Russian;

D) full surname(s), name and father's name(s), academic degree, academic rank, full name of department, institution, city, country, postal mail, address in English and Russian, contact phone number and e-mail;

E) structured abstract (with pointed **Aim, Materials and Methods, Results and its discussion, Summary**) of the article in English (**100-250 words**) and Russian. Avoid acronyms and notation conventions. Editorial Board reserves the right to correct translated title, abstract and key words without the consent of the authors when they contradict the rules of the Russian language or in case of incorrect terminology;

F) key words associated with article in English and Russian languages (no more 6 keywords);

G) the structure of the article should include: **Introduction**. (with aim of the study). **Material and methods. Results and its discussion. Summary. Transpar-**

**ency. Declaration of financial and other relations. References.**

3. Article must have an official letter of referral from institution with seal, signature of endorsement from science director. If authors work in different institutions, an official letter of referral should be provided from all of them (except there is no conflict of interest between them). In official letter of referral you can specify if the manuscript is a part of PhD thesis.

4. All articles are peer reviewed. Editorial Board reserves the right to cut and edit submitted articles. It is not allowed to submit articles already printed or submitted in other publications.

5. The last list of the article should have signatures of all authors with academic degrees, academic ranks, full name, institution address, contact address, phone number and email of corresponding author.

6. An article should be sent in print and electronic form on any accessible data carrier (CD-R, CD-RW or flash drive) with paying slip on the following address: 420043, Kazan, Vishnevsky street, 57-83 for N.B. Amirov or 420012, Kazan, Butlerov street, 49, Kazan State Medical University, to VSKM Journal for N.B. Amirov and electronically on: [vskmjournal@gmail.com](mailto:vskmjournal@gmail.com), [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru). File should be named by first author surname. If the author has several articles, a number after surname should be assigned for example: Amirov N.B.-1, Amirov N.B.-2 etc. Authors photo welcomes (in jpeg).

7. System of headings: Leading Article. Original Articles (clinical and theoretical publications). Reviews. Clinical Lectures. Short Articles. Public Health Organization. Discussions. Congresses, Conferences, Symposiums. From Practice. History of Medicine (jubilees and historical dates). From experimental researches to practical medicine. Case Reports etc.

8. Articles up to 6 pages can be published in «Short Articles». Articles contains an original experience in

practical medicine accepts in rubric «From Practice». The paper should not exceed 10 typewritten pages. The volume of Reviews, theoretical articles, and articles under the heading «Clinical Lectures» pre-coordinated with the Editorial Board. The volume of articles under the heading «Original Articles» should not exceed 15 pages.

9. Tables should be clear, have the name of the table, headings must exactly match the content of the graphs; table should not be a scanned image. Figures should have number and the title under the picture, all the elements of the picture should not change in case of formatting. Scanned photographs should have a resolution of at least 300 dpi. Text: all parts of the article (text, tables, figures, etc.) should be in the appropriate place of the article. The text must have the references to tables and figures and its numbers.

10. Please provide the transparency of the study before list of references. Recommended alternatives:

A. The study did not have sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

Or

B. Sponsor of the study ... . Company name ... . The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

Or

C. The study was performed as a part of research # ... (title), approved by the Academic Council ... institution ... . The study did not have (or had from ...) sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.

11. Please declare financial and other relationships.

All authors participated/ not participated in concept and design of the article and manuscript writing. The final version of the manuscript was approved / not approved by all authors. Authors did not receive / received fees for research.

12. References in text of the article should be given in square brackets with number according to the references list: For example: ... as [11]...

A list of references should be given at the end of the article in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:

Author AA, Author BB, Author CC. Title of article. Title of Journal. 2005; 10 (2): 49-53.

A list of references in Russian should be given at the end of the article in accordance with GOST 7.1-2003 «Bibliographic record. Bibliographic description. General requirements and rules» (for reviews – no more than 50 for original articles – no more than 20 sources), in which the cited authors are listed as the citation.

For Russian references transliteration and English translation in square brackets should be provided. <http://translit.ru> can be used. So, after Russian references list please provide transliterated references as the example:

Borisov AG, Volodin AA, Mihaylov IR et al. Spaech'naya bolezni' bryushnoi polosti [Adhesive abdominal disease]. Endoskopicheskaya hirurgiya [Endoscopic surgery]. 2011; 4 (3): 51—63.

#### AN EXAMPLE OF ARTICLE

#### AND REFERENCE LIST

© N.B. Amirov, N.A. Tsibulkin, A.A. Morozova, O.Yu. Mikhoparova, O.B. Oshchepkova, 2016  
UDC 615.22

COMPARATIVE EFFECT OF METABOLIC THERAPY IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

*Empty space*

**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID : [orcid.org/0000-0003-0009-9103](http://orcid.org/0000-0003-0009-9103); SCOPUS Author ID : 7005357664, D. Med. Sci, professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, tel. 8-843-291-26-76, e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru)

**TSIBULKIN NIKOLAY A.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of functional diagnostics of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11

**MOROZOVA ANASTASIA A.**, therapist of the Department of therapy of Bugulma central regional hospital, Russia, 423231, Bugulma, Lenin str., 96

**MIKHOPAROVA OLGAYU.**, Head of the Department of functional diagnostics of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

**OSHCHEPKOVA OLGAB.**, Head of the Department of cardiology of Hospital MIA, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132

*Empty space*

**Abstract. Aim.** Assessment of metabolic therapy effect in patients with various forms of chronic ischemic heart disease based on trimetazidin study. The assessment of clinical effect of treatment, influence of treatment on condition of myocardium and its function, structural parameters of heart, and on dosed physical activity. **Material and methods.** Patients took part in research with the diagnosis confirmed according to clinical, technical and laboratory data. Patient's characteristics varied from stable angina as isolated form to its combination with other forms of chronic heart diseases. Research was conducted according to the following protocol. The first inspection included an assessment of clinical symptoms, a standard electrocardiography, Holter monitoring, an echocardiography under the standard protocol with left ventricle function assessment, the 6-minute walking test. Frequency of angina attacks, breathlessness, and heart intermittence were assessed. The sizes of heart cameras, thickness of walls and integral function of left ventricle were defined. Also arrhythmia, conductivity disorders, symptoms of myocardium ischemia were checked. During treatment control examinations were conducted.

**Results and discussion.** Application of metabolic therapy in complex with standard drug treatment at patients with various forms of chronic ischemic heart disease leads to improvement various functional indicators. Trimetazidin introduction decreased angina attacks and physical activity breathlessness episodes. The received results confirm validity of inclusion this treatment in complex therapy of patients with chronic ischemic heart disease. **Conclusion.** Demonstrated, that even medium-term metabolic therapy in patients with various forms of chronic ischemic heart disease reduces symptoms of a disease, improves a functional

condition of a myocardium and increases exercise tolerance.

*Empty space*

**Key words:** metabolic therapy, chronic ischemic heart disease, echocardiography.

*Empty space*

TEXT OF THE ARTICLE

*Empty space*

**Transparency.** *The study did not have sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript*

*Empty space*

**Financial and other relationships declaration.**

All authors participated in concept and design of the article and manuscript writing. The final version of the manuscript was approved by all authors. Authors did not receive fees for research.

*Empty space*

**References**

1. Oganov RG, Maslennikova GJa. Profilaktika serdechno-sosudistyh i drugih neinfekcionnyh zabolovanij – osnova uluchsheniya demograficheskoj situacii v Rossii [Prevention of cardiovascular and other noninfectious diseases – a basis of improvement of a demographic situation in Russia]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2005; 3: 4-9.

2. Metelica VI. Spravochnik po klinicheskoj farmakologii serdechno-sosudistyh sredstv [Reference book on clinical pharmacology of cardiovascular medicines]. M: Medpraktika. 1996; 784 p.

3. Choukhnin EV, Amirov NB. Heart rate variability, the method and clinical application [The heart rate variability: method and clinical application]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2008; 1 (1): 72-78.

*Empty space*

© Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.А. Морозова, О.Ю. Михопарова, О.Б. Ощепкова, 2016

*Empty space*

УДК 615.22

*Empty space*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Empty space*

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

**ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11

**МОРОЗОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**, врач-терапевт, отделения терапии ГАУЗ «Бугульминская ЦРБ», Россия, 423231, Бугульма, ул. Ленина, 96

**МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА**, зав. кабинетом функциональной диагностики Клинического

госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

**ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА**, зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ, Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

*Empty space*

**Реферат. Цель исследования** — оценка метаболической терапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) на примере препарата триметазидин в группах пациентов, имевших различные сочетания ХИБС: стабильную стенокардию напряжения (СтСтН), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), нарушения сердечного ритма (НСР), хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Оценивался клинический эффект лечения, переносимость длительной терапии, влияние лечения на состояние миокарда и его сократительную способность, функциональные и структурные параметры сердца, а также на переносимость дозированной физической нагрузки (ФН). **Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с диагнозом ИБС, подтвержденным данными клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования и наличием СтСтН как изолированной, так и в сочетании с другими формами ХИБС, такими как ПИКС, НСР и проводимость. Протокол исследования: первое обследование включало оценку клинических симптомов, стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ по стандартному протоколу с оценкой интегральной сократительной функции левого желудочка, тест с 6-минутной ходьбой. Оценивались частота приступов стенокардии, наличие одышки, перебоев в работе сердца. Определялись размеры камер сердца, толщина стенок и интегральная сократительная функция левого желудочка, масса миокарда, доплерографические показатели. Также оценивались нарушения ритма и проводимости, признаки ишемии миокарда. За период лечения проводились контрольные обследования. **Результаты и их обсуждение.** Применение метаболической терапии в комплексе со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с ХИБС приводит к улучшению функциональных показателей. Назначение триметазида оказало положительный эффект снижения частоты и тяжести приступов стенокардии, а также снижения выраженности одышки при физической нагрузке. Результаты подтверждают обоснованность включения данного лечения в комплексную терапию пациентов с ХИБС. **Заключение.** Установлено, что среднесрочная метаболическая терапия у больных с различными формами ХИБС уменьшает выраженность симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке.

*Empty space*

**Ключевые слова:** метаболическая терапия, хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), эхокардиоскопия.

*Empty space*

ТЕКСТ СТРУКТУРИРОВАННОЙ СТАТЬИ

*Empty space*

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

*Empty space*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

*Empty space*

#### Литература

1. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 3. — С. 4—9.

2. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств / В.И. Метелица. — М.: Медпрактика, 1996. — 784 с.

3. Чухнин, Е.В. Вариабельность сердечного ритма, метод и клиническое применение / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С. 72—78.

*Empty space*

13. Dear colleagues! Due to the fact that the articles and information in articles published in the scientific journal «Journal of Modern Clinical Medicine», will be placed in the leading Russian and world bibliographic and reference publications, electronic information systems, including the deployment of electronic copies of the database scientific electronic library (SEL), presented on elibrary.ru, as well as included in one of the systems, Web of Science: Science Citation Index Expanded, Social Sciences Citation Index, Arts and Humanities Citation Index, Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, authors of original articles should provide free of charge to the Journal the right to use electronic versions of articles to comply with international rules for the publications and abstracts. Articles submission is considered as permission of the author on the free use of electronic versions of articles.

14. Articles did not prepare in accordance with current instructions will not be proceeded by the Editorial Board and will not be returned.

15. The cost of publication of one A4 page prepared with current instructions is 800 (eight hundred) Russian Rubles and includes costs related to the pre-press preparation

of the articles (proofreading, layout, matching, postage to communicate with authors and reviewers). Receipt of payment (scan or photo of the slip) is sent along with the article.

*Payment details:*

ООО IMC «Modern Clinical Medicine» OGRN 1131690016677: INN/KPP 1655265546/165501001 P / 40702810500000002685 account in PJSC «Tatfondbank» Kazan BIK 049205815 Correspondence / account 30101810100000000815.

16. Publication for post-graduate students is free if PhD student is single author. A copy of PhD student's ID is required.

17. All author's emails are included in automatic electronic Issues delivery of the Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny Journal [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine].

18. Instructions for authors can be updated according to Russian Higher Attestation Committee, Web of Science and Scopus requirements. Please check the latest instructions on the web-site and in the last Issue.

19. Available **electronic subscription**: [vskmjournals.org/ru/podpiska.html](http://vskmjournals.org/ru/podpiska.html); [vskmjournals.org/en/subscriptions.html](http://vskmjournals.org/en/subscriptions.html)

**In case of any questions please contact the editorial board:**

*Amirov Nail Bagauvich* (editor-in-chief), e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru);

*Vizel Alexander Andreevich* (deputy editor-in-chief), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru);

*Galyavich Albert Sarvarovich* (deputy editor-in-chief), e-mail: [agalyavich@mail.ru](mailto:agalyavich@mail.ru)

*Daminova Maria Anatolievna* (responsible secretary of journal), e-mail: [daminova-maria@yandex.ru](mailto:daminova-maria@yandex.ru);

*Shaymuratov Rustem Ildarovich* (computer support and web version), e-mail: [russtem@gmail.com](mailto:russtem@gmail.com);

*Ziganshina Arina Nailevna* (chief of international department), e-mail: [arina.ksmu@gmail.com](mailto:arina.ksmu@gmail.com).

Contact us at: tel: +7(843)291-26-76, fax: +7(843)277-88-84, site: **[www.vskmjournals.org](http://www.vskmjournals.org)**.

On the issue of registration of contracts and advertising in the journal please apply to head of contracts and advertising department of MMC «Modern Clinical Medicine» *Amirova Renata Nailevna*, 420043, Kazan, Vishnevsky str., 57-83, tel. 8-903-307-99-47, e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru).

Full information and full texts are available on open-access resources: **[www.vskmjournals.org](http://www.vskmjournals.org)**, [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), <https://twitter.com/vskmjournals>.

# ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ НА ПУБЛИКАЦИЮ В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

1. Принимаются только рецензии от доктора наук — специалиста той области науки, которой посвящена статья и не являющегося руководителем или консультантом диссертационного исследования автора статьи. Подпись доктора наук должна быть заверена гербовой печатью организации, в которой работает рецензент. К статье могут прилагаться рецензии нескольких докторов наук.

2. Все статьи оцениваются рецензентами по следующим параметрам:

- оригинальность статьи;
- значимость статьи;
- качество статьи;
- способ представления материала;
- адекватность цитируемых источников;
- степень соответствия рубрикам журнала.

## ПРИМЕРНАЯ СТРУКТУРА РЕЦЕНЗИИ НА СТАТЬЮ

В редакцию журнала «Вестник современной клинической медицины»  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### РЕЦЕНЗИЯ

на статью: <авторы, название>

Статья посвящена решению актуальной задачи <...>

В ней рассматривается <...>; предлагается <...>

По статье можно сделать следующие замечания <...>

Статья содержит новые результаты, представляет интерес для специалистов в области <...> и может быть рекомендована к публикации в научном журнале «Вестник современной клинической медицины».

В случае отрицательного мнения рецензента о возможности публикации необходимо обоснование или рекомендации по доработке рукописи.

Должность, ученая степень, ученое звание

Подпись \_\_\_\_\_ Расшифровка подписи

Дата

О себе (рецензент) сообщаю:

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя, отчество \_\_\_\_\_

Организация \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_

Звание, должность \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

Служ. тел. (с кодом города) \_\_\_\_\_

Факс (с кодом города) \_\_\_\_\_ моб. тел. или дом. тел. \_\_\_\_\_

Почтовый адрес (с индексом) \_\_\_\_\_

Личная подпись рецензента: \_\_\_\_\_

### **Уважаемые коллеги!**

Направляя рецензию на статью для научного журнала «Вестник современной клинической медицины», вы тем самым удостоверяете, что данная статья содержит новые интересные результаты и заслуживает публикации.

Редакция журнала благодарит вас за сотрудничество.

**ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Том 9, выпуск 5, 2016**

*Научно-практический журнал*

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*  
Техническая редакция и верстка *Ю.Р. Валиахметовой*  
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Подписано в печать 14.10.16. Усл.печ.л. 12,09. Тираж 3000 экз. Заказ 16-128

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,  
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125.

**THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE**

**Volume 9, issue 5, 2016**

*Scientific-practical journal*

Edited by authors

Cover's designer — *C.F. Safarova*. Technical editing — *Ju.R. Valiakhmetova*.  
Page make-up — *Ju.R. Valiakhmetova*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Signed for publication 14.10.16. Conventional printer's sheet 12,09.  
Circulation — 3000 copies. Order 16-128

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC  
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125.

# «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2017 ГОД

Вестник современной  
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»  
(наименование получателя платежа)

форма № ПД-4

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6 (ИНН получателя платежа) 4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 2 6 8 5 (номер счета получателя платежа)

в ПАО «Татфондбанк» г. Казань 0 4 9 2 0 5 8 1 5 БИК: (наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа: 3 0 1 1 0 1 8 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 8 1 5 (номер лицевого счета (код плательщика))

подписка на журнал «Вестник современной  
клинической медицины» (2017 г.)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_ (наименование платежа)  
Адрес плательщика \_\_\_\_\_ (номер лицевого счета (код плательщика))

Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.  
Итого: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_\_ г.

**Кассир**

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_

## БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2016 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО \_\_\_\_\_

2. Место работы, адрес, телефон \_\_\_\_\_

3. Должность \_\_\_\_\_

4. Специальность \_\_\_\_\_

5. Дата рождения \_\_\_\_\_

**Адрес доставки:**

1. Индекс \_\_\_\_\_

2. Район, регион, область \_\_\_\_\_

3. Город \_\_\_\_\_

4. Улица \_\_\_\_\_

5. Дом \_\_\_\_\_ корпус \_\_\_\_\_

квартира/офис \_\_\_\_\_

6. Телефон \_\_\_\_\_

Вестник современной  
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»  
(наименование получателя платежа)

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6 (ИНН получателя платежа) 4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 2 6 8 5 (номер счета получателя платежа)

в ПАО «Татфондбанк» г. Казань 0 4 9 2 0 5 8 1 5 БИК: (наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа: 3 0 1 1 0 1 8 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 8 1 5 (номер лицевого счета (код плательщика))

подписка на журнал «Вестник современной  
клинической медицины» (2017 г.)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_ (наименование платежа)  
Адрес плательщика \_\_\_\_\_ (номер лицевого счета (код плательщика))

Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.  
Итого: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_\_ г.

**Квитанция**

**Кассир**

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_