

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 г.

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: vskmjournal@gmail.com

Ответственный секретарь журнала

Даминова Мария Анатольевна,

к.м.н., ассистент кафедры педиатрии

и неонатологии КГМА — филиала

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (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 сайте:

www.vskmjournal.org,

www.kgmu.kcn.ru, www.elibrary.ru,

www.cyberleninka.ru,

twitter.com/vskmjournal

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная

клиническая медицина», 2017

© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2017

ISSN 2071-0240 (Print)

ISSN 2079-553X (Online)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 10, выпуск 1 2017

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**) = 9

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, 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**) = 11

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 РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; индекс Хирша (**h-index**) = 21

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**) = 27

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, акад. РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirovna@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**) = 11

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.ru; SCOPUS Author ID : 6602765981; индекс Хирша (**h-index**) = 28

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**) = 20

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, **Россия**), e-mail: aysyn@list.ru, aysyn@ya.ru; индекс Хирша (**h-index**) = 21

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; индекс Хирша (**h-index**) = 8

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, гл. специалист-аллерголог-иммунолог МЗ РТ и Приволжского федерального округа (Казань, **Россия**), e-mail: farrus@mail.ru;

SCOPUS Author ID : 6507842427; индекс Хирша (**h-index**) = 13

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;

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID : 6507175067; индекс Хирша (**h-index**) = 19

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
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;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID : 6601954452; индекс Хирша (**h-index**) = 7

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (**Франция**), e-mail: 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

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

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (**Турция**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID : 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;

индекс Хирша (**h-index**) = 9

Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (**Великобритания**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID : 7004527023;

индекс Хирша (**h-index**) = 14

Франтишек Выскочил, 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

Редакционный совет

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

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4156-434X; индекс Хирша (**h-index**) = 7

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

ORCID ID : 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: avzhestkov2015@yandex.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X; индекс Хирша (**h-index**) = 12

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;

ORCID ID : 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;

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;

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;

ORCID ID : 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;

индекс Хирша (**h-index**) = 7

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;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3261-1143; индекс Хирша (**h-index**) = 7

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ОВП ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru;

индекс Хирша (**h-index**) = 5

Доступен на сайтах: web: <http://www.vskmjournal.org>; www.kgm.kcn.ru;
www.elibrary.ru; 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,
www.kgmu.kcn.ru, www.elibrary.ru,
www.cyberleninka.ru,
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, 2017
© Kazan SMU, 2017

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 10, issue 1 2017

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;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID : 7005357664;
h-index = 9

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, head pulmonologist MH RT, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: lordara@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5028-5276; h-index = 11
Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Corresponding Member of TR AS, Vice-president of RCS, Honored Doctor of TR and RF, head cardiologist of TR Health Ministry (Kazan, **Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-4510-6197; h-index = 21

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;
h-index = 27

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;
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;
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;
h-index = 11

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;
SCOPUS Author ID : 6602765981; h-index = 28

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;
h-index = 20

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Russian Medical Academy of Post-Graduate Education (Moscow, **Russia**), e-mail: aisynt@list.ru, aisynt@ya.ru;
h-index = 21

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;
h-index = 8

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan Federal University, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR and in the Volga Federal District (Kazan, **Russia**), e-mail: farrus@mail.ru;
SCOPUS Author ID : 6507842427; **h-index = 13**

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@nrriph.ru;
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID : 6507175067; **h-index = 19**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Baloira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Spain**), e-mail: adolfo.baloira.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;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID : 6601954452; **h-index = 7**

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

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

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

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (**Turkey**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID : 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;

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;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID : 7004527023; **h-index = 14**

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

Editorial Council

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA, head surgeon MH PT (Kazan, **Russia**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4156-434X; **h-index = 7**

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;

ORCID ID : 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: avzhestkov2015@yandex.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3960-830X; **h-index = 12**

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: zhilyayev@mtu-net.ru;

ORCID ID : 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;

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;

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;

ORCID ID : 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;

h-index = 7

Safina Asiaya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA (Kazan, **Russia**), e-mail: safina_asia@mail.ru;

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3261-1143; **h-index = 7**

Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general practice of Kazan State Medical University, head nephrologist MH PT, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), e-mail: osigit@rambler.ru;

h-index = 5

Available on the websites: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kgmu.kcn.ru;
www.elibrary.ru; 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

ОБЗОРЫ

- Достижения и перспективы применения β_2 -агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Пукседду Е., Ора Ж., Калзетта Л., Каззола М.** 7
- Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы. **Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б.** 14
- Агонисты и антагонисты P2Y-рецепторов в современной клинической практике. **Калинина О.С., Зиганшин А.У.** 22
- Лабораторная диагностика микобактериозов. **Лямин А.В., Жестков А.В., Исмагуллин Д.Д., Ковалев А.М.** 29
- Актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих. **Шубин И.В.** 36

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Территориальные особенности обращаемости за первичной медико-санитарной помощью. **Берсенева Е.А., Лалабекова М.В., Черкасов С.Н., Мешков Д.О.** 43

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Малоинвазивное лечение пациентов с крупным множественным холедохолитиазом. **Абрамова А.Г., Хорев А.Н., Козлов С.В., Плюта А.В., Благов Д.А., Клоков В.А., Абрамов Г.С.** 48
- Экспертная оценка качества оказания первичной медико-санитарной помощи населению с артериальной гипертензией. **Ацель Е.А., Фомина А.В.** 53

Научно обоснованный подход к выбору генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Данные Московского единого регистра артритов (МЕРА). **Жиляев Е.В., Мезенова Т.В., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н., Шмидт Е.И.** 59

Каково потребление населением лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний через аптечную сеть частной формы собственности? **Тухбатуллина Р.Г., Нагаева А.Р.** 71

Распространенность компонентов метаболического синдрома у работников металлургического предприятия. **Чигисова А.Н., Огарков М.Ю.** 78

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации (совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства «Национальный совет экспертов по редким болезням»). **Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Ежов М.В.** 83

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога. **Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Бородулина Э.В., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е.** 89

CONTENTS

REVIEWS

- Progress and prospects for long-acting β_2 -agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Puxedu E., Ora J., Calzetta L., Cazzola M.** 7
- Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the problem. **Vizel A.A., Vizel I. Yu., Amirov N.B.** 15
- P2Y-receptor agonists and antagonists in modern clinical practice. **Kalinina O.S., Ziganshin A.U.** 22
- Laboratory diagnosis of mycobacteriosis. **Lya-min A.V., Zhestkov A.V., Ismatullin D.D., Kovalyov A.M.** 29
- The relevance of preventative vaccination against pneumococcal infection in organized groups of military personnel. **Shubin I.V.** 36

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

- Topical issues of primary health care incidence. **Berseneva E.A., Lalabekova M.V., Cherkasov S.N., Meshkov D.O.** 43

ORIGINAL RESEARCH

- Minimally invasive treatment of patients with massive multiple choledocholithiasis. **Abramova A.G., Khorev A.N., Kozlov S.V., Pljuta A.V., Blagov D.A., Klovov V.A., Abramov G.S.** 49
- Expert quality assessment primary health care to the population with arterial hypertension. **Atsel E.A., Fomina A.V.** 53

- Evidence-based approach to biological agents in rheumatoid arthritis. Data from Moscow common arthritis registry. **Zhilyaev E.V., Mezenova T.V., Lukina G.V., Koltsova E.N., Schmidt E.I.** 65

- Consumption of cardio-vascular medications purchased from private pharmacy chain by population? **Tukhbatullina R.G., Nageva A.R.** 71

- The prevalence of metabolic syndrome components in metallurgical enterprise workers. **Chigisova A.N., Ogarkov M.Yu.** 79

HELP FOR PRACTITIONER

- Guidelines on the medical care organization to the patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the regions of Russia (joint project of the National society for the research on atherosclerosis and non-profit partnership «The National council of experts on rare diseases»). **Sokolov A.A., Alexandrova O.Yu., Kashtalov V.V., Barbarash O.L., Yezhov M.V.** 84

PRACTICAL EXPERIENCE

- Problem of tuberculous detection in pulmonologist's practice. **Borodulina E.A., Povalyayeva L.V., Borodulina E.V., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E.** 89

PROGRESS AND PROSPECTS FOR LONG-ACTING β_2 -AGONISTS IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

ERMANNNO PUXXEDU, pneumologist, assistant of professor of the Department of respiratory medicine, the Department of systems medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, University Hospital Tor Vergata, Via Montpellier, 1, 00133, Rome, Italy, e-mail: ERMANNOPUX@libero.it

JOSUEL ORA, pneumologist, University hospital Tor Vergata, Via Montpellier, 1, 00133, Rome, Italy, e-mail: josuel78@gmail.com

LUIGINO CALZETTA, D. Med. Sci., research worker of the laboratory of respiratory clinical pharmacology of the Department of systems medicine, University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier, 1, 00133, Rome, Italy, e-mail: luigino.calzetta@uniroma2.it

MARIO CAZZOLA, honorary professor of respiratory medicine, the Department of systems medicine, University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier, 1, 00133, Rome, Italy, e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it

Abstract. Aim. The treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is generally based on the assumption of drug combinations in which β_2 -agonists are commonly included. Ultra-LABAs were developed to induce a greater adherence to the treatment as a result of the simplification of treatment with the reduction of the daily dose to be taken.

Material and methods. We analyzed the current literature data on β_2 -adrenergic agonists. The potential positioning of ultra-LABAs in the treatment of COPD and their cardiovascular safety is discussed according to the new information on the topics. **Results and discussion.** The novel fixed-dose combinations of ultra-LABAs with LAMAs and/or ICSs are examined, as well as the novel ultra-LABAs under clinical development and the ultra-LABAs in preclinical development.

Conclusion. The huge interest in developing new ultra-LABAs has apparently declined progressively in recent times. Nevertheless, ultra-LABAs are considered a fundamental component of the combinations with other classes of drugs (LAMAs and ICSs) that are central for treating COPD and now are administered on oncedaily basis.

Key words: Cardiovascular safety; combination therapy; COPD; monotherapy; ultra-LABAs.

For reference: Puxxedu E, Ora J, Calzetta L, Cazzola M. Progress and prospects for long-acting β_2 -agonists in the treatment of COPD. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 7—14. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).7-14.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ β_2 -АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

ЕРМАННО ПУКСЕДДУ, пульмонолог, ассистент кафедры респираторной медицины, кафедра системной медицины, Университет Рима Тор Вергата, Рим, Италия, Университетская больница Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, 00133, Рим, Италия, e-mail: ERMANNOPUX@libero.it

ЖОЗУЭЛ ОРА, пульмонолог, Университетская больница Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, 00133, Рим, Италия, e-mail: josuel78@gmail.com

ЛУИДЖИНО КАЛЗЕТТА, докт. мед. наук, научный сотрудник лаборатории респираторной клинической фармакологии кафедры системной медицины, Университет Рима Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, 00133, Рим, Италия, e-mail: luigino.calzetta@uniroma2.it

МАРИО КАЗЗОЛА, почетный профессор в области респираторной медицины, кафедра системной медицины, Университет Рима Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, 00133, Рим, Италия, e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it

Реферат. Цель. Лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как правило, предполагает назначение комбинации лекарственных препаратов, одним из которых зачастую является агонист β_2 -адренорецепторов. Данная статья написана с целью представления информации об агонистах β_2 -адренорецепторов длительного действия (ultra-LABAs) — современной форме препаратов, обеспечивающей высокую приверженность пациентов лечению благодаря упрощенной схеме приема 1 раз в сутки. **Материал и методы.** Проанализированы современные литературные данные об агонистах β_2 -адренорецепторов. В частности, новейшие данные о применении ultra-LABAs в лечении ХОБЛ, а также вопросы безопасности препарата для сердечно-сосудистой системы. **Результаты и их обсуждение.** Рассматривается инновационный метод назначения фиксированных доз LABAs в комбинации с антихолинергическими препаратами длительного действия (LAMAs) и/или с ингаляционными кортикостероидами, а также новейших препаратов ultra-LABAs, находящихся на этапах клинического исследования и доклинической разработки. **Заключение.** Интерес к разработке новых агонистов β_2 -адренорецепторов длительного действия значительно снизился за последние годы. Тем не менее ultra-LABAs считаются одним из основных компонентов лечения ХОБЛ в комбинации с другими классами препаратов (LAMAs и ингаляционными кортикостероидами), которые в настоящее время находятся на этапе внедрения для регулярного использования.

Ключевые слова: безопасность сердечно-сосудистой системы, комбинированная терапия, ХОБЛ, монотерапия, ultra-LABAs.

Для ссылки: Progress and prospects for long-acting β_2 -agonists in the treatment of COPD / E. Puxxedu, J. Ora, L. Calzetta, M. Cazzola // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.7—14. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).7-14.

Introduction. In 2005, we coined the term ultra long-acting β_2 -agonists (ultra LABAs) to identify the novel β_2 -agonists that, at least from the pharmacological point of view, seemed able of inducing bronchodilation for 24 hours or more [1]. We pointed out that «the oncedaily dosing of a LABA would be a significant convenience and probably a compliance-enhancing advantage, leading to improved overall clinical outcomes in patients with asthma and COPD». Apparently, at that time several ultra LABAs (arformoterol, carmoterol, indacaterol, GSK-159797 (milveterol), GSK-597901, GSK-159802, GSK-642444 (vilanterol) and GSK-678007) were under development.

In 2007, we highlighted that arformoterol was not a real once daily LABA and also stressed that «Any company planning to develop a new ultra-LABA must consider very carefully the pharmacological characteristics of the β_2 -adrenoceptor agonist component to understand how it will fit into current treatment strategies and whether it should be used only in combination with other drugs» [2].

In 2009, we included in the list of new β_2 -agonists under development BI-1744-CL (olodaterol), and LAS100977 (abediterol) [3]. Furthermore, we illustrated the possible development of saligenin- or indole-containing and adamantyl-derived β_2 -agonists and highlighted that despite this interesting profile of milveterol, it was likely that it would be developed only as a back-up because of the greater therapeutic index of vilanterol, and also the great delay in the development of carmoterol, although it was the oldest of the ultra-LABAs under investigation.

In 2011, considering the great interest within the pharmaceutical industry in the discovery of effective ultra LABAs, we described what we considered the mandatory pharmacological characteristics of any new LABA [4]. They included longer duration of action (compared with existing LABAs) with a true 24 h sustained bronchodilator efficacy allowing once daily dosing, fast onset of action, superior efficacy compared with existing LABAs, and favourable safety and tolerability profile.

At that time, indacaterol had already received European regulatory approval and been launched in several countries, whereas olodaterol, vilanterol, carmoterol, LAS100977 (abediterol) and PF-610355 were apparently under development.

In the 2012, in a review paper mainly focuses on bronchodilators that were in Phase I and II clinical trials, we described AZD3199, abediterol, and PF-610355 and pointed out that further development of this last ultra-LABA had been stopped [5].

In the 2013, in a further revision of the literature focused on β_2 -agonist treatment in lung disease [6], we highlighted that it was likely that the also the development of AZD3199 had been discontinued for strategic and regulatory reasons.

In the last three years, apart from the publication of some of our original contributions focused primarily on understanding the value of dual bronchodilation [7-12], in which surely β_2 -agonists play a fundamental role, we examined and described the development of single ultra-LABAs now entered into the daily practice as monotherapy or in combination with a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) or an inhaled corticosteroid (ICS) [13-21].

In this article, we aim to describe the novelties that have emerged in recent years on the use of β_2 -agonists in the treatment of COPD and illustrate the possible further development of this class of bronchodilators.

Positioning ultra-LABAs in the treatment of COPD

Basically, almost all the new information on the topic has been obtained with indacaterol, which is the archetype of this new group of β_2 -agonists and is the first ultra-LABA approved for the treatment of COPD.

Since in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) report no distinction is made as to which class of bronchodilators, either LABAs or LAMAs, should be considered first, but they only recommend the use of long-acting bronchodilator agents [22], Kerstjens and colleagues [23] examined the effectiveness of indacaterol and other bronchodilators compared with placebo in patients across the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 categories A to D through a post-hoc, subgroup pooled analysis of 6-month efficacy data from three randomized, placebo-controlled, parallel-group studies involving 3862 patients. The results indicated that indacaterol was effective in improving lung function, dyspnoea, and rescue medication use across all four GOLD categories. Furthermore, a pooled analysis of two randomized, parallel-group trials showed that in patients in GOLD categories A and B indacaterol improved lung function and provided a greater benefit in terms of dyspnoea and health status compared with placebo [24]. However, a post hoc pooled analysis of four trials suggested that concomitant COPD therapies and COPD severity influenced the magnitude of the bronchodilatory effect of another ultra-LABA, olodaterol, in a subgroup of patients with moderate to severe disease (GOLD 2-3) [25]. In particular, of the patients who had not received concomitant therapy, those who were GOLD stage 2 had FEV_1 , AUC_{0-3} and trough FEV_1 responses with olodaterol that were 1.2- and 1.9-fold, respectively, higher than in, GOLD 3 patients. Another post-hoc analysis of pooled data from clinical studies compared the efficacy of once daily inhaled bronchodilators indacaterol (150 and 300 μ g) and tiotropium (18 μ g) according to baseline breathlessness severity in patients with COPD documented that, while all treatments were equally effective in patients with less dyspnoea, indacaterol 300 μ g was preferable for patients with COPD who suffered from more severe dyspnoea [26].

The crucial Indacaterol: Switching Non-exacerbating Patients with Moderate COPD From Salmeterol/Fluticasone to Indacaterol (INSTEAD) trial, which enrolled COPD patients with moderate airflow limitation and without a history of exacerbations in the previous year, but on treatment with ICS/LABA combination therapy for ≥ 3 months, documented that these patients can be switched from ICS/LABA to indacaterol 150 μg with no efficacy loss [27].

Interestingly, a single-centre audit of a primary care COPD cohort comprising all patients treated with indacaterol for a minimum of 12 months, showed that indacaterol was an effective LABA as an escalation or switch medication from a LABA/ICS combination significantly reducing the number of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD [28].

This is an intriguing finding, but it must be admitted that to determine whether a treatment with ultra-LABAs is sufficient to prevent, or at least delay, exacerbations of COPD is quite difficult. In a pooled analysis of data from three randomized, double blind, placebo-controlled studies, both indacaterol doses, 150 and 300 μg , were associated with significant reductions in exacerbations versus placebo [29]. However, the Indacaterol: providing opportunity to re-engage patients with life (INVIGORATE) study showed that tiotropium offered greater protection from exacerbations than indacaterol [30], but the absolute number of events was small and the difference between treatments was of uncertain clinical importance.

A post hoc analysis has shown that blood eosinophil count $\geq 2\%$, which is a promising biomarker of response to ICSs in patients with COPD [31], does not appear to predict bronchodilator response to β_2 -agonists in either ICS users or non-users [32].

It is remarkable to point out that a UK-based cost-utility analysis of indacaterol demonstrated that indacaterol can produce better outcomes at a lower cost to the healthcare system compared with both tiotropium and salmeterol and is likely to remain cost-effective under a range of assumptions [33]. In particular, the proportion of patients in each of the COPD stages and the mortality rate associated with very severe COPD are the variables with the largest impact on the results.

Cardiovascular safety of ultra-LABAs

All inhaled β_2 -agonists have a potential to increase heart rate and the incidence of ventricular arrhythmias in patients with COPD [6] because some of the β_2 -adrenoceptors in the atria and ventricles are β_2 , and thus even selective β_2 -agonists can provoke direct stimulation of the heart [34, 35]. Furthermore, they can also induce vasodilation and reflex tachycardia as a consequence of the β_2 -adrenoceptors stimulation [34, 35].

A meta-analysis of randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trials for ultra-LABAs (and also formoterol and salmeterol) treatment of COPD with at least 3 months of follow-up suggested that inhaled LABAs significantly reduced the rate of fatal cardiovascular events in COPD patients compared with placebo and were able to significantly decrease fatal cardiovascular events in long-term, but not in the short-term, trials and in studies in which the predicted FEV₁ of the participants were less than 50% [36].

Unsurprisingly, COPD patients with cardiac report a higher incidence of cardiovascular adverse events versus those with no history, but fortunately, no increase in risk estimates of fatal or any major adverse cardiac event (MACE) end points is observed in this subgroup and also in those who are taking β -blockers [37].

A recent study, which has investigated the ability of a chronic treatment with indacaterol to reverse cardiac remodelling and its effects on myocardial infarction in a rat model of heart failure, demonstrated that this ultra-LABA significantly reduced the infarct size in heart failure rats and BNP levels [38]. Intriguingly, the results of the study showed an additive interaction between indacaterol and metoprolol, a selective β_1 -adrenoceptor antagonist, in normalizing and reversing cardiac remodelling in this experimental model of heart failure. This emerging information suggests the need for more extensive studies with the combination of an ultra-LABA and a selective β_1 -adrenoceptor antagonist in patients suffering from both heart failure and COPD, considering that pharmacological modulation of β -adrenoceptor function is one of the critical issues in the treatment of these patients [39].

There is documentation that ultra-LABAs are able to induce a rapid reduction in BNP levels in patients admitted to emergency department for AECOPD [40]. It is not easy to explain why ultra-LABAs decrease BNP levels. The most plausible hypothesis is that they are able to directly influence the pulmonary hemodynamics. Alternatively, it has been suggested that ultra-LABAs are able to cause an attenuation of air trapping, leading to a reduction of intrathoracic pressure, including pressure on the whole heart, and, consequently, to an improvement of right ventricular overload and left ventricular diastolic dysfunction. In effect, it has been shown that indacaterol significantly reduces lung hyperinflation in acute conditions [41]. This reduction is associated with a significant increase of the right ventricular compliance indexes and may have a role in improving left ventricular preload leading to a reduction in cardiac frequency.

Ultra-LABAs and combination therapies

Three fixed-dose combination formulations (FDCs) containing an ultra-LABA and a LAMA have been developed indacaterol/glycopyrronium [15], vilanterol/umeclidinium [20], and olodaterol/tiotropium [18]. Addition of an ultra-LABA to a LAMA not only induces a larger bronchodilation than that obtained with the LAMA as monotherapy, but also significantly improves many patient reported outcomes. In fact, a systematic review with meta-analysis that incorporated the data from trials lasting at least 3 months [12] has shown that these three ultra-LABA/LAMA combinations are always more effective than the LAMA or ultra-LABA alone in terms of the improvement not only in trough FEV₁, but also in transitional dyspnoea index and St. George's Respiratory Questionnaire scores.

This finding is not surprising because there is recent preclinical documentation that combining an ultra-LABA with a LAMA at lower concentrations than those used in therapy provides a pharmacological synergistic benefit on airway smooth muscle relaxation [8], which may have major implications for the use of ultra-LABA/

LAMA FDCs in the treatment COPD [11]. Unfortunately, the synergistic effect is difficult to be documented in patients suffering from COPD, although it can be shown after acute administration of the two bronchodilators [9], mainly because the choice of the doses to be used in the clinical development of ultra-LABA/LAMA FDCs has always been done without having previously performed studies to determine the optimal concentrations able to induce synergism in human isolated airways and we strongly believe that this is a mistake because, as already mentioned in the past “the doses extrapolated from ex vivo studies may provide a translational approach to design clinical trials that would promptly offer information on the optimal doses of LAMA/LABA combination inducing synergistic bronchodilation in COPD patients” [12].

In any case, the results of the already mentioned meta-analysis [12] have documented that the twice-daily indacaterol/glycopyrrolate 27.5/15.6 µg FDC (glycopyrrolate 15.6 µg, excluding the bromide salt, is equivalent to 12.5 µg glycopyrronium), which has been developed in the United States, is as effective as the -daily indacaterol/glycopyrronium 110/50 µg FDC, a finding that fully supports our opinion.

The innovative information generated by the use of ultra-LABA/LAMA FDCs is that at least indacaterol/glycopyrronium FDC seems to be more effective than salmeterol/fluticasone FDC in preventing COPD exacerbations in patients with a history of exacerbation during the previous year [42]. It is well known that non-neuronal acetylcholine (ACh) has inflammatory properties and the multitude of cells in the airways, including bronchial epithelial cells, neutrophils, lymphocytes, macrophages and fibroblasts, involved in exacerbations of COPD, have muscarinic receptors [43]. There is evidence that co-administration of indacaterol and glycopyrronium reduces the release of non-neuronal ACh, ACh that is released from the epithelium but not from bronchi [8].

The important role of combination therapy with an ICS and a LABA in the treatment of severe COPD patients with frequent exacerbations [22] reveals major marketing chances. Consequently, the pharmaceutical industry has a real interest in also developing an ultra-LABA/once daily ICS FDC, in an attempt to simplify the treatment and, consequently, increase adherence to the prescribed therapy, and likely also to overcome the loss of patent protection [4].

At present time, vilanterol/fluticasone furoate is the only ultra-LABA/once daily ICS FDC approved for the long-term, once daily, maintenance treatment of airflow obstruction in COPD patients, including chronic bronchitis and/or emphysema and to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbations [19].

The growing body of evidence suggests that triple therapy with LABAs, LAMAs, and ICS is efficacious making it an attractive combination in COPD. Therefore, a variety of triple combinations are currently under development [44]. However, the vilanterol/umeclidinium/fluticasone furoate combination is the only triple therapy under development that includes an ultra-LABA. Two recent randomized studies evaluated the efficacy and

safety of umeclidinium added to vilanterol/fluticasone furoate in patients with moderate-to-very-severe COPD. The results of these studies documented that the addition of umeclidinium to vilanterol/fluticasone furoate resulted in significant improvements in lung function compared with vilanterol/fluticasone furoate, with similar safety profiles, though the impact on quality of life was inconsistent [45]. The InforMing the Pathway of COPD Treatment (IMPACT) study will evaluate the efficacy and safety of this triple combination versus vilanterol/fluticasone furoate or vilanterol/umeclidinium over a 52-week treatment period [46]. The study aims to recruit 10000 symptomatic advanced COPD patients (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) group D) with an exacerbation in the previous 12 months. The anticipated completion date is July 2017.

It is likely that also a fixed dose combination with indacaterol/glycopyrronium/mometasone will be developed on a once-daily basis. However, there is still no available information although apparently it is under development only in patients with asthma.

Novel ultra-LABAs still

under clinical development

Abediterol (AZD0548) is a new ultra-LABA that in preclinical setting showed superior bronchodilatory potency and similar or superior selectivity for β_2 -adrenoreceptors over β_1 -adrenoreceptors but a reduced effect on heart rate compared with formoterol, indacaterol, salmeterol, vilanterol and olodaterol [47, 48]. Furthermore, this new ultra-LABA exhibited a long residence time at the human β_2 -adrenoceptor, with a much slower dissociation half-life than indacaterol, olodaterol and vilanterol [49].

A Phase II, randomized study has documented that abediterol 0.625-2.5 µg provided dose-dependent, clinically and statistically significant bronchodilation versus placebo in 62 patients with mild-to-moderate asthma who were also receiving an ICS, with a peak effect similar to salbutamol and duration of action compatible with once daily dosing [50]. All doses of abediterol were well tolerated. Also in 70 COPD patients who were GOLD stage 2/3, all doses of abediterol (0.625-10 µg) provided clinically and statistically significant, dose-dependent improvements in bronchodilation versus placebo, and were well tolerated [51]. Interestingly abediterol 2.5, 5 and 10 µg gave significant improvements versus indacaterol.

PF-610355 is a member of a series of potent and selective sulfonamide derived β_2 -adrenoceptor agonists [52]. In healthy subjects, duration of action of PF-610355 450 µg on airways determined by plethysmography was superior to salmeterol 50 µg by 9.77 h indicating the potential for sustained pharmacological effect in the lung [53]. A preliminary trial documented that PF-610355 induced a clear 24 h bronchodilator effect in asthmatic patients [54]. In patients with COPD, it has been estimated that once daily fine-particle dose of 28.1 µg versus placebo has a moderate probability of providing an average improvement above 100 mL at trough [55]. The 50 µg fine-particle dose, on the other hand, has a greater than 0.78 probability of achieving a 120 mL improvement versus placebo at trough. A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis suggested

that no relevant effects of PF-610355 on heart rate in COPD patients should be expected for doses up to 280 µg once daily [56]. Although this interesting profile, in 2011 the development of the compound for the treatment of asthma and COPD was discontinued likely for strategic and regulatory reasons. We are confident that the interesting pharmacological and clinical profile of PF-610355 will induce the further development of this ultra-LABA.

AZD3199 is another novel inhaled, selective ultra-LABA. It has been selected from a new series of dibasic C-1 des-hydroxy 7-hydroxy benzthiazolone β_2 -adrenoreceptor agonists and is highly selective (>1500-fold) for the human β_2 -adrenoreceptors (pEC_{50} 7.9 ± 0.12 ($n = 8$)) over human β_1 - and β_3 -adrenoreceptors [57]. AZD3199 plasma exposure in healthy volunteers and patients suggested linear pharmacokinetics and a long half-life [58]. Systemic availability was similar in healthy subjects and patients with asthma, but was lower in patients with COPD. In asthmatic patients, AZD3199 480 µg and 1920 µg produced 24-hour bronchodilation [59]. At comparable peak bronchodilator effect, AZD3199 was associated with a lower level of systemic side effects than formoterol. In COPD three different doses of AZD3199 (200, 400 or 800 µg o.d.) produced effective bronchodilation with 24-hour duration of action that was comparable to, or greater than, that achieved with formoterol twice daily [60]. However, no clear dose-response was observed for the bronchodilatory effects of AZD3199 at either peak or trough effects.

A network meta-analysis that included >200 randomised trials showed that AZD3199 was the most effective agent in having a reduced risk of mortality in COPD patients (OR 0.45, 95%CI 0.02-10.32) [61].

Milveterol is being developed as an ultra-LABA for use in patients with asthma and COPD. Preclinical studies demonstrated high potency in vitro and long duration of action in a guinea pig model of bronchoprotection [62]. The currently available information about its clinical efficacy is scarce and has not been presented or published yet.

Ultra-LABAs in preclinical development

The optimisation of two series of 4-hydroxybenzothiazolone derived β_2 -agonists, bearing α -substituted cyclopentyl and β -phenethyl amino-substituents has led to identification of the α -substituted cyclopentyl analogue 2 as the optimal compound [63]. It combines a rapid onset of action, with a comparable intrinsic duration of action to indacaterol, and has a favourable tolerability profile with respect to the systemic β_2 -adrenoceptor mediated side effects that are associated with the targeted levels of bronchodilation.

Sulfone 10b was identified from series of novel, potent, and selective human β_2 -agonists incorporating a sulfone moiety on the terminal right-hand-side phenyl ring of (R)-salmeterol [64]. Although it showed a salmeterol-like potency and selectivity profile, it had longer duration of action than salmeterol in guinea pig in vivo, suitable for once daily dosing. Furthermore, it displayed lower than salmeterol oral absorption in rat, lower bioavailability in rat and dog, and a high turnover in human hepatocytes with metabolites that would be

expected to have reduced or no β_2 activity. Being free of any genetic toxicity issues, it was considered as a backup to vilanterol.

TD-5471, a potent and selective full agonist of the human β_2 -adrenoceptor, was identified as the most promising agent of a series of potent β_2 -agonists incorporating a biarylamine secondary binding group [65].

Amines are known to have a high affinity for lung tissue (possibly through lysosomal partitioning) and their addition to the neutral secondary binding group of an existing β_2 -agonist series was found to provide improved in vivo efficacy, but also led to the formation of biologically active aldehyde metabolites [66]. The introduction of basic secondary binding groups to the salmeterol scaffold and blocking the site of metabolism to prevent aldehyde formation generated TD-4306, a β_2 -agonist with superior duration of action relative to salmeterol. In the guinea pig model of in vivo bronchoprotection, bronchoprotection at 72 h was dose-dependent and was significantly greater than salmeterol at nebulizer concentrations of ≥ 30 µg/m.

Expert Commentary

The huge interest in developing new ultra-LABAs in the last decade has apparently declined progressively in recent times. Although, as already mentioned, indacaterol is cost-effective compared to tiotropium and salmeterol [33] and notwithstanding what we have previously illustrated on the potential positioning of ultra-LABAs in the treatment of COPD, no guideline indicates ultra-LABAs as first choice drugs compared to LAMAs. In effect, there is not published evidence that ultra-LABAs are definitely more effective than LAMAs as monotherapy. In particular, in the INVIGORATE study tiotropium produced a small (absolute difference 11 ml) and likely not of clinical significance, but statistically greater, improvement in trough FEV₁ than indacaterol. Even though indacaterol reduced the rescue medication use, numerically fewer exacerbations occurred among the participants taking tiotropium [67].

On the other hand, in general even the prescribing behaviour of specialists does not seem to favour the use of LABAs as monotherapy in the treatment of COPD. The Adelphi Respiratory Disease Specific Programme, a cross-sectional survey of consulting patients in five European countries and in the US, showed a conflict between the current real-world practice and the GOLD 2011 updated treatment recommendations, documenting that even large proportions of patients in the low risk groups were currently receiving ICS/LABA, either alone or in combination with a LAMA [68]. Furthermore, LABAs as monotherapy were only prescribed in a small percentage of patients in GOLD group A and B.

The documentation that in real life, the switch from LAMA to LABA and also the step downs of ICS/LABA to LABA or LAMA are infrequent [69] is interesting to understand the progressive decline in interest in developing new ultra-LABAs as monotherapy.

In any case, it is possible that the safety warning released by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2010 for the use of inhaled LABAs [70] has reduced the interest in this class of bronchodilators

and, actually, vilanterol has not been introduced into the market as a single agent. On the other hand, an emphasized contraindication to LABA monotherapy without another controller medication at least in asthma [70] and the documented best pharmacological effect that is achieved by combining a LABA with a LAMA [11] with a larger bronchodilation and a better improvement in patient-reported outcomes and a better improvement in some patient-reported outcomes in patients with COPD [12] are strong arguments against the use of the ultra-LABAs as monotherapy. This contrasts with the evidence that at least in US new LABA starts have been significantly reduced over time among those with a diagnosis of asthma, but they are largely unchanged in those without such a diagnosis [71].

Nevertheless, ultra-LABAs remain extremely useful drugs because they guarantee a greater adherence to the treatment as a result of the simplification of treatment with the reduction of the daily dose to be taken [72]. Nonadherence to prescribed medications is one of the major obstacles to successful management of COPD [73], but, inexcusably, adherence to COPD prescribed therapy is generally very poor [74]. Furthermore, ultra-LABAs also allow the combination with other classes of drugs, such as LAMAs and ICSs, that are fundamental for treating COPD and now are administered on a once daily basis [4]. In fact, as already mentioned, the treatment of COPD is generally based on the assumption of drug combinations (LABA/LAMA and ICS/LABA) in which β_2 -agonists are commonly included.

Five-year view

It is likely that over the next 5 years there will be less and less interest in the use of ultra-LABAs as monotherapy in COPD. The apparent lack of commercial success of indacaterol, the fact that olodaterol has only a single dose irrespective of COPD severity and the evidence that vilanterol will not be used as monotherapy provide a strong presumption that physicians will move always more their attention to LAMAs if they will prefer to prescribe a long-acting bronchodilator as monotherapy. Alternatively, we can suppose the possibility of starting the treatment of COPD patients administering low doses of LABA/LAMA combinations in order to optimize the bronchodilation [75]. This alternative approach would provide a patient-tailored therapy, with the further relevant advantage of reducing the risk of potential adverse events that characterize both LABAs and LAMAs, especially when inhaled at the full doses currently approved for the treatment of COPD [11].

This will mean that we should have available different doses of LABA/LAMA FDCs, a nonirrational eventuality considering that, as already mentioned, the twice-daily indacaterol/glycopyrrolate 27.5/15.6 μg seems to be as effective as the once daily indacaterol/glycopyrronium 110/50 μg FDC [12].

Transparency. *The study did not have sponsorship. The authors are fully responsible for the submission of the final version of the manuscript.*

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.*

REFERENCES

1. Cazzola M, Matera MG, Lötvall J. Ultra long-acting β_2 -agonists in development for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14: 775-783.
2. Matera MG, Cazzola M. Ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonists: an emerging therapeutic option for asthma and COPD? *Drugs*. 2007; 67: 503-515.
3. Cazzola M, Matera MG. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur Respir J*. 2009; 34: 757-769.
4. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. β_2 -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol*. 2011; 163: 4-17.
5. Cazzola M, Rogliani P, Segreti A et al. An update on bronchodilators in Phase I and II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21: 1489-1501.
6. Cazzola M, Page CP, Rogliani P et al. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:690-696.
7. Cazzola M, Calzetta L, Page CP et al. Pharmacological characterization of the interaction between acclidinium bromide and formoterol fumarate on human isolated bronchi. *Eur J Pharmacol*. 2014; 745:135-143.
8. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2016; 17: 70.
9. Cazzola M, Calzetta L, Segreti A et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD*. 2015; 12: 175-181.
10. Cazzola M, Calzetta L, Ora J et al. Searching for the synergistic effect between acclidinium and formoterol: From bench to bedside. *Respir Med*. 2015; 109: 1305-1311.
11. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol*. 2015; 761: 168-173.
12. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016; 149: 1181-1196.
13. Cazzola M, Calzetta L, Page CP et al. Use of indacaterol for the treatment of COPD: a pharmacokinetic evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014; 10: 129-137.
14. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 107-115.
15. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 1079-1090.
16. Matera MG, Ora J, Cazzola M. Differential pharmacology and clinical utility of long-acting bronchodilators in COPD — focus on olodaterol. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1805-1811.
17. Cazzola M, Rogliani P, Ora J et al. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8: 529-539.
18. Calzetta L, Ciapri C, Puxeddu E et al. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10: 379-386.
19. Matera MG, Capuano A, Cazzola M. Fluticasone furoate and vilanterol inhalation powder for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2015; 9: 5-12.
20. Matera MG, Rogliani P, Rinaldi B et al. Umeclidinium bromide + vilanterol (ANORO) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8: 35-41.
21. Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of fluticasone furoate +

- vilanterol for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12: 813-822.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2016). Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report%202016.pdf.
 23. Kerstjens HA, Deslée G, Dahl R et al. The impact of treatment with indacaterol in patients with COPD: A post-hoc analysis according to GOLD 2011 categories A to D. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 32: 101-108.
 24. Mahler DA, Kerstjens HA, Donohue JF et al. Indacaterol vs tiotropium in COPD patients classified as GOLD A and B. *Respir Med.* 2015; 109: 1031-1309.
 25. Ferguson G, Sachs P, Hamilton A et al. Efficacy of olodaterol once daily (QD) via Respimat in GOLD 2/3 COPD patients not receiving background therapy: pooled data from 48-week studies [abstract]. *Chest.* 2013; 144 (4_meetingabstracts): 727A.
 26. Mahler DA, Buhl R, Lawrence D et al. Efficacy and safety of indacaterol and tiotropium in COPD patients according to dyspnoea severity. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 348-355.
 27. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J.* 2014; 44: 1548-1556.
 28. Singh MP. Indacaterol therapy in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: findings from a single-center primary care cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 613-619.
 29. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D et al. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: Post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med.* 2015; 109: 105-111.
 30. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 524-533.
 31. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 435-442.
 32. Iqbal A, Barnes NC, Brooks J. Is blood eosinophil count a predictor of response to bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease? Results from post hoc subgroup analyses. *Clin Drug Investig.* 2015; 35: 685-688.
 33. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J et al. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013; 11: 259-274.
 34. Cazzola M, Page CP, Calzetta L et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012; 64: 450-504.
 35. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled β_2 -adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs.* 2005; 65: 1595-1610.
 36. Xia N, Wang H, Nie X. Inhaled long-acting β_2 -agonists do not increase fatal cardiovascular adverse events in COPD: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0137904.
 37. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S et al. One-year safety of olodaterol once daily via Respimat® in patients with GOLD 2-4 chronic obstructive pulmonary disease: results of a pre-specified pooled analysis. *COPD.* 2015; 12: 484-493.
 38. Rinaldi B, Donniacuo M, Sodano L et al. Effects of chronic treatment with the new ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist indacaterol alone or in combination with the β_1 -adrenoceptor blocker metoprolol on cardiac remodelling. *Br J Pharmacol.* 2015; 172: 3627-3637.
 39. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. β -Adrenoceptor modulation in chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives. *Drugs.* 2013; 73: 1653-1663.
 40. Segreti A, Fiori E, Calzetta L et al. The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 630-634.
 41. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1917-1923.
 42. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2222-2234.
 43. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol.* 2008; 154: 1558-1571.
 44. Cazzola M, Matera MG. Triple combinations in chronic obstructive pulmonary disease — is three better than two? *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15: 2475-2478.
 45. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR et al. Efficacy and safety of umecidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med.* 2015; 109: 1155-1163.
 46. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J.* 2016; 48: 320-330.
 47. Aparici M, Gómez-Angelats M, Vilella D et al. Pharmacological characterization of abediterol, a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with long duration of action and a favorable safety profile in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 342: 497-509.
 48. Aparici M, Gavaldà A, Ramos I et al. In vitro and in vivo preclinical profile of abediterol (LAS100977), an inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, compared with indacaterol, olodaterol and vilanterol. *Eur J Pharmacol.* 2016; 770: 61-69.
 49. Miralpeix M, Letosa M, Aparici M et al. Abediterol, a novel long-acting β_2 agonist, has a fast association rate and long residence time at human β_2 receptors [abstract]. *Eur Respir J.* 2014; 44: P3328.
 50. Singh D, Pujol H, Ribera A et al. A dose-ranging study of the bronchodilator effects of abediterol (LAS100977), a long-acting β_2 -adrenergic agonist, in asthma; a Phase II, randomized study. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 176.
 51. Beier J, Pujol H, Seoane B et al. Abediterol, a novel long-acting β_2 -agonist: bronchodilation, safety, tolerability and pharmacokinetic results from a single-dose, dose-ranging, active-comparator study in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 102.
 52. Glossop PA, Lane CAL, Price DA et al. Inhalation by design: novel ultra-long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists for inhaled once-daily treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease that utilize a sulfonamide agonist headgroup. *J Med Chem.* 2010; 53: 6640-6652.
 53. Li GL, MacInyre F, Surujbally B et al. Pharmacokinetics of PF-00610355, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist [abstract]. *Eur Respir J.* 2009; 34: 777s-778s.
 54. Ward J, Macintyre F, Jones I et al. Randomised double-blind, study to determine the efficacy and safety of a once-daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, PF-00610355 in asthmatic patients [abstract]. *Eur Respir J.* 2009; 34: 778s-780s.

55. Nielsen JC, Hutmacher MM, Cleton A et al. Longitudinal FEV₁ dose–response model for inhaled PF-00610355 and salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012; 39: 619–634.
56. Diderichsen PM, Cox E, Martin SW et al. Predicted heart rate effect of inhaled PF-00610355, a long acting β_2 -adrenoceptor agonist, in volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76: 752–762.
57. Stocks MJ, Alcaraz L, Bailey A et al. Discovery of AZD3199, An inhaled ultralong acting β_2 receptor agonist with rapid onset of action. *ACS Med Chem Lett.* 2014; 5: 416–21.
58. Bjermer L, Kuna P, Jorup C et al. Clinical pharmacokinetics of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoreceptor agonist (uLABA). *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 753–762.
59. Bjermer L, Rosenborg J, Bengtsson T et al. Comparison of the bronchodilator and systemic effects of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, with formoterol in patients with asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2013; 7: 264–271.
60. Kuna P, Ivanov Y, Trofimov VI et al. Efficacy and safety of AZD3199 vs formoterol in COPD: a randomized, double-blind study. *Respir Res.* 2013; 14: 64.
61. Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2015; 5: e009183.
62. Jacobsen JR, Choi SK, Combs J et al. A multivalent approach to the discovery of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists for the treatment of asthma and COPD. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012; 22: 1213–1218.
63. Arnold N, Beattie D, Bradley M et al. The identification of 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benzoyloxycyclopentylamino)-1-hydroxyethyl]-4-hydroxybenzothiazolone as an inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24: 4341–4347.
64. Procopiou PA, Barrett VJ, Biggadike K et al. Discovery of a rapidly metabolized, long-acting β_2 adrenergic receptor agonist with a short onset time incorporating a sulfone group suitable for once-daily dosing. *J Med Chem.* 2014; 57: 159–170.
65. Jacobsen JR, Aggen JB, Church TJ et al. Multivalent design of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists incorporating biaryl amines. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24: 2625–2630.
66. McKinnell RM, Klein U, Linsell MS et al. Discovery of TD-4306, a long-acting β_2 -agonist for the treatment of asthma and COPD. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24: 2871–2876.
67. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 524–533.
68. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M et al. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med.* 2014; 108: 729–736.
69. Wurst KE, Puneekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One.* 2014; 9: e105296.
70. Chowdhury BA, Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1169–1171.
71. Hartung DM, Middleton L, Markwardt S et al. Changes in long-acting β -agonist utilization after the FDA's 2010 drug safety communication. *Clin Ther.* 2015; 37: 114–123.
72. Toy EL, Baulieu NU, McHale JL et al. Treatment of COPD: relationship between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011; 105 (3): 435–441.
73. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009; 64: 939–943.
74. Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; 82: 328–334.
75. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and de-escalation of therapy in COPD: myths, realities and perspectives. *Drugs.* 2015; 75: 1575–1585.

© А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров, 2017

УДК 616.24-004(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).14-21

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Татарстана, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: lordara@inbox.ru
ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, канд. мед. наук, профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: tatpulmo@mail.ru
АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, докт. мед. наук, академик РАЕ, профессор кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

Реферат. Цель исследования — провести анализ публикаций и подготовить обзор работ, посвященных современному пониманию идиопатического легочного фиброза и его лечению. **Материал и методы.** Изучены публикации отечественных и зарубежных авторов. **Результаты и их обсуждение.** Идиопатический легочный фиброз является особой формой хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии. Прогноз течения идиопатического легочного фиброза хуже, чем у ряда онкологических заболеваний. Диагностика идиопатического легочного фиброза основана на результате мультидисциплинарного заключения пульмонолога, рентгенолога и морфолога. Ведущим диагностическим критерием является совокупность данных рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения: преобладание изменений в базальных, кортикальных отделах легких; диффузные ретикулярные изменения; сотовое легкое с тракционными бронхоэктазами и без них; отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии. Функциональная оценка состояния больных основана на измерении жизненной емкости легких и диффузионной способности. Хирургические методы лечения образцов тканей рекомендуются только при несоответствии лучевых признаков идиопатического легочного

фиброза и подозрении на другие заболевания. Среди существующих медикаментозных методов обсуждается применение нинтеданиба, пирфенидоза, силденафила и N-ацетилцистеина. **Заключение.** В настоящее время достигнуто новое понимание идиопатического легочного фиброза, установлены новые механизмы патогенеза, связанные в большей степени с повторяющимся повреждением и аномальной репарацией, чем с воспалением. В последнее десятилетие появились клинические исследования, которые дают надежду на появление в клинической практике препаратов, замедляющих развитие фиброза в легких и снижающих летальность от этого заболевания.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, патогенез, диагностика, лечение.

Для ссылки: Визель, А.А. Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С. 14—21. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(1).14-21.

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: STATE OF THE PROBLEM

VIZEL ALEXANDER A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, chief independent pulmonologist of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: lordara@inbox.ru

VIZEL IRINA YU., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, professor of Russian Academy of Natural History, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: tatpulmo@mail.ru

AMIROV NAIL B., D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, academician of Russian Academy of Natural History, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Aim. Content analysis and review of the works devoted to the modern understanding of idiopathic pulmonary fibrosis and its treatment. **Material and methods.** Publications of national and foreign authors were reviewed. **Results and discussion.** Idiopathic pulmonary fibrosis is a special form of chronic progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown etiology that occurs predominantly in older people. It only affects lungs and it is associated with histological and/or X-ray pattern of usual interstitial pneumonia. Prediction flow of idiopathic pulmonary fibrosis is worse than in some cancers. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis is based on the result of the multidisciplinary conclusion of pulmonologist, radiologist and pathologist. The leading diagnostic criterion is a set of X-ray computer tomography data of high resolution, which are the changes in basal predominance or cortical parts of the lungs; diffuse reticular changes; «honeycomb lung» with traction bronchiectasis or without them and the absence of any signs that are contrary to this pathology. Functional assessment of the patients is based on the measurement of vital and diffusion capacity of the lungs. Surgical methods for the preparation of tissue samples are only recommended for non-compliance of the X-ray signs of idiopathic pulmonary fibrosis or if other diseases are suspected. Application of nintedaniba, pirfenidoxa, sildenafil and N-acetylcysteine is being discussed in terms of existing medical methods. **Conclusion.** The new understanding of idiopathic pulmonary fibrosis is achieved at present. The new mechanisms of pathogenesis largely associated with the repeated damage and repair of the anomalous than inflammation were established. In the last decades there were clinical studies that gave hope for emergence of the medications that slow down lung fibrosis development and reduce mortality from this disease.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, pathogenesis, diagnosis, treatment.

For reference: Vazel AA, Vazel IYu, Amirov NB. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the problem. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 14—21. **DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(1).14-21.

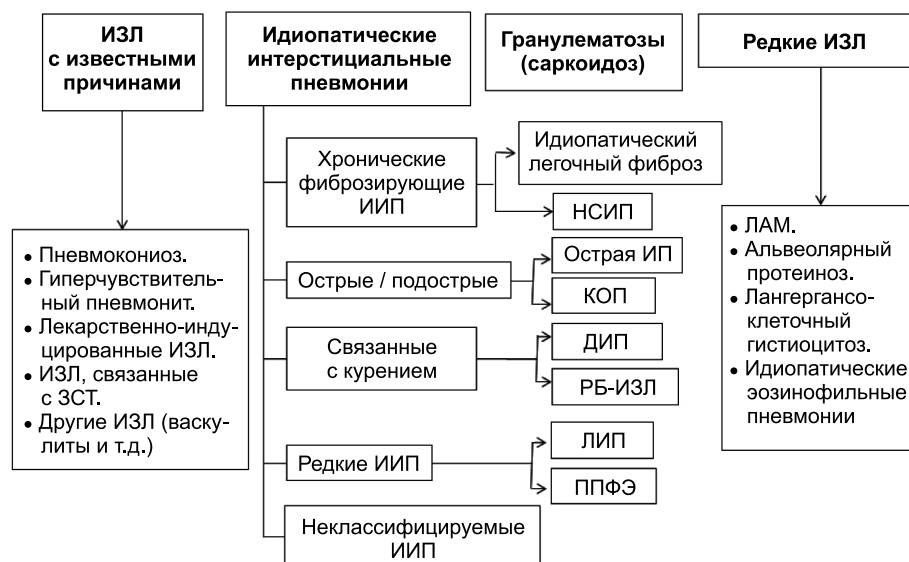
Введение в проблему. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), или диффузные паренхиматозные заболевания легких, — большая группа болезней легких, которую объединяют два основных признака — поражение легочного интерстиция и дистальных отделов легочной паренхимы и склонность к формированию фиброза легочной ткани в конечной стадии при неблагоприятном течении. Эта группа представлена довольно разнородными нозологическими формами, которые определяют на основании сопоставления гистопатологической, клинической, рентгенологической картины, а в ряде случаев при сопоставлении с внелегочными проявлениями болезни. Для ИЗЛ характерны одышка и кашель, в большинстве случаев развиваются рестриктивные нарушения и снижение диффузионной способности легких, а лучевая картина характеризуется двусторонним поражением. При наличии международных и отечественных клинических рекомендаций у некоторых пациентов ИЗЛ по-прежнему остаются неклассифицируемыми вследствие несогласованных

или перекрывающихся клинических признаков, изображений и гистопатологических особенностей или отсутствия согласия между специалистами [1, 2].

Вполне определенные представления об этих болезнях имеют пульмонологи и нередко ревматологи, тогда как для врача общей практики ИЗЛ представляют большие трудности в распознавании и лечении. Эти пациенты могут долгое время наблюдаться по месту жительства с диагнозом «хронический бронхит» и получать неадекватную терапию.

Цель данного обзора литературы — дать общие представления об ИЗЛ с фокусом на интерстициальный легочный фиброз (ИЛФ).

Интерстициальные заболевания легких. На рисунке представлена классификация ИЗЛ, которая была опубликована в 2014 г. в монографии Европейского респираторного общества (ERS) [3]. Логику этой классификации, безусловно, можно обсуждать, поскольку стратификация болезней в первой строке неоднородна, то применяются следующие категории: *этиология* — ИЗЛ с из-



Современная классификация ИЗЛ:

ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония; НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; КОП — криптогенная организующая пневмония; ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония; РБ-ИЗЛ — респираторный бронхит с ИЗЛ; ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония; ППФЭ — плевропаренхимальный фиброэластоз; ЗСТ — заболевания соединительной ткани

вестными причинами и идиопатические (т.е. причина неизвестна) интерстициальные пневмонии, *морфология* — гранулематозы (саркоидоз, в частности), *распространенность* — редкие ИЗЛ. Но и это деление условно, поскольку идиопатический легочный фиброз включен в список орфанных, т.е. редких заболеваний, но классифицируется в данном случае по признаку неизвестной этиологии (идиопатические) и морфологии (интерстициальная пневмония). Все это не способствует легкости понимания ИЗЛ врачами, которые специально не занимаются пульмонологией в общем и ИЗЛ в частности. Однако эта классификация принята Европейским респираторным обществом и следует принять ее как данность.

Примерно треть ИЗЛ составляют идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП). Следует отметить, что применение термина «пневмония» к этой группе ИЗЛ нельзя назвать удачным, поскольку это не «острые инфекционные заболевания», как при пневмонии внебольничной, внутрибольничной (и других вариантах пневмоний, вызываемых респираторными патогенами). Но и в этом случае мы должны принять термин ИИП как принятый Международным респираторным сообществом и постараться разобратся в этой подгруппе ИЗЛ.

Первое определение и классификация интерстициальных пневмоний, вероятно, принадлежит патологу Averill A. Liebow, который в 1974 г. описал «интерстициальную пневмонию», как «тип ответа на повреждение легкого, который происходит преимущественно в большей степени в поддерживающих структурах, чем внутри альвеолы» [4]. Можно встретить ссылку на работу A. Liebow и C. Carrington (1967), но найти ее в электронном доступе нам не удалось.

Эта ранняя концепция классифицировала интерстициальные пневмонии на основании мор-

фологических (гистологических) критериев на пять типов:

- «обычная» интерстициальная пневмония (наиболее часто встречающаяся);
- облитерирующий бронхит с классической интерстициальной пневмонией;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- гигантоклеточная интерстициальная пневмония [12].

Спустя 40 лет классификация интерстициальной пневмонии претерпела ряд пересмотров [5, 6]. В отечественной литературе в течение многих лет использовался термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит» («криптогенный фиброзирующий альвеолит») [7, 8]. В связи с пониманием данного процесса заболевания как альвеолита, по мнению некоторых авторов, потребность этой группы больных на госпитальном этапе в системных глюкокортикостероидах составляла 100% [9]. Справедливости ради следует отметить, что в литературе при описании идиопатического фиброзирующего альвеолита применялись термины «синдром Хаммена — Рича», «болезнь Хаммена — Рича». В оригинальной публикации этих авторов от 1935 г. речь идет о «фульминантном диффузном интерстициальном фиброзе легких» [10], а не об альвеолите. По мнению одного из ведущих специалистов в области ИЗЛ в России М.М. Ильковича, первое описание ИЛФ появилось в середине XIX в., но более серьезное и систематическое изучение этого заболевания началось именно после публикации работы J. Hamman и A. Rich [11]. Концепция криптогенного фиброзирующего альвеолита включала несколько различных типов интерстициальных пневмоний, в том числе у которых установлены основные заболевания (т.е. не идиопатические), например заболевания соединительной ткани.

Более приемлемым был признан термин «идиопатический легочный фиброз» (ИЛФ), определение которого было сужено до обычной интерстициальной пневмонии без известной причины, т.е. не имеющей определяемой причины или основного заболевания, ответственных за фиброзные изменения в легких [12].

Интерстициальный легочный фиброз. В 2016 г. эксперты Российского респираторного общества (РРО) подготовили национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИЛФ, в которых обобщили отечественные и зарубежные достижения в диагностике и лечении этого заболевания. В соответствии с рекомендациями ИЛФ — это особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Диагностика ИЛФ требует исключения других известных причин интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), например, профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани (ЗСТ), лекарственной токсичности [13]. Прогноз течения ИЛФ хуже, чем у ряда онкологических заболеваний.

Клиническая картина ИЛФ чаще всего проявляется постепенно нарастающей одышкой и покашливанием [14]. Пациенты могут длительное время не обращаться к врачу, связывая свои симптомы с перенесенной недавно простудой. ИЛФ страдают люди второй половины жизни, и потому инспираторная одышка может быть интерпретирована как следствие кардиологического заболевания или просто возраста. Все это приводит к тому, что у пациентов, обратившихся с жалобами на кашель и одышку, можно видеть далеко зашедший процесс с выраженными изменениями в легких и функциональными нарушениями. Лучше, когда врач первичного звена больному с длительным кашлем, который не меняется под влиянием муколитиков и мукоурегуляторов (но не противокашлевых препаратов), проводит лучевое обследование и спирометрию. В этом случае может быть выявлен ИЛФ на ранней стадии процесса. Кашель при ИЛФ, как правило, непродуктивный. Одышка нарастает и со временем приводит к инвалидизации пациента и его смерти. С прогрессированием ИЛФ развиваются общая слабость, изменения ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек», снижение массы тела. Характерным физикальным признаком ИЛФ является крепитация над нижними отделами обоих легких, которая выслушивается в конечной части вдоха. Этот звук сравнивали с треском целлофана, звуком трения пробки, а в последнее время — со звуком застежки «липучки» на одежде и обуви (так называемые хрипы «Velcro»). Важнейшим признаком в диагностике ИЛФ является исключение других причин, способных приводить к подобным симптомам и признакам.

В клинических проявлениях и течении ИЛФ отмечена значительная гетерогенность. Так, С.Н. Авдеев

в своей недавней публикации выделяет три фенотипа ИЛФ: 1) комбинация легочного фиброза и эмфиземы; 2) легочная гипертензия при ИЛФ; 3) быстро прогрессирующая ИЛФ. Он также отметил значимость коморбидных состояний — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как одной из возможных причин развития фиброза; рака легких, в отношении которого у больных ИЛФ риск выше, чем в общей популяции; сердечно-сосудистых заболеваний и легочного тромбоза, также имеющих при ИЛФ более высокий риск [15].

Имидж-диагностика. Главной составляющей диагностики ИЛФ считается рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения (РКТвр). Характерная (очевидная) картина обычной интерстициальной пневмонии и ИЛФ проявляется одновременным выявлением четырех признаков:

- преобладание изменений в базальных, кортикальных отделах легких;
- диффузные ретикулярные изменения;
- сотовое легкое с тракционными бронхоэктазами и без них;
- отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии [16].

Основным отличием неспецифической интерстициальной пневмонии от ИЛФ является преобладание признака «матового стекла». При криптогенной организирующей пневмонии характерны множественные участки консолидации и «матового стекла» [16]. РКТвр — паттерн, характеризующийся преимущественно нижнедолевыми, периферическими, ретикулярными и сотовыми изменениями при отсутствии других признаков, таких как мелкие очаги, кисты, «матовое стекло», в высокой степени прогностичен для обычной интерстициальной пневмонии (или ИЛФ) и не требует подтверждения биопсией подлежащего гистопатологического паттерна [17].

Функциональная диагностика. Наиболее информативным и доступным показателем, позволяющим оценить как исходное снижение вентиляционной способности легких, так и динамику процесса, является форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Одновременно с емкостью легких нарушаются свойства альвеолярной мембраны, что отражает снижение диффузионной способности легких (DLco). Прогностическую значимость имеют показатели, отражающие ограничение функциональных резервов организма — тест с 6-минутной ходьбой (6MWD) и максимальная вентиляция легких [18]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям ФЖЕЛ позволяет эффективно мониторировать течение ИЛФ: минимальная клинически значимая разница (МКЗР) для ФЖЕЛ составляет 3—5%. Это значение для теста с 6-минутной ходьбой составляет 22—37 м. Снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ от исходного значения или DLco $\geq 15\%$ в течение 6—12 мес позволяет выявить больных с более высокой вероятностью смертельного исхода. Обязательным компонентом обследования является пульсоксиметрия в покое и при 6-минутной ходьбе [13].

Морфологические признаки и роль биопсии. Современная концепция и классификация интерстициальных пневмоний основаны на гистопатологических признаках. Гистологические признаки обычной интерстициальной пневмонии разделяют на две группы — «большие» и «малые». К «*большим*» признакам относят фибробластические (миофибробластические) фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза, формирующиеся преимущественно в зонах бронхиолоальвеолярных переходов; очаговое вовлечение ткани легкого преимущественно в подплевральных/парасептальных зонах; при прогрессировании — формирование «сот». К «*малым*» признакам относят внутриальвеолярное скопление макрофагов; фолликулярную гиперплазию; гиперплазию/гипертрофию гладких мышц; эндартериит; внутриальвеолярное скопление нейтрофилов; бронхиолярную и плоскоклеточную метаплазию эпителия, костную и жировую метаплазию интерстиция; эндогенную липидную пневмонию; минимальные проявления плеврита, фиброза плевры; субплевральные буллы; эозинофильную инфильтрацию; очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина [13].

Хирургическая и даже малоинвазивная видеоторакоскопическая биопсия легких у пациентов старшего возраста с сопутствующими заболеваниями связана со значительным риском. Бронхоскопическая биопсия, проводимая обычно с помощью щипцов, не информативна у больных с ИИП [19]. Большие надежды возлагают на бронхоскопическую криобиопсию, которая дает больше образцов с меньшим повреждением артефактов, но может сопровождаться высокой частотой кровотечений и пневмоторакса [20].

По мнению экспертов РРО, учитывая убедительные доказательства, касающиеся специфичности РКТвр в выявлении гистологического паттерна ОИП, хирургическая биопсия легкого не является обязательной. Более того, по данным современных исследований 30-дневная смертность при биопсии легких может достигать 22%, что связано с повышенным риском развития обострения ИЛФ после проведения биопсии [13].

Мультидисциплинарная дискуссия рассматривается как «золотой стандарт» — процесс, который позволяет прийти к диагнозу ИИП и ИЛФ [21]. Динамическое взаимодействие между врачами-клиницистами (пульмонологами), рентгенологами и патологами, имеющими опыт работы с ИЗЛ, позволяет прийти к надежному диагнозу. Тактика мультидисциплинарного подхода одобрена экспертами РРО [13]. Однако такой подход к диагностике ИИП сложен вне академических медицинских центров, расходы на совещание многодисциплинарных групп высоки. В связи с этим логично создание региональных референтных центров по дифференциальной диагностике ИЗЛ с возможностью онлайн-консультаций с лидерами в области пульмонологии, рентгенологии и морфологии.

Обострение ИЛФ. Прежде чем начать обсуждение терапии ИЛФ, необходимо обсудить такой

термин, как «обострение ИЛФ», который поначалу вызывал дискуссию. Возникал вопрос: как может произойти обострение фиброза? С точки зрения логики и терминологии, вероятно, в этом вопросе есть доля истины, но, как и при обсуждении других терминов данной статьи, мы призываем к единству мнения. Иначе мы увязнем в дискуссиях о терминах и замедлим движение к истине, которая так нужна в изучении ИЗЛ. «Обострение» (от англ. *Acute exacerbation*) является термином, который применяют для описания острого необъяснимого ухудшения состояния дыхательной системы, которое возникает в течение болезни пациента с ИЛФ [22]. Причина, вызывающая этот феномен, остается неясной: является ли это ускоренным этапом процесса прогрессивного фиброзирование легких или же это дополнительное повреждение, вызванное внешним триггером, таким как вирусная инфекция, микроаспирация или иной вариант ингаляционного повреждения.

Эксперты РРО к диагностическим критериям обострения ИЛФ относят:

- установленный ранее диагноз ИЛФ;
- необъяснимое нарастание одышки в течение последних 30 дней;
- новые билатеральные изменения по типу «матового стекла» и/или консолидатов на фоне ретикулярных или сотовых изменений (соответствующих паттерну ОИП по РКТвр);
- отсутствие данных о легочной инфекции;
- исключены альтернативные причины: левожелудочковая (ЛЖ) сердечная недостаточность; тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [13].

Лечение ИЛФ. Обсуждение терапии ИЛФ является непростым вопросом. Рандомизированные и хорошо контролируемые исследования с новыми препаратами были проведены только в последние годы. Оценка предшествующих методов терапии проводилась не столь строго, ряд исследований носил наблюдательный характер. Кроме того, достаточно строгие критерии неинвазивной коллегияльной диагностики также были выработаны в течение последнего десятилетия, что порождает вопрос о качестве отбора пациентов для исследований. И, наконец, мы должны понимать, что цель терапии — замедлить или остановить прогрессирующий фиброз легких, тем самым продлить жизнь пациенту, сохранить ему качество жизни. На сайте <https://clinicaltrials.gov> при поиске по ключевому слову «идиопатический легочный фиброз» представлено 254 исследования, 28 из них посвящены пирфенидону; 19 — нинтеданибу; 10 — интерферонам; 10 — комбинациям системных стероидов с различными группами препаратов; 8 — силденафилу; 6 — бозентану; 6 — N-ацетилцистеину; 3 — талидомиду; 2 — мацитентану; 1 — этанерцепту; 1 — беклометазону/формотеролу; 1 — микофенолату; 1 — омепразолу.

В *табл. 1* представлены результаты некоторых клинических исследований препаратов, применявшихся при ИЛФ.

Поиск новых препаратов для лечения ИЛФ менялся вместе со сменой понимания патогене-

Обзор клинических исследований, проведенных при ИЛФ

Исследование	Препарат	Конечная точка	Результат	Журнал и год публикации
IFIGENIA	N-ацетилцистеин	ЖЕЛ, DLco	Положительный	NEJM, 2005
Japan PII	Пирфенидон	6MWD (мин, SpO ₂)	Отрицательный	AJRCCM, 2005
NCT0063869	Этанерцепт	ФЖЕЛ, DLco, PaO ₂	Отрицательный	AJRCCM, 2008
BUILD-1	Бозентан	6MWD	Отрицательный	AJRCCM, 2008
INSPIRE	Интерферон-γ	Выживаемость	Отрицательный	Lancet, 2009
STEP-IPF	Силденафил	6MWD	Отрицательный	NEJM, 2010
Japan PIII	Пирфенидон	ЖЕЛ	Положительный	ERJ, 2010
BUILD-3	Бозентан	Выживаемость без прогрессирования	Отрицательный	AJRCCM, 2011
CAPACITY1	Пирфенидон	ФЖЕЛ	Отрицательный	Lancet, 2011
CAPACITY2	Пирфенидон	ФЖЕЛ	Положительный	Lancet, 2011
TOMORROW	Нинтеданиб	ФЖЕЛ	Отрицательный	NEJM, 2011
NCT00600028	Талидомид	Кашель, качество жизни	Положительный	AIM, 2012
MUSIC	Мацитентан	ФЖЕЛ	Отрицательный	ERJ, 2013
INPULSIS1&2	Нинтеданиб	ФЖЕЛ	Положительный	NEJM, 2014
NCT00650091	N-ацетилцистеин	ФЖЕЛ	Отрицательный	NEJM, 2014
ASCEND	Пирфенидон	ФЖЕЛ, смерть	Положительный	NEJM, 2014

за развития легочного фиброза. Этиология ИЛФ остается не установленной. Прежде все усилия были направлены на подавление воспаления, которое могло предшествовать необратимому фиброзированию. Большие надежды возлагали на системные глюкокортикостероиды, однако среди зарегистрированных клинических исследований ни в одном эти гормоны не были изучены в виде монотерапии при ИЛФ. В последнее время целью терапии стало предупреждение развития фиброза как процесса аномального заживления после повреждения.

Изменения в лечении отражает табл. 2, в которой представлено сопоставление руководств Европейского и Американского обществ (ATS/ERS), подготовленное японскими исследователями, в

которой видна динамика взглядов на лечение ИЛФ [23].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям больные с ИЛФ не должны получать монотерапию кортикостероидами, не должны лечиться комбинацией ГКС с иммунодепрессантами, не рекомендовано использование комбинации N-ацетилцистеина, азатиоприна и преднизолона. Монотерапия N-ацетилцистеином не должна назначаться на рутинной основе всем больным, она может быть высокоэффективной у пациентов с ИЛФ с определенными генетическими полиморфизмами (например, ТТ-генотипом TOLLIP). К препаратам с доказанной эффективностью при лечении ИЛФ относятся только два препарата: нинтеданиб и пирфенидон [13]. Все перечислен-

Таблица 2

Сопоставление руководств ATS/ERS по лечению ИЛФ [30]

Лекарственные средства	Руководство 2015 г.	Руководство 2011 г.
Антикоагулянты (варфарин)	Строго рекомендовано не применять	Условная рекомендация — не применять
Комбинация преднизон+азатиоприн+N-ацетилцистеин	Строго рекомендовано не применять	Условная рекомендация — не применять
Селективные антагонисты эндотелиновых рецепторов (амбризетан)	Строго рекомендовано не применять	Не рассматривались
Иматиниб — ингибитор тирозин киназы с одной мишенью	Строго рекомендовано не применять	Не рассматривались
Нинтеданиб — ингибитор тирозин киназы с многими мишенями	Условная рекомендация применять	Не рассматривались
Пирфенидон	Условная рекомендация применять	Условная рекомендация — не применять
Антагонисты рецепторов к эндотелину типов А и В (мацитентан, бозентан)	Условная рекомендация не применять	Строго рекомендовано не применять
Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил)	Условная рекомендация не применять	Не рассматривались

ные препараты применяются в России, а пирфенидон будет зарегистрирован в ближайшее время.

Недавно канадские исследователи опубликовали метаанализ 19 рандомизированных интервенционных клинических исследований, в которые были включены 5 694 пациента и 10 различных типов лечения. Среди них только три препарата (нинтеданиб, пирфенидон, силденафил) имели наибольшую вероятность влияния на снижение летальности от ИЛФ. По частоте нежелательных реакций силденафил, пирфенидон и нинтеданиб заняли в рейтинге второе, четвертое и седьмое место из 10 соответственно. Авторы отметили необходимость прямого сравнения этих трех препаратов по влиянию на летальные исходы [24]. Интрига в поиске средств лечения ИЛФ продолжается. В одной из первых публикаций 2017 г. обсуждается один из механизмов влияния на легочный фиброз посредством влияния на экспрессию кавеолина-1 (Cav-1) при ИЛФ (кавеолины — это группа мембранных белков рецепторнезависимого эндоцитоза). На модели фиброза легких у крыс было показано, что пирфенидон, преднизолон и N-ацетилцистеин способны тормозить развитие легочного фиброза. Механизм этого торможения может быть связан с повышением экспрессии каолина-1 и уменьшением фактора некроза опухоли альфа, фактора роста опухоли бета-1, фактора роста, опосредованного тромбоцитами [25].

Заключение. В настоящее время достигнуто новое понимание идиопатического легочного фиброза, установлены новые механизмы патогенеза, связанные в большей степени с повторяющимся повреждением и аномальной репарацией, чем с воспалением. В последнее десятилетие появились клинические исследования, которые дают надежду на появление в клинической практике препаратов, замедляющих развитие фиброза в легких и снижающих летальность от этого заболевания.

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. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease / L. Troy, I. Glaspole, N. Goh [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2014. — Vol. 43(5). — P.1529—1530.
2. Skolnik, K. Unclassifiable interstitial lung disease: A review / K. Skolnik, C.J. Ryerson // *Respirology.* — 2016. — Vol. 21(1). — P.51—56.
3. *Respiratory Epidemiology: monograph* // ERS. — 2014. — Vol. 65.
4. Liebow, A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology / A. Liebow // *Prog. Respir. Res.* — 1975. — Vol. 8. — P.1—32.
5. Katzenstein, A.L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification / A.L. Katzenstein // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157(4, pt. 1). — P.1301—1315.
6. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias / American Thoracic Society; European Respiratory Society: American Thoracic Society, European Respiratory Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165(2). — P.277—304.
7. Илькович, М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, И.В. Дворакоская // *Болезни органов дыхания.* — 2009. — № 1. — С.3.
8. Попова, Е.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: диагностика и лечение / Е.Н. Попова // *Врач.* — 2005. — № 5. — С.24—27.
9. Сулбаева, К.Р. Анализ госпитального течения идиопатического фиброзирующего альвеолита / К.Р. Сулбаева, Р.Ф. Хамитов, Э.З. Кудрявцева // *Вестник современной клинической медицины.* — 2009. — Т. 2, вып. 3. — С.34—36.
10. Hamman, L. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs / L. Hamman, A.R. Rich // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* — 1935. — Vol. 51. — P.154—163.
11. Илькович, М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / М.М. Илькович // *Диссеминированные процессы в легких / под ред. Н.В. Путова.* — М.: Медицина, 1984. — С.83—105.
12. Current concepts and dilemmas in idiopathic interstitial pneumonias / J.H. Ryu, T. Moua, N. Azadeh [et al.] // *F1000Res.* — 2016. — Vol. 5. — P.2661.
13. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев [и др.] // *Пульмонология.* — 2016. — Т. 26, № 4. — С.399—420.
14. Шмелев, Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / Е.И. Шмелев // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* — 2004. — № 1. — С.3—8.
15. Авдеев, С.Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния / С.Н. Авдеев // *Практическая пульмонология.* — 2016. — № 2. — С.37—46.
16. Тюрин, И.Е. Рентгенологическое исследование больных идиопатическим легочным фиброзом: метод. рекомендации для врачей рентгенологов, пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики / И.Е. Тюрин. — М.: РМАПО, РАР, ОТП, 2016. — 34 с.
17. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management / G. Raghu, H.R. Collard, J.J. Egan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183(6). — P.788—824.
18. Casan, C.P. Pruebas de función pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática: más allá de la espirometría? / P.C. Casan, C. Martínez-González, J. Ancochea // *Arch. Bronconeumol.* — 2016. — Vol. 52(9). — P.457—458.
19. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease / M.E. Kreider, J. Hansen-Flaschen, N.N. Ahmad [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2007. — Vol. 83(3). — P.1140—1144.
20. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / S. Tomassetti, A.U. Wells, U. Costabel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 193(7). — P.745—752.

21. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study / S.L. Walsh, A.U. Wells, S.R. Desai [et al.] // *Lancet Respir. Med.* — 2016. — Vol. 4(7). — P.557—565.
22. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis / H.R. Collard, B.B. Moore, K.R. Flaherty [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176(7). — P.636—643.
23. Fujimoto, H. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment and prognosis / H. Fujimoto, T. Kobayashi, A. Azuma // *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.* — 2016. — Vol. 9 (suppl. 1). — P.179—185.
24. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis / B. Rochweg, B. Neupane, Y. Zhang [et al.] // *BMC Med.* — 2016. — Vol. 14. — P.18.
25. Yu, W. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models / W. Yu, F. Guo, X. Song // *Pharm. Biol.* — 2017. — Vol. 55(1). — P.450—455.

REFERENCES

1. Troy L, Glaspole I, Goh N et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2014; 43 (5): 1529–1530.
2. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: a review. *Respirology.* 2016; 21 (1): 51–56.
3. ERS. *Respiratory Epidemiology: monograph.* 2014; 65: DOI: 10.1183/2312508X.erm6514
4. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res.* 1975; 8: 1–32.
5. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157 (4 Pt 1): 1301–1315.
6. American Thoracic Society; European Respiratory Society; American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304.
7. Il'kovich MM, Novikova LN, Dvorakovskaja IV. Idiopaticeskij fibrozirujushhij al'veolit: protivorechija v sovremennyh predstavlenijah [Idiopathic fibrosing alveolitis: contradictions in the current understanding]. *Bolezni organov dyhanija [Diseases of the respiratory system].* 2009; 1: 3.
8. Popova EN. Idiopaticeskij fibrozirujushhij al'veolit: diagnostika i lechenie [Idiopathic fibrosing alveolitis: diagnosis and treatment]. *Vrach [Doctor].* 2005; 5: 24–27.
9. Sulbaeva KR, Hamitov RF, Kudrjavceva JeZ. Analiz gospital'nogo techenija idiopaticeskogo fibrozirujushhego al'veolita [Analysis of hospital flow of idiopathic fibrosing alveolitis]. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoj Mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine].* 2009; 2 (3): 34–36.
10. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1935; 51: 154–163.
11. Il'kovich M.M. Idiopaticeskij fibrozirujushhij al'veolit — v knige: Disseminirovannye processy v ljogkih, pod redakciey NV Putova [Idiopathic fibrosing alveolitis — the book: Disseminated processes in the lungs, ed NV Putova. Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 1984: 83–105.
12. Ryu JH, Moua T, Azadeh N, Baqir M, Yi ES. Current concepts and dilemmas in idiopathic interstitial pneumonias. *F1000Res.* 2016; 5: 2661.
13. Chuchalin AG, Avdeev SN, Avdeev SN, Belevskij AS, Demura SA, Il'kovich MM, Kogan EA, Samsonova MV, Speranskaja AA, Tjurin IE, Chernjaev AL, Chernjak BA, Chernjak AV, Shmeljov EI. Diagnostika i lechenie idiopaticeskogo ljogochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendacii [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal clinical guidelines]. *Pul'monologija [Pulmonology].* 2016; 26 (4): 399–420.
14. Shmeljov EI. Idiopaticeskij fibrozirujushhij al'veolit [Idiopathic fibrosing alveolitis]. *Atmosfera; Pul'monologija i allergologija [Atmosphere: pulmonology and allergology].* 2004; 1: 3–8.
15. Avdeev SN. Razlichnye varianty techenija idiopaticeskogo ljogochnogo fibroza: fenotipy i komorbidnye sostojanija [Different variants of idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbid conditions]. *Prakticheskaja pul'monologija [Practical pulmonology].* 2016; 2: 37–46.
16. Tjurin IE. Rentgenologicheskoe issledovanie bol'nyh idiopaticeskim ljogochnym fibrozom. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej rentgenologov, pul'monologov, terapevtov, vrachej obshhej praktiki [X-rays of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Guidelines for radiologists, pulmonologists, internists, general practitioners]. Moskva [Moscow]: RMAPO. 2016; 32 p.
17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824.
18. Casan Clarà P, Martínez González C, Ancochea J. Pruebas de función pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática: más allá de la espirometría? *Arch Bronconeumol.* 2016; 52 (9): 457–458.
19. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (3): 1140–1144.
20. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193 (7): 745–752.
21. Walsh SL, Wells AU, Desai SR et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (7): 557–565.
22. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643.
23. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment and prognosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2016; 9 (Suppl 1): 179–185.
24. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, Brozek J, Beyene J, Schünemann H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2016; 14: 18.
25. Yu W, Guo F, Song X. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models. *Pharm Biol.* 2017; 55 (1): 450–455.

АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ P2Y-РЕЦЕПТОРОВ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

КАЛИНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, преподаватель специальных фармацевтических дисциплин Медико-фармацевтического колледжа ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-950-318-23-23, e-mail: os_kalinina@bk.ru

ЗИГАНШИН АЙРАТ УСМАНОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-297-88-64, e-mail: auziganshin@gmail.com

Реферат. Цель исследования — анализ последних публикаций, посвященных лекарственным средствам — агонистам и антагонистам P2Y-рецепторов, применяемым в клинической практике. **Материал и методы.** Реферативный и аналитический методы исследования российской и зарубежной литературы. **Результаты и их обсуждение.** P2-рецепторы широко представлены в различных тканях и участвуют во многих физиологических и патологических процессах. Синтезировано и исследовано значительное количество веществ, являющихся потенциальными агонистами, или антагонистами P2-рецепторов. В настоящий момент некоторые из них внедрены в клиническую практику и активно используются, что является несомненным достижением фармакологии в данной области. В статье представлена характеристика используемых лекарственных средств, влияющих на P2Y-рецепторы, их достоинства и недостатки. **Выводы.** В настоящее время антагонисты P2Y₁₂-рецепторов являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных препаратов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Активно ведутся разработки и исследования новых соединений, потенциальных агонистов и антагонистов P2-рецепторов, и высока вероятность появления и внедрения в клиническую практику новых препаратов.

Ключевые слова: P2Y-рецепторы, антагонисты, агонисты, антиагреганты.

Для ссылки: Калинина, О.С. Агонисты и антагонисты P2Y-рецепторов в современной клинической практике / О.С. Калинина, А.У. Зиганшин // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.22—28. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).22-28.

P2Y-RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS IN MODERN CLINICAL PRACTICE

KALININA OLGA S., special pharmaceutical discipline teacher of Medical and Pharmaceutical College of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-950-318-23-23, e-mail: os_kalinina@bk.ru

ZIGANSHIN AYRAT U., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-987-297-88-64, e-mail: auziganshin@gmail.com

Abstract. Aim. To analyze the recent publications on the medications, which are P2Y-receptor agonists and antagonists in modern clinical practice. **Material and methods.** Current article is an analytical review of Russian and foreign literature. **Results and discussion.** P2 receptors are widely spread in different tissues and participate in a variety of physiological and pathological processes. A number of substances which are potential P2 receptor agonists or antagonists are synthesized and investigated. Some of them are introduced into clinical practice, which is an undoubted achievement of pharmacology. The article presents characteristics of the drugs affecting P2Y receptors as well as their advantages and disadvantages. **Conclusion.** Currently P2Y₁₂-receptor antagonists are widely used in treatment of cardiovascular diseases. Research and development of new compounds, potential P2 receptors agonists and antagonists is being carried out. There is a high probability of occurrence and introduction of new drugs into clinical practice.

Key words: P2Y-receptor, antagonists, agonists, antiplatelet agents.

For reference: Kalinina OS, Ziganshin AU. P2Y-receptor agonists and antagonists in modern clinical practice. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 22—28. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).22-28.

Сердечно-сосудистая патология по-прежнему является одной из главных причин смертности населения. Ключевым звеном патогенеза ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда является атеросклеротическое повреждение эндотелия сосудов, при котором происходит активация агрегации тромбоцитов, что приводит к частичной или полной окклюзии [1, 2].

Современная антиагрегационная терапия является высокоэффективной для предотвращения атеротромботических осложнений. Тем не менее у значительного числа пациентов осложнения все еще наблюдаются, что связано с фармакоки-

нетическими особенностями, взаимодействием лекарственных препаратов, генетическим фоном и повышенным тромбообразованием. Перечисленные обстоятельства заставляют исследователей прикладывать значительные усилия для исследования и разработки новых препаратов с улучшенными профилактическими свойствами без повышенного риска кровотечения. В настоящее время для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний одобрены три класса антиагрегационных препаратов: ингибиторы циклооксигеназы-1 — ацетилсалициловая кислота, антагонисты P2Y₁₂-рецепторов — клопидогрел, празугрел, тикагрелор и др.; ингибиторы гликопротеина IIb/

IIIa — абциксимаб, эптифибатид и тирофибан [3, 4]. За последние годы наблюдается значительный прогресс в фармакологии антиагрегантных средств, в частности антагонистов P2Y₁₂-рецепторов, широко применяемых в клинической практике [5].

P2Y₁₂-рецепторы играют важнейшую роль в активации тромбоцитов, включая агрегацию, высвобождение факторов коагуляции, экспрессию молекул адгезии, конформационные изменения мембраны тромбоцитов, преобразование их формы и т.д. Ингибирование P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов обеспечивает подавление перечисленных эффектов [6]. Аденозин-5'-дифосфат непосредственно участвует в процессе тромбоза и способствует микро- и макроагрегации. Антагонизм в отношении P2Y₁₂-рецепторов выражается в подавлении АДФ-индуцированной агрегации при связывании с мембраной тромбоцитов [7].

Тиенопиридины повышают пластичность эритроцитов и способствуют улучшению реологических свойств крови, тормозят активацию тромбоцитов, вызванную тромбином, адреналином, серотонином, коллагеном. Тиенопиридины, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, влияют как на агрегацию, так и на адгезию тромбоцитов и не влияют на метаболизм арахидоновой кислоты, соответственно, не влияют на синтез простаглицина [8]. Препараты тиклопидин, клопидогрел и празугрел являются пролекарствами, относятся к необратимым ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов и тормозят агрегацию тромбоцитов на протяжении всего периода их жизни.

Наиболее известным и широко применяемым при различных клинических ситуациях является препарат *клопидогрел*, эффективность и безопасность которого подтверждена многими клиническими исследованиями [9, 10, 11]. Препарат имеет два пути метаболизма: первый осуществляется с помощью ферментов эстераз и приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты; второй путь осуществляется с помощью изоферментов цитохрома P450. Первоначально образуется промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрел, затем активный метаболит — клопидогрел, быстро и необратимо связывающийся с рецепторами тромбоцитов, блокируя таким образом агрегацию. Клиническими областями применения препарата являются: профилактика атеротромботических нарушений у больных, перенесших инфаркт миокарда и ишемический инсульт; у больных с заболеваниями периферических артерий и атеротромбозом магистральных сосудов; острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST в комбинации с ацетилсалициловой кислотой; состояния после стентирования и баллонной дилатации. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут может применяться в течение длительного времени в качестве монотерапии у больных с ишемической болезнью сердца [12]. В случае острого коронарного синдрома обычно применяется нагрузочная доза клопидогреля 300 мг, в последующем назначается стандартная поддерживающая дозировка — 75 мг/сут. Назначение двойной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом при остром

коронарном синдроме основано на данных нескольких исследований, указывающих на очевидные преимущества такого лечения для предотвращения атеротромботических осложнений, в частности, по результатам крупного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [13].

По сравнению с тиклопидином начало действия клопидогрела более быстрое — при приеме дозы 300 мг ингибирование агрегации начинается уже через 2 ч и достигает максимума через двое суток [14]. Кроме того, тиклопидин вызывает множество серьезных побочных эффектов, в частности, приводит к развитию тромбоцитопении, нейтропении и гиперхолестеринемии, и его эффект развивается намного медленнее — на 5-й день после начала приема [15]. По этим причинам в настоящее время препарат не имеет широкого клинического применения. Однако и клопидогрел не лишен недостатков. В частности, имеются данные о наличии резистентности у 20—45% пациентов, в зависимости от категории больных и метода лечения. Наличие резистентности чаще встречается у пациентов, страдающих ожирением и гиперлептеинемией [16]. Преодолеть устойчивость к препарату можно при использовании более высоких доз — от 150 мг/сут [17]. Существует мнение, что причиной резистентности является низкая приверженность к лечению [18]. Также следует отметить, что на эффективность лечения влияет прием сопутствующих препаратов и курение. Важно помнить, что тесты, оценивающие функцию тромбоцитов, например, турбодиметрическая и импедансная агрегометрия, следует применять только в научных целях, так как они не обладают достаточной стандартизованностью и по этой причине не являются официально рекомендованным подходом к выявлению резистентности к препарату [19]. Риск возникновения кровотечений увеличивается при длительном применении клопидогрела в сочетании с антикоагулянтами непрямого действия [20]. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что прием препарата следует прекращать заблаговременно до проведения назначенного оперативного вмешательства, чтобы снизить вероятность развития кровотечения [21].

Получено новое соединение тиенопиридинового ряда — *викагрел*, и, по данным последних исследований, он имеет серьезные перспективы как более мощный и более безопасный антиагрегантный агент, который может иметь следующие преимущества по сравнению с клопидогрелом: быстрое преобразование эстеразами вместо цитохрома P450 (CYPs), что позволит преодолеть устойчивость, меньшая дозозависимая токсичность, что связано с намного более низкой терапевтической дозой, и более быстрое начало действия [22, 23].

Представителем третьего поколения тиенопиридинов является препарат *празугрел*, существенным преимуществом которого является более быстрая метаболическая активация — процесс угнетения агрегации тромбоцитов начинается уже через 30 мин после приема [24]. Образование активного

метаболита в печени также происходит под действием изоферментов системы цитохрома P450 в несколько этапов. Не исключена индивидуальная вариабельность эффекта препарата. Празугрел оказывает более быстрый и мощный ингибирующий эффект, чем стандартные дозы клопидогрела [25]. По данным недавно проведенных исследований, установлено, что празугрел обладает большей эффективностью по сравнению с клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [26, 27, 28, 29]. Исследование TRITON-TIMI, проведенное у больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST и с запланированным ЧКВ, показало, что терапия празугрелом ассоциировалась с достоверно меньшим числом сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелом, однако риск возникновения серьезных кровотечений был выше [30]. Кроме того, реактивность тромбоцитов после применения препарата не зависела от массы тела пациента, что характерно для клопидогрела [31].

Препарат противопоказан пациентам с инсультом в анамнезе, не рекомендован при весе менее 60 кг и в возрастной группе старше 75 лет, где исключение составляют пациенты, страдающие сахарным диабетом. Нагрузочная доза празугрела составляет 60 мг. Поддерживающая доза в 10 мг может назначаться больным, перенесшим ОКС, на период до 1 года в комбинации с ацетилсалициловой кислотой [32].

Одно из последних исследований ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов проводилось в Китае. Целью исследования было изучение влияния ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов на реактивность тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, а также предоставление клинических данных о пероральных ингибиторах P2Y₁₂-рецепторов у китайских пациентов. Степень ингибирования тромбоцитарной реактивности существенно отличалась у пациентов, получавших клопидогрел, празугрел и тикагрелор. Процент ингибирования, проанализированный с помощью системы VerifyNow, составил (28,2±23,5)%, (61,4±26,7)% и (81,3±19,8)% соответственно ($p<0,05$). Агрегация тромбоцитов значительно снизилась у пациентов, перешедших с клопидогрела на празугрел или тикагрелор ($p<0,05$) [33].

Все возрастающее число клинических и лабораторных данных указывает на то, что воспаление играет решающую роль в развитии атеросклероза. Проведено рандомизированное двойное слепое исследование, посвященное сравнению влияния клопидогрела и празугрела на высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты были распределены следующим образом: 80 пациентов в первой группе получали клопидогрел (Плавикс®; нагрузочная и поддерживающая доза 300 и 75 мг в день соответственно) и 40 пациентов во второй группе получали празугрел (Effient®;

нагрузочная и поддерживающая доза 60 и 10 мг, соответственно) в течение 12 нед. По результатам исследования выявлено, что празугрел превосходит клопидогрел в снижении уровня С-реактивного белка у данной группы пациентов [34].

Элиногрел является обратимым ингибитором агрегации тромбоцитов и предназначен как для перорального, так и для внутривенного введения, а также имеет продолжительность действия 24 ч, что является его несомненным преимуществом. Препарат прошел II фазу клинических исследований INNOVATE-PCI, но на данный момент исследования приостановлены [35].

Класс циклопентилтриазолопиридинов представлен препаратами *тикагрелор* и *кангрелор*. Они не требуют метаболической активации, их действие обратимо. Действие кангрелора быстрое, но непродолжительное, что имеет важное значение в экстренных ситуациях. По сравнению с абциксимабом препарат существенно реже вызывает тромбоцитопению. Однако дальнейшие исследования препарата приостановлены, что, по всей видимости, связано с влиянием на рецепторику тромбоцитов [36].

Тикагрелор назначается 2 раза в сут, что связано с относительно коротким периодом полувыведения (12 ч). По сравнению с клопидогрелом, тикагрелор обладает более быстрым началом действия, а также более выражено ингибирует агрегацию тромбоцитов. По данным крупного исследования PLATO (Platelet Inhibition And Patient Outcomes), в котором сравнивались эффективность и безопасность применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКС, выявлено, что тикагрелор эффективнее клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом и не увеличивает риск кровотечения, так как восстановление функции тромбоцитов происходит быстрее. В группе пациентов, получавших тикагрелор, отмечалось достоверное снижение частоты развития сердечно-сосудистой смерти с 5,1 до 4%, инфаркта миокарда — с 6,9 до 5,8%. В то же время общее число перенесенных инсультов было примерно одинаковым в обеих подгруппах [37, 38]. При назначении нагрузочной дозы клопидогрела в 600 мг требуется до 4 ч для достижения ингибирования агрегации тромбоцитов вдвое. При приеме тикагрелора в дозе 180 мг аналогичный эффект достигается через полчаса. Использование тикагрелора совместно с аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство, значительно выше среднего ингибирует тромбоцитарную активность, отличается более высокой чувствительностью и низким сопротивлением по сравнению с применением клопидогрела или празугрела [39]. Следует помнить о том, что тикагрелор метаболизируется посредством фермента CYP3A4, что необходимо учитывать при совместном назначении ингибиторов этого фермента [40]. Препарат имеет ряд других эффектов, связанных со стимуляцией аденозиновых рецепторов, в частности повышение уровня мочевой кислоты и креатинина в крови, одышку и некоторые другие.

Продолжительность терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у больных, перенесших острый коронарный синдром, составляет один год. В случае планового оперативного вмешательства тикагрелор и клопидогрел отменяются за 5 сут, празугрел — за 7 сут. Двойная антитромбоцитарная терапия проводится обязательно на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75—100 мг/сут [41].

Достаточно распространенными осложнениями во время лечения антиагрегантами являются язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения, в связи с чем часто назначают ингибиторы протонной помпы. По данным проведенных исследований выявлено, что данная группа препаратов в меньшей степени оказывает влияние на эффективность тикагрелора и празугрела [42]. Пациентам, принимающим клопидогрел, рекомендуется избегать приема омега-3 жирных кислот, так как сравнительные исследования показали, что эти препараты в большей степени влияют на CYP2C19-опосредованный метаболизм клопидогрела, и даже 12-часовой интервал между приемом препаратов не позволяет избежать лекарственного взаимодействия [43].

Кроме антагонистов, воздействующих на P2Y₁₂-рецепторы, заслуживают внимания новые соединения, влияющие на P2Y₁-рецепторы. Функции P2Y₁- и P2Y₁₂-рецепторов взаимосвязаны при осуществлении реакции тромбоцитов на АДФ. Среди новых соединений следует упомянуть о производном индола Sbt-119. По результатам проведенных исследований данное соединение проявляет антитромботическое действие, не уступающее клопидогрелу, и антиагрегантное действие, по некоторым показателям превосходящее тиклопидин и клопидогрел [44].

Диквафосол является агонистом P2Y₂-рецепторов, способствующим выработке внутриглазной жидкости и муцина. В настоящее время диквафосол одобрен для применения в Японии при лечении синдрома сухого глаза. Эффект 3% раствора препарата сохраняется длительно. В целом препарат хорошо переносится, практически не вызывает побочных эффектов [45]. Кроме того, по результатам недавних исследований установлено, что диквафосол также способствует устранению сухости глаза после оперативного лечения катаракты, может успешно применяться в комплексной терапии глаукомы [46, 47]. В недавних исследованиях оценивалась эффективность диквафосола по сравнению с циклоспорином А у пациентов, перенесших хирургическое лечение катаракты и страдающих синдромом сухого глаза. Установлено, что диквафосол проявляет большую эффективность в отношении увеличения секреции слезной жидкости [48]. Также известно, что применение 0,1% раствора гиалуроновой кислоты совместно с диквафосолом увеличивает эффективность последнего [49].

Денуфозол является селективным агонистом P2Y₂-рецепторов и относится к классу регуляторов ионных каналов, нормализуя гидратацию поверхности дыхательных путей. Результаты исследования TIGER-1 свидетельствуют о том, что использование данного соединения улучшает показатели функции

легких. Тем не менее последние данные свидетельствуют о том, что денуфозол не обладает высокой эффективностью: группа пациентов, получавших в течение 48 нед денуфозол в дозе 60 мг, достоверно не отличалась от группы, получавшей плацебо, ни по одному показателю [50].

Таким образом, средства, обладающие антагонизмом в отношении P2Y-рецепторов, безусловно, имеют шансы на дальнейшую перспективу. Появление в клинической практике современных антиагрегантов расширяет спектр терапевтических возможностей у больных с высоким атеротромботическим риском. Агонисты P2Y-рецепторов также достойны внимания исследователей и могут найти применение в терапии офтальмологических заболеваний.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Исследование новых нефосфорилированных производных азотсодержащих гетероциклов в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов», утвержденной ученым советом Казанского государственного медицинского университета. 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. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker [et al.] // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33 (14). — P.1787—1847.
2. Zetterberg, F. State of affairs: Design and structure-activity relationships of reversible P2Y₁₂ receptor antagonists / F. Zetterberg, P. Svensson // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2016. — Vol. 26. — P.2739—2754.
3. Dash, D. Current Status of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome / D. Dash // Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. — 2015. — Vol. 13. — P.40—49.
4. Hamm, C. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C. Hamm, J. Bassand, D. Zahger // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32. — P.2999—3054.
5. Laine, M. P2Y₁₂-ADP receptor antagonists: Days of future and past / M. Laine, F. Paganelli, L. Bonello // World J. Cardiol. — 2016. — Vol.8. — P.327—332.
6. Zhang, Y. Role of P2Y₁₂ Receptor in Thrombosis / Y. Zhang // Adv. Exp. Med. Biol. — 2016. — Vol. 906. — P.307—324.
7. Gachet, C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications / C. Gachet // Thromb. Haemost. — 2008. — Vol. 99. — P.466—472.

8. Cytochrome P450 polymorphisms and response to Clopidogrel / J. Mega, S. Close, S. Wiviott [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009.
9. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial / D.L. Bhatt, M.D. Flather, W. Hacke [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — P.1982—1988.
10. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2x2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy / S.R. Mehta, J.P. Bassand, S. Chrolavicius [et al.] // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156. — P.1080—1088.
11. CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial / T.H. Wang, D.L. Bhatt, K.A. Fox [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P.2200—2207.
12. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / P.O. Vandvic [et al.] // *Chest.* — 2012. — Vol. 141. — P.637.
13. *Sabatine, M.* CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-elevation / M. Sabatine, C. Cannon, E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P.1179—1189.
14. *Сторожаков, Т.И.* Современные аспекты применения препарата клопидогрел для лечения и профилактики атеротромбоза / Т.И. Сторожаков, О.А. Тронина // *Атмосфера. Новости кардиологии.* — 2011. — № 1. — С.29—36.
15. *Шилов, А.М.* Современные аспекты антиагрегантной терапии в профилактике тромбозов (как причины сердечно-сосудистых осложнений) в практике врача первичного звена / А.М. Шилов // *Российский медицинский журнал.* — 2011. — № 26. — С.1068—1075.
16. *Doğan, A.* Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance / A. Doğan, S. Kahraman, C. Çiftçi // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* — 2016. — Vol. 44. — P.548—553.
17. *Сулимов, В.А.* Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий / В.А. Сулимов, Е.В. Мовоз // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2012. — № 1. — С.23—30.
18. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: Role of compliance in the assessment of «re-sistance» / V. Serebruany, G. Cherala, D. Atar [et al.] // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158. — P.925—932.
19. *Баэрий, А.Э.* Препараты, блокирующие P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов: для практикующего врача? / А.Э. Баэрий // *Новости медицины и фармации.* — 2011. — № 368. — С.31—38.
20. *Hermosillo, A.* Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? / A. Hermosillo, S. Spinler // *Ann. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 42. — P.790—805.
21. Aspirin and clopidogrel: a sweeping combination in cardiology / A. Manolis, S. Tzeis, G. Andrikopoulos [et al.] // *Curr. Med. Chem. Cardiovas. Hematol. Agents.* — 2005. — Vol. 3 — P.203—219.
22. Pharmacokinetics of vicagrel, a promising analog of clopidogrel, in rats and beagle dogs / Z. Qiu, N. Li, X. Chen [et al.] // *J. Pharm. Sci.* — 2013. — Vol. 102. — P.741—749.
23. Overcoming clopidogrel resistance: discovery of vicagrel as a highly potent and orally bioavailable antiplatelet agent / J. Shan, B. Zhang, H. Sun [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2012. — Vol. 55. — P.3342—3352.
24. *Зиганшин, А.У.* Новые антиагреганты — блокаторы тромбоцитарных P₂-рецепторов / А.У. Зиганшин // *Казанский медицинский журнал.* — 2010. — № 1. — С.73—79.
25. For PLATO investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study / C.P. Cannon, R.A. Harrington, S. James [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — P.283—293.
26. *Flierl, U.* Efficacy of prasugrel administration immediately after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction / U. Flierl, F. Zauner, A. Schäfer // *Thromb. Haemost.* — 2016. — Vol. 117 (1). — P.96—102.
27. *Gunarathne, A.* Prasugrel hydrochloride for the treatment of acute coronary syndrome patients / A. Gunarathne, S. Hussain, A. Gershlick // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2016. — Vol. 14. — P.1215—1226.
28. *Ichikawa, S.* Pharmacodynamic Assessment of Platelet Reactivity After a Loading Dose of Prasugrel or Clopidogrel in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / S. Ichikawa, K. Tsukahara, K. Kimura // *Circ. J.* — 2016. — Vol. 12. — P.2520—2527.
29. *Olivier, C.* Third generation P2Y₁₂ antagonists inhibit platelet aggregation more effectively than clopidogrel in a myocardial infarction registry / C. Olivier, S. Wiviotti E. Braunwald [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 111. — P.266—272.
30. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S. Wiviotti, E. Braunwald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P.2001—2015.
31. *Olivier, C.* Platelet reactivity after administration of third generation P2Y₁₂-antagonists does not depend on body weight in contrast to clopidogrel / C. Olivier, K. Schnabel, S. Weber // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2016. — Vol. 42. — P.84—89.
32. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / G.N. Levine [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P.e44—122.
33. Impact of novel P2Y₁₂ receptor inhibitors on platelet reactivity in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention / Chong T. Tou, P. Liu, W. Wu [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2016. — Vol. 2. — P.138—143.
34. *Hajsadeghi, S.* Prasugrel Results in Higher Decrease in High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Comparing to Clopidogrel / S. Hajsadeghi, M. Chitsazan, S. Moghadami // *Clin. Med. Insights. Cardiol.* — 2016. — Vol. 10. — P.149—155.
35. *Бурякин, Т.Н.* Место обратимых ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ при остром коронарном синдроме / Т.Н. Бурякин, Д.А. Затейщиков // *Кардиология.* — 2012. — № 4. — С.45—53.
36. *Сумароков, А.Б.* Новые дезагрегантные препараты: ч. 2 / А.Б. Сумароков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2011. — № 7. — С.637—645.
37. *Нечаева, Г.И.* Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях / Г.И. Нечаева, О.В. Дрокина, Н.И. Фисун // *Лечащий врач.* — 2015. — № 3. — С.36—41.

38. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P.1045—1057.
39. Dalal, J. Oral antiplatelet therapy and platelet inhibition: An experience from a tertiary care center / J. Dalal, A. Digrajkar, A. Gandhi // *Indian. Heart J.* — 2016. — Vol. 68. — P.624—631.
40. Ahn, Y. Identification of a New Morpholine Scaffold as a P2Y₁₂ Receptor Antagonist / Y. Ahn, J. Lee, S. Kim // *Molecules.* — 2016. — Vol. 21. — Pii: E1114.
41. Hamm, C. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-elevation of the European Society of Cardiology(ESC) / C. Hamm, J. Bassand, D. Zahger // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32. — P.2999—3054.
42. Würtz, M. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs / M. Würtz, E. Grove // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2016. — Vol. 906. — P.325—350.
43. Johnson, D. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling / D. Johnson, R. Chilton, H. Liker // *Postgrad. Med.* — 2014. — Vol. 126. — P.239—245.
44. Митина, Т.М. Антиагрегантная и антитромботическая активности нового P2Y₁₂-антагониста — соединения Sbt-119 ех и in vivo / Т.М. Митина, Д.С. Яковлев, А.А. Спасов // *Вестник ВолгГМУ.* — 2011. — № 4. — С.19—21.
45. Keating, G. Diquafosol ophthalmic solution 3%: a review of its use in dry eye / G. Keating // *Drugs.* — 2015. — Vol. 75 (8). — P.911—922.
46. Baek, J. The Effect of Topical Diquafosol Tetrasodium 3% on Dry Eye After Cataract Surgery / J. Baek, S. Doh, S. Chung // *Curr. Eye Res.* — 2016. — Vol. 41 (10). — P.1281—1285.
47. Jin, S. Clinical evaluation of the effect of diquafosol ophthalmic solution in glaucoma patients with dry eye syndrome / S. Jin, J. Min // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 60. — P.150—155.
48. Effectiveness and Optical Quality of Topical 3,0% Diquafosol versus 0,05% Cyclosporine A in Dry Eye Patients following Cataract Surgery / Jang Hoon Lee, In Seok Song, Sam Young Yoon [et al.] // *J. Ophthalmol.* — 2016. — Article ID 8150757. — 7 p.
49. Hwang, H. Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops / H. Hwang, Y. Sung, E. Kim // *Cornea.* — 2014. — Vol. 33. — P.935—941.
50. Ratjen, F. Long term effects of denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis / F. Ratjen, T. Durham, R. Moss // *J. Cyst. Fibros.* — 2012. — Vol. 11. — P.539—549.
3. Dash D. Current Status of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry.* 2015; 13: 40-49.
4. Hamm C., Bassand J, Zahger D. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-elevation of the European Society of Cardiology(ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32: 2999-3054.
5. Laine M, Paganelli F, Bonello L. P2Y₁₂-ADP receptor antagonists: Days of future and past. *World J Cardiol.* 2016; 8: 327–332.
6. Zhang Y, Zhang S, Ding Z. Role of P2Y₁₂ Receptor in Thrombosis. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 906: 307-324.
7. Gachet C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 466-472.
8. Mega J, Close S, Wiviott S et al. Cytochrome P–450 polymorphisms and response to Clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0809171. Available at: <http://www.nejm.org>.
9. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1982–1988.
10. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Design and rationale of CURRENT–OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non–ST–elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J.* 2008; 156: 1080–1088.
11. Wang TH, Bhatt DL, Fox KA et al. CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual–antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2200–2207.
12. Vandvic PO, Linkoff AM, Spenser FA et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: e637S.
13. Sabatine M, Cannon C, Braunwald E. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-elevation. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1179-1189.
14. Storozhakov TI, Tronina OA. Sovremennye aspekty primeneniya preparata klopidogrel dlja lechenija i profilaktiki aterotromboza [Modern aspects of clopidogrel application for atherothrombosis treatment and prevention]. *Atmosfera; Novosti kardiologii [Atmosphere; Cardiology news].* 2011; 1: 29-36.
15. Shilov AM. Sovremennye aspekty antiagregantnoj terapii v profilaktike trombozov (kak prichiny serdechno–sosudistyh oslozhnenij) v praktike vracha pervichnogo zvena [Modern aspects of antiplatelet therapy in the prevention of thrombosis (as a cause of cardiovascular complications) in the practice of primary care physicians]. *RMZh [RMJ].* 2011; 26: 1068-1075.
16. Doğan A, Kahraman S, Çiftçi C. Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016; 44: 548-553.
17. Sulimov VA, Moroz EV. Rezistentnost' k antitrombotičarnym preparatam (aspirinu, klopidogrelu) u pacientov, podvergajushhhsja jelektivnomu stentirovaniju koronarnyh arterij [Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective coronary stenting].

REFERENCES

1. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2012; 33 (14): 1787–1847.
2. Zetterberg F, Svensson P. State of affairs: Design and structure-activity relationships of reversible P2Y₁₂ receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016; 26: 2739-2754.

- Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2012; 1: 23-30.
18. Serebruany V, Cherala G, Atar D et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: Role of compliance in the assessment of «re-sistance». *Am Heart J.* 2009; 158: 925-932.
 19. Bagrij AJe. Preparaty, blokirujushhie P2Y12-receptory trombocitov: dlja praktikujushhego vracha? [Drugs inhibiting platelet P2Y12-receptor: for the practitioner?]. *Novosti mediciny i farmacii [Medicine and Pharmacy News]*. 2011; 368: 31-38.
 20. Hermosillo A, Spinler S. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother.* 2008; 42: 790-805.
 21. Manolis A, Tzeis S, Andrikopoulos G et al. Aspirin and clopidogrel: a sweeping combination in cardiology. *Curr Med Chem Cardiovas Hematol Agents.* 2005; 3: 203-219.
 22. Qiu Z, Li N, Chen X et al. Pharmacokinetics of vicagrel, a promising analog of clopidogrel, in rats and beagle dogs. *J Pharm Sci.* 2013; 102: 741-749.
 23. Shan J, Zhang B, Sun H et al. Overcoming clopidogrel resistance: discovery of vicagrel as a highly potent and orally bioavailable antiplatelet agent. *J Med Chem.* 2012; 55: 3342-3352.
 24. Ziganshin AU. Novye antiagreganty — blokatory trombocitarnyh R2-receptorov [New antiplatelet agents — P2 platelet receptors antagonists]. *Kazanskii Medicinskii Zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2010; 1: 73-79.
 25. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet.* 2010; 375: 283-293.
 26. Flierl U, Zauner F, Schäfer A. Efficacy of prasugrel administration immediately after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2016; 117 (1): 96-102.
 27. Gunarathne A, Hussain S, Gershlick A. Prasugrel hydrochloride for the treatment of acute coronary syndrome patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016; 14: 1215-1226.
 28. Ichikawa S, Tsukahara K, Kimura K. Pharmacodynamic Assessment of Platelet Reactivity After a Loading Dose of Prasugrel or Clopidogrel in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J.* 2016; 12: 2520-2527.
 29. Olivier C, Diehl P, Schnabel K. Third generation P2Y12 antagonists inhibit platelet aggregation more effectively than clopidogrel in a myocardial infarction registry. *Thromb Haemost.* 2014; 111: 266-272.
 30. Wiviotti S, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2001-2015.
 31. Olivier C, Schnabel K, Weber S. Platelet reactivity after administration of third generation P2Y₁₂-antagonists does not depend on body weight in contrast to clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42: 84-89.
 32. Levine GN, Bates ER, Ting HH et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 44-122.
 33. Chong TT, Liu P, Wu W et al. Impact of novel P2Y12 receptor inhibitors on platelet reactivity in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2016; 2: 138-143.
 34. Hajsadeghi S, Chitsazan M, Moghadami S. Prasugrel Results in Higher Decrease in High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Comparing to Clopidogrel. *Clin Med Insights Cardiol.* 2016; 10: 149-155.
 35. Burjakina TN, Zatejshnikov DA. Mesto obratimyh inhibitorov receptorov R2Y12 pri ostrom koronarnom syndrome [The place of P2Y12 receptors reversible inhibitors in acute coronary syndrome]. *Kardiologija [Cardiology]*. 2012; 4: 45-53.
 36. Sumarokov AB. Novye dezagregantnye preparaty: Chast' 2 [New antiplatelet drugs: Part 2]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2011; 7: 637-645.
 37. Nechaeva GI, Drokina OV, Fisun NI. Sovremennaja antiagregantnaja terapija: mesto tikagrelora v klinicheskikh rekomendacijah [Current antiplatelet therapy: the place of ticagrelor clinical guidelines]. *Lechashhij vrach [The attending physician]*. 2015; 3: 36-41.
 38. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1045-1057.
 39. Dalal J, Digrajkar A, Gandhi A. Oral antiplatelet therapy and platelet inhibition: An experience from a tertiary care center. *Indian Heart J.* 2016; 68: 624-631.
 40. Ahn Y, Lee J, Kim S. Identification of a New Morpholine Scaffold as a P2Y12 Receptor Antagonist. *Molecules.* 2016; 21: 1114.
 41. Hamm C, Bassand J, Zahger D. ESC Committee for Practice Guidelines: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32: 2999-3054.
 42. Würtz M, Grove E. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 906: 325-350.
 43. Johnson D, Chilton R, Liker H. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med.* 2014; 126: 239-245.
 44. Mitina TM, Jakovlev DS, Spasov AA. Antiagregantnaja i antitromboticheskaja aktivnosti novogo R2Y12-antagonista — soedinenija Sbt-119 ex i in vivo [Antiplatelet and antithrombotic activity of the new P2Y12 antagonist, compound Sbt-119, ex and in vivo]. *Vestnik VolgSMU [VolgSMU Herald]*. 2011; 4: 19-21.
 45. Keating G. Diquafosol ophthalmic solution 3 %: a review of its use in dry eye. *Drugs.* 2015; 75 (8): 911-922.
 46. Baek J, Doh S, Chung S. The Effect of Topical Diquafosol Tetrasodium 3% on Dry Eye After Cataract Surgery. *Curr Eye Res.* 2016; 41 (10): 1281-1285.
 47. Jin S, Min J. Clinical evaluation of the effect of diquafosol ophthalmic solution in glaucoma patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 2016; 60: 150-155.
 48. Jang HL, In SS, Sam YY et al. Effectiveness and Optical Quality of Topical 3,0% Diquafosol versus 0.05% Cyclosporine A in Dry Eye Patients following Cataract Surgery. *J Ophthalmol.* 2016; doi:10.1155/2016/8150757.
 49. Hwang H, Sung Y, Kim E. Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops. *Cornea.* 2014; 33: 935-941.
 50. Ratjen F, Durham T, Moss R. Long term effects of denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012; 11: 539-549.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗОВ

ЛЯМИН АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, Самара, ул. Гагарина, 18, тел. +7-846-260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru

ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, Самара, ул. Гагарина, 18, тел. +7-846-260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

ИСМАГУЛЛИН ДАНИР ДАМИРОВИЧ, студент VI курса медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, Самара, ул. Гагарина, 18, тел. +7-846-260-33-61, e-mail: danirhalitov@mail.ru

КОВАЛЕВ АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ, канд. биол. наук, биолог бактериологической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова», Россия, 443068, Самара, ул. Ново-Садовая, 154, тел. +7-927-659-06-24, e-mail: alexferreiro@yandex.ru

Реферат. Микобактериозы — группа заболеваний, характеризующаяся поражением различных органов, с преимущественной локализацией в бронхолегочной системе. Особенностью этиологии микобактериозов является крайне высокое разнообразие возбудителей, относящихся к группе нетуберкулезных микобактерий. **Цель** — анализ современных данных по диагностике микобактериозов и идентификации нетуберкулезных микобактерий. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов. Проанализированы особенности методов лабораторной диагностики микобактериозов, основанных на выделении нетуберкулезных микобактерий из биологического материала, и оценка их клинической значимости. **Результаты и их обсуждение.** На основе анализа исследований последних лет освещен современный взгляд на существующие причины роста заболеваемости микобактериозами. Представлены принципиальные особенности проведения преаналитического этапа, методик деконтаминации, микроскопического исследования клинического материала, культивирования нетуберкулезных микобактерий. Также описаны современные методы идентификации и их сравнительная характеристика. **Заключение.** В России отсутствуют утвержденные рекомендации по диагностике микобактериозов, а разнообразие нетуберкулезных микобактерий, в свою очередь, требует оптимизации алгоритмов их выделения и идентификации. Результаты, приведенные в зарубежных публикациях, демонстрируют противоречивые моменты лабораторной диагностики микобактериозов и требуют проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: микобактериозы, нетуберкулезные микобактерии, лабораторная диагностика.

Для ссылки: Лабораторная диагностика микобактериозов / А.В. Лямин, А.В. Жестков, Д.Д. Исмагуллин, А.М. Ковалев // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.29—35. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35.

LABORATORY DIAGNOSIS OF MYCOBACTERIOSIS

LYAMIN ARTEM V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University, Russia, 443079, Samara, Gagarin str., 18, tel. +7-846-260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru

ZHESTKOV ALEXANDER V., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University, Russia, 443079, Samara, Gagarin str., 18, tel. +7-846-260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

ISMATULLIN DANIR D., 6-year student of faculty of preventative medicine of Samara State Medical University, Russia, 443079, Samara, Gagarin str., 18, tel. +7-846-260-33-61, e-mail: danirhalitov@mail.ru

KOVALYOV ALEXANDER M., C. Biol. Sci., biologist of bacteriological laboratory of N.V. Postnikov Samara Region Clinical Tuberculosis Dispensary, Russia, 443068, Samara, Novo-Sadovaya str., 154, tel. +7-927-659-06-24, e-mail: alexferreiro@yandex.ru

Abstract. Mycobacteriosis unifies a group of diseases characterized by lesions of various organs with predominant localization in bronchopulmonary system. One of the etiological features is extremely high diversity of pathogens belonging to the group of nontuberculous mycobacteria (NTMB). **Aim.** Analysis of modern data on the diagnosis of mycobacteriosis and NTM identification. **Material and methods.** Review of publications of national and foreign authors. The article analyses the peculiarities of laboratory diagnosis of mycobacteriosis based on the NTMB allocation from biological material and evaluation of their clinical significance. **Results and discussion.** Analysis of the recent studies has illuminated a modern view on the underlying causes of the rise in mycobacteriosis incidence. The basic features of pre-analytical phase, methods of decontamination, microscopic examination as well as clinical material cultivation are presented. Current identification methods and their comparative characteristics are described. **Conclusion.** There are no approved guidelines for the diagnosis of mycobacteriosis in Russia. Variety of NTMB, in its turn, requires optimization of the algorithms for their isolation and identification. The results from foreign publications show contradictory aspects of laboratory diagnosis of mycobacteriosis and require further research in this direction.

Key words: mycobacteriosis, nontuberculous mycobacteria, laboratory diagnosis.

For reference: Lyamin AV, Zhestkov AV, Ismatullin DD, Kovalyov AM. Laboratory diagnosis of mycobacteriosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 29—35. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35.

Термин «нетуберкулезные микобактерии» (НТМБ) объединяет в себе сапрофитные и потенциально патогенные микобактерии и наиболее точно характеризует разнообразную группу микроорганизмов, которую необходимо отделять от микобактерий туберкулезного комплекса. НТМБ — группа грамположительных кислотоустойчивых неспорообразующих бактерий, представителей рода *Mycobacterium*, постоянно обитающих в окружающей среде, в настоящее время насчитывается более 200 видов, из которых около 50 являются этиологическими факторами заболеваний различной локализации — микобактериозов [1].

За последнее десятилетие наблюдается заметный рост заболеваемости микобактериозами, который обусловлен, в первую очередь, увеличением доли иммунокомпрометированных пациентов и наличием у них различных коморбидных состояний, которые могут являться факторами риска при инфицировании НТМБ. Также это связано со значительным усовершенствованием методов идентификации НТМБ и активным внедрением их в практику.

Первое упоминание об атипичных микобактериях, впоследствии названных нетуберкулезными, было примерно в 30-е гг. XX в. [2]. В связи с трудностями выделения и идентификации данной группы микроорганизмов, отсутствием данных об их клиническом значении, а самое главное, ростом заболеваемости туберкулезом, интерес к данной группе микроорганизмов среди микробиологов был значительно ограничен. Однако с накоплением достаточного количества данных о патогенетическом действии НТМБ в последние десятилетия проблема диагностики микобактериозов вновь начала приобретать серьезную актуальность. Главным образом это связано с резким подъемом заболеваемости ВИЧ-инфекцией (ВИЧ — вирус иммунодефицита человека), что впоследствии привело к увеличению показателя смертности от генерализованных форм инфекций, вызываемых НТМБ [3]. Также увеличение частоты заболеваемости микобактериозами можно связать с иммуносупрессиями другого характера — системной глюкокортикоидной и цитостатической терапиями, которые используются при лечении тяжелых гипериммунных заболеваний, при пересадке органов для угнетения реакции отторжения трансплантата и при различных аутоиммунных заболеваниях. Важную роль играет широкое распространение вторичных и первичных иммунодефицитов неинфекционной этиологии, что было отмечено в различных исследованиях [4]. И, конечно же, важное значение в увеличении случаев диагностики микобактериозов имеет совершенствование методов диагностики. Появление высокоспецифичных и высокочувствительных методов выделения и идентификации НТМБ, а именно: культивирование в автоматизированных системах с использованием жидких питательных сред, молекулярно-генетические методы и метод высокопроизводительной жидкостной хроматографии миколовых кислот (High Performance Liquid Chromatography — HPLC), MALDI-TOF-масс-спектрометрия значительно расширили возможности лабораторной диагностики. Все это

в высокой степени позволило повысить скорость, качество и эффективность диагностики микобактериозов [4, 5].

Определенную сложность в диагностике микобактериозов носит неоднородность группы НТМБ. В РФ общепринятой считается классификация, основанная на разделении микобактерий на группы по скорости роста на питательных средах и пигментообразованию. Необходимо отметить, что в публикациях отечественных авторов наибольшее внимание уделено медленнорастущим НТМБ, которые были идентифицированы молекулярно-генетическими методами [6, 7]. Данная особенность может быть связана со спецификой работы противотуберкулезной службы в РФ. Быстрорастущие НТМБ, со скоростью роста на плотных и жидких средах менее 3 сут, могут быть расценены как контаминирующая микрофлора.

Кроме разделения НТМБ по вышеуказанным признакам, среди них выделяют группы, объединенные по филогенетическим свойствам. Наиболее четко были описаны в литературе 3 комплекса НТМБ: *M.avium complex* (*M.avium*, *M.intracellulare*, *M.scrofulaceum*); *M.fortuitum complex* (*M.fortuitum*, *M.chelonae*); *M.terrae complex* (*M.terrae*, *M.triviale*, *M.nonchromogenicum*). Однако за последние годы появились данные о выделении 5 комплексов: к комплексам *M.avium*, *M.terrae*, *M.fortuitum* были добавлены *M.mucogenicum-phocaicum complex*, *M.intracellulare-chimaera complex*. С одной стороны, разделение на комплексы упрощает терапию микобактериозов, выделенных в одну группу, с другой — ставит новые задачи перед лабораторной службой в отношении диагностики представителей новых комплексов НТМБ, имеющих потенциальное клиническое значение [8, 9, 10].

Особенности преаналитического этапа. Для диагностики туберкулеза Всемирной организацией здравоохранения был принят алгоритм, который включает в себя трехкратное исследование образцов мокроты, собранных в течение 24 ч. Эта кратность обусловлена результатами систематических обзоров, в которых были приведены данные о том, что при увеличении количества исследований вероятность выделения микобактерий возрастает всего на 2% [11].

Однако данный подход нельзя однозначно использовать в отношении диагностики микобактериозов. Следует учитывать возможную транзитную колонизацию слизистых оболочек верхних дыхательных путей НТМБ из окружающей среды, в связи с чем выделение микроорганизмов данной группы из мокроты не всегда является критерием для постановки диагноза. По этой причине Американским торакальным обществом было установлено, что для постановки диагноза «микобактериоз» необходимо получение 3 утренних образцов, собранных в разные дни с интервалом примерно в неделю. Это обеспечивает снижение риска контаминацией клинического материала НТМБ из окружающей среды [11]. Основной причиной для обоснования такого подхода в диагностике микобактериозов являются результаты исследования, проведенного в Японии,

в котором были получены данные о диагностической значимости выделения НТМБ одного вида не менее чем в двух образцах мокроты. В случае использования в качестве исследуемого материала бронхоальвеолярного лаважа для верификации диагноза достаточно однократного выделения микобактерий [12, 13].

Деконтаминация. К стандартным методам разжижения и деконтаминации мокроты, которые рекомендованы в приказе МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» № 109 можно отнести:

- обработку материала 10% раствором трехзамещенного фосфорнокислого натрия;
- обработку 3% серной кислотой;
- обработку 4% раствором едкого натра.

Трехзамещенный фосфорнокислый натрий (Na_3PO_4) хорошо подавляет сопутствующую флору и в течение 2—3 дней хранения материала при температуре $+4^\circ\text{C}$, не повреждает туберкулезные микобактерии и мало влияет на их способность к росту на питательных средах. Однако остается открытым вопрос о его влиянии на быстрорастущие НТМБ, которые могут иметь отличия в строении клеточной стенки.

Гидроокись натрия и серная кислота очень токсичны по отношению как к контаминирующим клинический материал микроорганизмам, так и к микобактериям. Поэтому при использовании данных методов необходимо строгое соблюдение указанного времени обработки. Оба эти метода также недостаточно изучены в отношении подавления ростовых свойств НТМБ; в литературе отсутствуют четкие критерии по концентрации и времени экспозиции в отношении различных групп микобактерий.

Так как приведенные выше методы имеют ряд недостатков, в нормативных документах приведены альтернативные методы деконтаминации, к которым можно отнести метод с использованием N-ацетил-L-цистеина (NALC) и гидроокиси натрия (NaOH) и метод с использованием 5% щавелевой кислоты или 4% серной кислоты.

Препарат NALC, который используется в качестве муколитического раствора, быстро разжижает мокроту и позволяет значительно снизить концентрацию деконтаминирующего вещества (NaOH) до 1%. Несмотря на то что метод более трудоемкий и дорогостоящий, он минимизирует негативное влияние этапа деконтаминации на витальные свойства микобактерий.

В случае высокой обсемененности клинического материала загрязняющей флорой, например у пациентов с муковисцидозом, деконтаминацию лучше проводить более агрессивными методами с использованием щавелевой или серной кислоты. Особенно эффективен данный метод в случае загрязнения мокроты неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами и энтеробактериями.

Проблема качественной деконтаминации частично обуславливает низкую чувствительность культурального метода исследования на микобактерии, которая составляет порядка 80—90% [14, 15, 16]. Преаналитические ошибки, обуславливаю-

щие изменение жизнеспособности микобактерий в полученном клиническом материале, связанные с условиями хранения и проведения подготовки проб, могут составлять от 50 до 68% от всех ошибок в диагностике туберкулеза [17]. К сожалению, данные о влиянии этих факторов в отношении диагностики микобактериозов в литературе не представлены.

Помимо деконтаминации на качество выделения микобактерий из клинического материала значительное влияние оказывают условия хранения собранных образцов. Это обусловлено тем, что контаминирующая образцы микрофлора может значительно увеличить свою биомассу, что, безусловно, будет оказывать влияние на получение конечного результата. Наиболее приемлемым условием в отношении туберкулезных микобактерий является доставка их в лабораторию в кратчайшие сроки, в случае отсутствия такой возможности допускается охлаждение пробы в холодильнике при температуре плюс $5\text{—}10^\circ\text{C}$. Целью создания данных условий является снижение вероятности размножения контаминирующей микрофлоры в образцах мокроты. Однако хранение мокроты без консерванта при таких условиях не исключает возможность размножения в образцах психрофильной условно-патогенной микрофлоры.

При проведении подготовки проб для выделения НТМБ следует учитывать, что использование деконтаминантов при любых условиях косвенно или напрямую влияет на ростовые свойства микобактерий. Так, все применяемые деконтаминанты могут уничтожить и часть популяции микобактерий. В результате обработки некоторыми из них может погибнуть до 90% микобактерий [18, 19]. Кроме того, следует помнить, что микобактерии, выделяющиеся из дыхательных путей, окружены большим количеством слизи, затрудняющей их концентрирование. В связи с этим необходимо разрабатывать новые щадящие методы обработки, позволяющие, с одной стороны, подавить быстрорастущие условно-патогенные микроорганизмы, а с другой — максимально сохранить жизнеспособность присутствующих в материале микобактерий [16].

Микроскопическое исследование. Известно, что клеточная стенка микобактерий имеет схожие признаки, свойственные грамположительным микроорганизмам, однако в отличие от них содержит значительно большее количество липидов. Данный факт существенно влияет на восприятие основных красителей, которые применяются при микроскопическом исследовании нативного и обработанного материала, а также чистых культур. Практически у всех микобактерий отсутствует чувствительность к анилиновым красителям, что само собой создает дополнительные трудности в диагностике микобактериозов. Применение специальных методов окраски по методу Циля — Нельсена и восприимчивость к флюорохромным красителям (аурамин и родамин) дает возможность выявить микобактерии в клиническом материале, но, к сожалению, не позволяет провести дифференциальную диагностику НТМБ с микобактериями туберкулезного комплекса [4, 14].

При микроскопическом исследовании мокроты необходимо учитывать возможность ее контаминации микрофлорой со слизистых оболочек ротоглотки. При интерпретации результатов стоит учитывать, что некоторые НТМБ могут входить в состав транзитной микрофлоры нестерильных локусов. Также при пробоподготовке, особенно при взятии промывных вод бронхов (желудка), крайне необходимо соблюдать правила асептики для предупреждения попадания НТМБ, обитающих в окружающей среде и, в первую очередь, в неочищенной воде, чтобы исключить ложноположительные результаты бактериоскопии [8].

Культуральный метод. Культивирование микобактерий на питательных средах является наиболее широко используемым методом для диагностики микобактериозов. В целях обеспечения максимальной чувствительности данного метода важное значение имеет тип используемой питательной среды, а также использование добавок и поддержание оптимальной температуры инкубации [4].

Однако культивирование НТМБ существенно отличается от культивирования микобактерий туберкулезного комплекса. В первую очередь, это связано с высокой неоднородностью данной группы микроорганизмов. Общепринятой методикой выделения микобактерий из клинического материала считается культивирование на плотных (Финн-II, Левенштейна — Йенсена) и жидких (Миддлбрук) средах [5, 8]. В последнее время в медицинских лабораториях получили распространение автоматические и полуавтоматические системы культивирования, основанные на работе с жидкими питательными средами. Тем не менее остается открытым вопрос о выборе наиболее оптимальной комбинации среды при выделении НТМБ из клинического материала. Так, если использовать только жидкие питательные среды, то сохраняется риск невыделения из материала таких медленно растущих НТМБ, как *M. xenopi*, что обусловлено довольно замедленным метаболизмом этого микроорганизма. С другой стороны, слишком активный рост некоторых быстрорастущих НТМБ может быть косвенно расценен как контаминация материала сапрофитной микрофлорой. По этой причине необходима визуальная оценка всех отрицательных флаконов с использованием либо прямой микроскопии, либо пересева на плотные питательные среды.

Использование только плотных питательных сред также ограничивает возможность выделения некоторых микроорганизмов из НТМБ из-за особенностей их метаболизма, а также различий в температурном оптимуме при культивировании некоторых НТМБ.

Современные методы идентификации НТМБ.

Так как при использовании только классических микробиологических методов возникает ряд нерешенных проблем, связанных с выделением и идентификацией НТМБ, достаточно часто на практике используются дополнительные методы, к которым можно отнести, в частности, молекулярно-генетические исследования.

За последнее время идентификация НТМБ, проводимая в лабораториях противотуберкулезной службы разных стран, вышла на качественно новый уровень. Прежде всего, это связано с появлением новейших высокоспецифичных и высокоточных методов диагностики, среди которых молекулярно-генетические методы сделали наибольший скачок, в особенности по сравнению с ранее используемыми в лабораторной диагностике микобактериозов биохимическими тестами и по сравнению с методом высокопроизводительной жидкостной хроматографии миколовых кислот (HPLC) [20].

Наибольшее распространение в лабораторных исследованиях, проводимых медицинскими учреждениями, получили методы линейного анализа ДНК-зондами (LIPA), предназначенными для проведения амплификации ДНК и последующей гибридизацией на нейлоновых мембранах, так называемых ДНК-стрипах с маркерными олигонуклеотидными зондами. Предложенные диагностические наборы позволяют идентифицировать часто встречающиеся и клинически значимые виды НТМБ. Данный метод позволяет исследовать культуру, выросшую как на плотной, так и жидкой питательных средах, максимальное время получения результата — от нескольких часов до 2 дней.

В более специализированных лабораториях научного профиля используется молекулярно-генетическая идентификация микобактерий по гену *16S rPHK*, который обладает высокой консервативностью: отличия в последовательности даже на 1% (и более) обычно позволяют говорить о видовом различии образцов [21, 22]. Результаты секвенирования последовательности *16S rPHK* для каждого вида вносятся в общедоступные базы данных, которые служат как для идентификации уже известных НТМБ, так и для регистрации новых видов. Помимо консервативных участков для видовой дифференциации используется анализ двух гипервариабельных последовательностей (так называемые области *A* и *B*) в гене *16S rRNA*. Как правило, достаточно анализа последовательности области *A* для определения видовой принадлежности большинства НТМБ. Область *B* анализируется в случаях описания новых видов или видов, не дифференцируемых только по области *A* и консервативных последовательностей. Например, последовательности *16S rRNA M. chelonae* и *M. abscessus* отличаются только 4 п.н., что затрудняет их дифференциацию данным методом [23]. Некоторые виды с недавней дивергенцией могут содержать весьма сходные последовательности гена *16S rPHK* (например, разница между *M. szulgai* и *M. malmoense* составляет два нуклеотида).

Помимо описанных выше методик в решении проблемы видовой дифференциации нашло применение мультилокусное секвенирование (*Multi Locus Sequence Typing, MLST*). Данный анализ заключается в секвенировании определенного набора генов. В результате каждый штамм характеризуется специфическим «аллельным профилем» или сиквенс-типом по выбранным локусам. Метод позволяет идентифицировать бактерии до подвида,

однако данный анализ довольно тяжело внедрить в рутинную лабораторную диагностику в связи с трудоемкостью и высокой стоимостью.

Широко применяются методы, связанные с анализом полиморфизма длины рестриционных фрагментов (*PRA method*) последовательности гена, кодирующего белок теплового шока 65 кДа (*Hsp65*). Размер рестриционных фрагментов, как правило, видоспецифичен (56-59). Данная методика хоть и является относительно быстрой и позволяет определять многие виды НТМБ, которые не идентифицируются фенотипическими методами, но, также как и MLST, не является актуальной в рутинной практике медицинских лабораторий.

Все вышеуказанные методы широко используются в специализированных микробиологических лабораториях. Однако стоит отметить, что при этом на идентификацию требуется большое количество времени и средств. Оптимальным решением данной проблемы является появление совершенно новой системы, которая произвела революцию в современной микробиологии. Она представлена в виде метода матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization) TOF MS (Time of Flight Mass-Spectrometry) — время пролетной масс-спектрометрии. Данный метод основан на многократном воздействии импульсов лазера на предварительно покрытую матрицей бактериальную клетку и последующей ионизацией белков. Матрица представляет собой вещество (α -циано-4-гидроксикоричная кислота), которое способно понижать деструктивные характеристики лазерного излучения и повышать последующую ионизацию анализируемого вещества. Далее полученные ионизированные белки движутся к детектору, который находится в анализаторе. Программное обеспечение прибора оценивает время пролета частиц и преобразует эту информацию в спектр молекулярных масс (масс-спектр), представленный в виде отношения массы и заряда. Масс-спектр сравнивается со спектрами из базы данных, и на основании наличия определенных белков, их массы и количества происходит идентификация бактерий. Важным преимуществом данного метода является то, что он обеспечивает высокую производительность, специфичность, чувствительность, а также непревзойденную скорость анализа, требующего меньше одной минуты, однако и этот метод не является идеальным. Качество диагностики зависит от наличия определенных баз данных, что оказывает определенное влияние на стоимость идентификации. Также на

идентификацию могут влиять условия культивирования микроорганизмов, методы подготовки проб и ряд других факторов. Сравнительная характеристика описанных выше методов представлена в *таблице*.

Видовая идентификация играет принципиально важное значение для выбора клинической тактики, так как позволяет не только оценить возможное участие НТМБ в патологическом процессе, но и определяет выбор антимикробной химиотерапии.

Особенности определения резистентности к антимикробным препаратам. Несмотря на то что НТМБ принадлежат к роду *Mycobacterium*, многие из них имеют существенные отличия от микобактерий туберкулезного комплекса по чувствительности к антимикробным препаратам. Большинство видов НТМБ имеют природную устойчивость как к противотуберкулезным препаратам, так и к препаратам других групп.

Всего существует несколько методов определения антибиотикорезистентности у микобактерий. Большинство из них основаны на культивировании микобактерий на плотных или жидких питательных средах с добавлением антимикробных препаратов разных концентраций. Осуществляются эти методы в виде прямого и непрямого посева. При прямом методе обычно используются две питательные среды, на которые производят посев. Клинический материал, подготовленный соответствующим образом, засевают на питательные среды, содержащие и не содержащие определенные концентрации антибактериальных препаратов. При непрямом методе на питательные среды, которые содержат и не содержат определенные концентрации лекарственных препаратов, засеивается суспензия чистой культуры микобактерий, выращенной на искусственных средах.

В международной практике также используют следующие методы определения чувствительности к антимикробным препаратам: метод пропорций на среде Левенштейна — Йенсена или на среде Миддлбрука 7Н10; метод абсолютных концентраций на плотной яичной среде Левенштейна — Йенсена; метод коэффициента резистентности; радиометрический метод Bactec R460 [24]. Одним из наиболее перспективных на сегодняшний день методов является метод, основанный на двойных серийных микроразведениях препаратов различных групп для определения минимальных подавляющих концентраций. Производитель предлагает две тест-системы: для медленно растущих (13 наименований препаратов) и быстро растущих (15 наименований препаратов) НТМБ (Sensititre®).

Сравнительная характеристика методов идентификации НТМБ

Наименование	Точность	Стоимость
Высокопроизводительная жидкостная хроматография миколовых кислот	+	+
Линейный анализ ДНК-зондами	++	++++
Генное секвенирование 16S—23S участков р-ДНК	++++	+++
Мультилокусное секвенирование	+++++	++++
Метод, основанный на масс-спектрометрии	+++	++

Таким образом, микобактериозы представляют на сегодняшний день серьезную проблему как для врачей-клиницистов, так и для специалистов лабораторной службы. Значительное разнообразие возбудителей, сложности проведения преаналитического этапа, неоднозначность методов микроскопического исследования и культивирования, внедрение в практику принципиально новых методов идентификации требуют разработки нормативных документов, регламентирующих алгоритмы лабораторной диагностики и идентификации этиологически значимых НТМБ. Особенно остро этот вопрос стоит в связи со значительным подъемом заболеваемости ВИЧ-инфекцией и увеличением количества пациентов с выраженными иммунодефицитами.

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

- Daley, C.L. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections / C.L. Daley, D.E. Griffith // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2010. — Vol. 14, № 6 — P.665—671.
- Вейсфеллер, Д. Биология и изменчивость микобактерий туберкулеза и атипичные микобактерии: экспериментальные и теоретические исследования / Д. Вейсфеллер. — Будапешт, 1975. — 335 с.
- Елисеев, П.И. Роль молекулярно-генетических методов Genotуре в повышении эффективности диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий и микобактериозов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Елисеев Платон Иванович; ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России. — СПб., 2013. — 23 с.
- Майрова, А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Майорова Ангелина Александровна; ФГУЗ «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора РФ. — М., 2007. — 26 с.
- Springer, B. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic method / B. Springer, L. Stockman, K. Tescher // *J. Clin. Microbiol.* — 1996. — № 34. — P.296—303.
- Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) / А.Э. Эргешов, Е.И. Шмелев, М.Н. Ковалевская [и др.] // *Пульмонология.* — 2016. — Т. 26, № 3. — С.303—308.
- Альховик, О.И. Распространенность нетуберкулезных микобактерий в Сибири / О.И. Альховик, М.А. Дымова, А.Г. Чередниченко // XIX Кашкинские чтения: тез. докл. Российско-китайской науч.-практ. конф. по медицинской микробиологии и клинической микологии // *Проблемы медицинской микологии.* — 2016. — Т. 18, № 2. — С.37.
- Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — Т. II. — 808 с.
- RpoB gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. / T. Adekambi, P. Berger, D. Raoult, M. Drancourt // *Int. J. Syst. Evol. Micr.* — 2006. — № 56. — P.133—143.
- Tortoli, E. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. / E. Tortoli, L. Rindi, M.J. Garcia [et al.] // *Int. J. Syst. Evol. Micr.* — 2004. — № 54. — P.1277—1285.
- Griffith, D.E. An official ATS IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease / D.E. Griffith, T. Aksamit, B.A. Brown-Eliot // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — № 175. — P.367—416.
- Pye, A. Effect of storage and postage on recovery and quantitation of bacteria in sputum samples / A. Pye, S.L. Hill, P. Bharadwa // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — № 61. — P.352.
- Mase, S.R. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review / S.R. Mase, A. Ramsay // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2007. — № 11. — P.485—495.
- Севастьянова, Э.В. Выявление туберкулеза методом микроскопии / Э.В. Севастьянова, В.И. Голышевская. — Тверь: Триада, 2008. — 100 с.
- Голышевская, В.И. Современное состояние микробиологической диагностики туберкулеза в России / В.И. Голышевская, Э.В. Севастьянова // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких: материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН. — М., 2006. — С.17—18.
- Голышевская, В.И. Культуральные методы диагностики туберкулеза: учеб. пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы / В.И. Голышевская, М.В. Шульгина; под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В.В. Ерохина. — М.; Тверь: Триада, 2008. — 208 с.
- Лопакоев, К.В. Новый интегральный показатель «эпидемиологический потенциал туберкулеза» / К.В. Лопакоев, Т.П. Сабгайда, С.А. Попов // *Социальные аспекты здоровья населения.* — 2009. — № 1. — С.4.
- Перельман, М.И. Туберкулез / М.И. Перельман. — М.: Медицина, 2002. — С.150—233.
- Современное состояние лабораторной службы России по диагностике туберкулеза: основные проблемы и пути их преодоления / В.И. Голышевская, Э.В. Севастьянова, О.А. Иртуганова, В.В. Ерохин // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2006. — № 12. — С.36—42.
- Лабинская А.С. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика / А.С. Лабинская, Н.Н. Костюкова (ред.). — М.: Изд-во «Бином», 2013. — 752 с.
- McNabb, A.D. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (hsp65) for routine identification of mycobacterium species isolated from clinical sources / A.D. McNabb, K. Eisler, M. Adlie [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — № 42. — P.3000—3011.
- Tortoli, E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990's. / E. Tortoli // *J. Clin. Microbiol. Rev.* — 2003. — № 2. — P.319—354.
- Evaluation of the MicroSeq system for identification of mycobacteria by 16S ribosomal DNA sequencing and

its integration into a routine clinical mycobacteriology laboratory // L. Hall, K.A. Doerr, S.L. Wohlfiel, G.D. Roberts // J. Clin. Microbiol. — 2003. — № 41. — P.1447—1453.

24. Huitt, G.A. Clinic in chest medicine. Nontuberculous mycobacteria / G.A. Huitt, C.L. Daley // Elsevier. — 2015. — Vol. 36, № 1. — P.125.

REFERENCES

1. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14 (6): 665–671.
2. Vejsfeller D. Biologija i izmenchivost' mikobakterij tuberkuleza i atipichnye mikobakterii: jeksperimental'nye i teoreticheskie issledovanija [Biology and variability of *Mycobacterium tuberculosis* and atypical mycobacteria: an experimental and theoretical study]. Budapesht. 1975; 335 p.
3. Eliseev PI. Rol' molekularno-geneticheskikh metodov; Genotype v povyshenii jeffektivnosti diagnostiki tuberkuleza s lekarstvennoj ustojchivost'ju mikobakterij i mikobakteriozov [Role of molecular-genetic techniques; Genotype to improve the diagnosis of drug-resistant tuberculosis mycobacteria and mycobacteriosis]. Sankt-Peterburg [Saint Petersburg]. 2013; 23 p.
4. Majrova AA. Identifikacija netuberkuleznych mikobakterij i vybor optimal'noj kombinacii metodov dlja ih vidovoj differenciacii [Identification of nontuberculous mycobacteria and the selection of the optimal combination of methods for species differentiation]. Moskva [Moscow]. 2007; 26 p.
5. Springer B, Stockman L, Tescher K et al. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods. *J Clin Microbiol.* 1996; 34; 296–303.
6. Jergeshov AJe, Shmelev EI, Kovalevskaja MN, Larionova EE, Chernousova L.N. Netuberkuleznye mikobakterii u pacientov s zabolevanijami organov dyhanija (kliniko-laboratornoe issledovanie) [Non-tuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (clinico-laboratory research)]. *Pul'monologija [Pulmonology]*. 2016; 26 (3): 303-308.
7. Al'hovik OI, Dymova MA, Cherednichenko AG. Rasprostranennost' netuberkuleznych mikobakterij v Sibiri [The prevalence of nontuberculous mycobacteria in Siberia]: Tezisy dokladov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii po medicinskoj mikrobiologii i klinicheskoj mikologii [Abstracts of all-Russian scientific-practical conference on medical Microbiology and clinical Mycology]. XIX Kashkinskije chtenija Problemy medicinskoj mikologii [Problems in medical Mycology]. 2016; 37.
8. Dolgova VV, Men'shikova VV. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika: nacional'noe rukovodstvo [Clinical diagnosis laboratornaja: national enterprise guide]. Moskva [Moscow]: GJeOTAR-Media. 2013; 808 p.
9. Adekambi T, Berger P, Raoult D, Drancourt M. RpoB gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp nov, *Mycobacterium phocaicum* sp nov and *Mycobacterium aubagnense* sp nov. *Int J Syst Evol Micr.* 2006; 56: 133–143.
10. Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, Chiaradonna P, Dei R, Garzelli C et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp nov. *Int J Syst Evol Micr.* 2004; 54: 1277–1285.
11. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Eliot BA et al. An official ATS IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367–416.
12. Pye A, Hili SL, Bharadwa P. Effect of storage and postage on recovery and quantitation of bacteria in sputum samples. *J Clin Pathol.* 2008; 61: 352-354.
13. Mase SR, Ramsay A. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 485-495.
14. Sevast'janova EV, Golyshevskaja VI. Vyjavlenie tuberkuleza metodom mikroskopii [Detection method microscopy]. Tver' [Tver]: Triada. 2008; 100 p.
15. Golyshevskaja VI. Sovremennoe sostojanie mikrobiologicheskoi diagnostiki tuberkuleza v Rossii [The modern state of microbiological diagnosis of TB in Russia]. Aktual'nye problemy tuberkuleza i boleznej legkih: materialy nauchnoj sessii, posvjashhennoj 85-letiju CNIIT RAMN [Actual problems of tuberculosis and lung disease: materials of scientific session dedicated to the 85th anniversary of the RAMS], Moskva [Moscow]. 2006; 17–18.
16. Golyshevskaja VI, Shul'gina MV, Erohin VV. Kul'tural'nye metody diagnostiki tuberkuleza: uchebnoe posobie dlja provedenija bazovogo kursa obuchenija specialistov bakteriologicheskikh laboratorij uchrezhdenij protivotuberkuleznoj sluzhby [Culture methods for diagnosis of tuberculosis: a training manual for conducting the basic course of training specialists of the bacteriological laboratory of the TB control service]. Tver' [Tver]: Triada. 2008; 208p.
17. Lopakov KV, SabgajdaTP, Popov SA. Novyj integral'nyj pokazatel' «Jepidemiologicheskij potencial tuberkuleza» social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [New integrated indicator of «the potential Epidemiological tuberculosis»]. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Social aspects of population health]. 2009; 1: 4.
18. Perel'man MI, Korjakin VA, Protopopova NM. Tuberkulez [Tuberculosis]. Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 2002; 150-233.
19. Golyshevskaja VI, Sevast'janova EV, Irtuganova OA, Erohin VV. Sovremennoe sostojanie laboratornoj sluzhby Rossii po diagnostike tuberkuleza: osnovnye problemy i puti ih preodolenija [Modern state of the laboratory service of Russia in the diagnosis of tuberculosis: problems and ways of overcoming them]. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih [Problems of tuberculosis and lung disease]. 2006; 12: 36–42.
20. Labinskaja AS, Kostjukova NN. Opportunisticheskie infekcii: vzbuditeli i jetiologicheskaja diagnostika [Opportunistic infections: causative agents and aetiological diagnosis]. Moskva [Moscow]: BINOM. 2013; 752 p.
21. McNabb AD, Eisler K, Adlie M, Amos M, Rodrigues G, Stephens WA, Black I, Renton J. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (hsp65) for routine identification of mycobacterium species isolated from clinical sources. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 3000–3011.
22. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990's. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 2: 319–354.
23. Hall L, Doerr KA, Wohlfiel SL, Roberts GD. Evaluation of the MicroSeq system for identification of mycobacteria by 16S ribosomal DNA sequencing and its integration into a routine clinical mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 1447–1453.
24. Huitt GA, Daley CL. Elsevier Clinic in chest medicine. Nontuberculous mycobacteria. 2015; 36 (1): 125.

АКТУАЛЬНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

ШУБИН ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ, канд. мед. наук, заслуженный врач Российской Федерации, зав. лабораторией клинической вакцинологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, главный терапевт Военно-медицинского управления Главного командования внутренних войск МВД России, 111250, Москва, ул. Красноказарменная, 9а, e-mail: shubin-igor@mail.ru

Реферат. Пневмококковая инфекция представляет собой серьезную проблему и в России, и во всем мире. Особенную актуальность она приобретает в организованных коллективах военнослужащих в связи с высокой концентрацией людей и, следовательно, большим количеством здоровых носителей пневмококка в коллективе. **Цель** — обозначить актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих. **Материал и методы.** Проведен анализ публикаций и статистических данных по проблеме пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих. **Результаты и их обсуждение.** Ряд неблагоприятных факторов, сопровождающих военную службу, приводит к большому количеству заболевших как неинвазивными, так и инвазивными пневмококковыми инфекциями, нанося тем самым ущерб здоровью. Особенно тяжело протекают осложнения пневмококковой инфекции, нередко приводя к летальному исходу. Кроме того, высокая заболеваемость наносит большой экономический ущерб. Среди различных профилактических мероприятий, проводимых командованием и медицинской службой войск, приоритетной является вакцинопрофилактика. **Заключение.** Вакцинация против пневмококка позволяет в разы снизить заболеваемость инвазивными и неинвазивными пневмококковыми инфекциями в организованных коллективах военнослужащих.

Ключевые слова: пневмококк, пневмония, вакцинопрофилактика, военнослужащие.

Для ссылки: Шубин, И.В. Актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих / И.В. Шубин // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.36—42. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).36-42.

THE RELEVANCE OF PREVENTATIVE VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION IN ORGANIZED GROUPS OF MILITARY PERSONNEL

SHUBIN IGOR V., C. Med. Sci., Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Clinical vaccinology laboratory of Scientific Research Institute of Pulmonology, 105077, Moscow, 11th Parkovaya str., 32, build. 4, chief therapist of Army Medical Department of Chief Command of Interior troops of the Ministry of Internal Affairs of Russia, 111250, Moscow, Krasnokazarmennaya str., 9a, e-mail: shubin-igor@mail.ru

Abstract. Pneumococcal disease is a serious problem in Russia and all around the world. It acquires special relevance in organized groups of servicemen due to a high people concentration and, consequently, large number of healthy pneumococci carriers in the team. **Aim.** Identification of the relevance of pneumococcal vaccination in organized servicemen groups. **Material and methods.** Analysis of publications and statistical data on the problem of pneumococcal disease in organized servicemen groups. **Results and discussion.** A number of adverse factors that accompany military service lead to a large number of non-invasive and invasive pneumococcal infection cases. They hereby cause harm for health. Complications of pneumococcal disease that are particularly difficult to occur, are often leading to death. In addition, the high incidence leads to high economic losses. Among various preventive measures carried out by the Command and troop medical service, the priority is given to vaccination. **Conclusion.** Vaccination against pneumococcus allows reducing the incidence of invasive and non-invasive pneumococcal infections several times in organized servicemen groups.

Key words: pneumococcus, pneumonia, vaccination, military personnel.

For reference: Shubin IV. The relevance of preventative vaccination against pneumococcal infection in organized groups of military personnel. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 36—42. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).36-42.

Проблема пневмококковой инфекции является актуальной для всего взрослого населения России. По данным Роспотребнадзора, заболеваемость населения Российской Федерации (РФ) внебольничной пневмонией (ВП) постоянно растет. Так, в 2012 г. заболеваемость выросла на 9,1% по сравнению с 2011 г., в 2013 г. — на 13% по сравнению с 2012 г. [Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 1) за 2012 и 2013 годы].

Заболеваемость ВП, в том числе пневмококковыми пневмониями, входит в официальные отчеты о заболеваемости населения РФ [1]. Среди заболевших ВП преобладает взрослое население. Согласно данным, изложенным в методических указаниях по эпидемиологическому надзору за ВП, средняя продолжительность одного случая заболевания составляет 25,6 дня, ежегодный экономический ущерб от ВП составляет приблизительно 15 млрд руб. Кроме того, растет смертность от ВП. По дан-

ным ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, первичная смертность от ВП за январь — апрель 2013 г. выросла на 19,1% по сравнению с тем же периодом 2012 г. [2].

Отдельного внимания заслуживает факт повышенной смертности от вирусных пневмоний в сезон с декабря 2014 г. по апрель 2015 г. По данным ВОЗ и материалам Минздрава России «Анализ причин смертности в РФ за 2004—2015 годы», интенсивность эпидемии гриппа в 2015 г. в России и еще в 14 европейских странах была выше из-за неучтенных при создании вакцинного штамма гриппа изменений (дрейфа), произошедших в структуре штамма вируса гриппа А(Н3N2).

Внебольничную пневмонию может вызывать ряд патогенов. В большинстве отечественных и зарубежных литературных источников основным возбудителем ВП независимо от региона, степени тяжести и возраста пациентов является пневмококк *Streptococcus pneumoniae* (его этиологическая значимость достигает 76%) [3—5]. Пневмококк в зависимости от антигенных свойств полисахаридной капсулы подразделяется более чем на 90 серологических типов, 23 из которых — наиболее вирулентные [6]. Кроме того, этиологическими агентами ВП могут быть *Haemophilus influenzae* (3—15%), *Mycoplasma pneumoniae* (3—56%), *Chlamydia pneumoniae* (4—26%) и другие бактериальные и вирусные патогены. Они могут вызывать пневмонию как самостоятельно, так и в ассоциации с пневмококком, обуславливая развитие микст-инфекции [3, 7—9, 10, 14, 16].

Носительство пневмококков (назофарингеальная колонизация) может встречаться у любого здорового человека. Одной из особенностей данного возбудителя является высокий уровень носительства у здоровых людей. Пневмококки заселяют верхние отделы дыхательных путей. При попадании в неблагоприятные условия или возникновении эпидемии уровень носительства начинает резко возрастать и впоследствии может привести к развитию инвазивных пневмококковых инфекций (менингиту, пневмонии, бактериемии). Кроме того, они могут вызывать инфекции верхних и нижних отделов органов дыхания, средний отит и синуситы, эндокардит, артрит, флегмоны. Исследования показывают, что инвазивные пневмококковые инфекции чаще развиваются у носителей в период ослабления защитных систем.

Пневмония, вызванная пневмококком, как правило, протекает тяжело, сопровождается высокой лихорадкой и жалобами. Особенно тяжело протекают инвазивные пневмококковые инфекции. Как правило, это пневмония с осложнениями, от которых чаще всего страдают сердце, почки, головной мозг. Осложнения пневмонии могут привести к летальному исходу. Лечение таких больных часто требует проведения мероприятий интенсивной терапии, которые проводятся в отделениях реанимации [11—14]. Стоимость используемых лекарственных препаратов очень высока и порой достигает от нескольких до многих сотен тысяч рублей на 1 больного.

Серьезную проблему для врачей представляют пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП). Несмотря на доступные методы диагностики

и лечения, в том числе современные antimicrobные препараты (АМП), летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим. ТВП — это особая форма пневмонии, характеризующаяся выраженной дыхательной недостаточностью, как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции. Чаще всего она ассоциируется с заболеванием, характеризующимся крайне неблагоприятным прогнозом. Высокие показатели летальности и серьезный прогноз ассоциируют ТВП с состоянием, требующим проведения интенсивной терапии и оказания неотложной медицинской помощи. Всем пациентам с ТВП показано проведение комбинированной антибактериальной терапии и адекватной инфузионной терапии, по показаниям используются неантибактериальные лекарственные средства и респираторная поддержка. Антибактериальную терапию ТВП целесообразно начинать как можно в более короткие сроки с момента постановки диагноза. Задержка с введением первой дозы АМП на 4 ч и более (при развитии септического шока на 1 ч и более) значительно ухудшает прогноз заболевания [13].

В таких случаях для проведения целенаправленной этиотропной терапии крайне важно в ранние сроки провести этиологическую расшифровку диагноза ВП (посев мокроты или промывных вод бронхов на микрофлору и ее чувствительность к АМП, выполнение экспресс-тестов *Binax-NOW* для определения в моче антигенов пневмококка и легионеллы, антигена стрептококка группы А в мазке из зева, нуклеопротеиновых антигенов вирусов гриппа А, гриппа В или респираторно-синцитиального вируса в носоглоточном мазке или назальном смыве, при необходимости — вирусологическое исследование мокроты и сыворотки крови методом *PCR-real-time* с определением вирусной нагрузки в режиме реального времени) [4, 6, 11, 12].

Внебольничная пневмония у военнослужащих — одна из самых серьезных проблем медицинской службы. ВП наносит существенный ущерб здоровью военнослужащих [15]. В воинских коллективах пневмококковая инфекция проявляется, как правило, манифестными формами заболеваний. Значимость пневмонии определяется высоким уровнем заболеваемости, длительной госпитализацией, возможным развитием осложнений и летальных исходов [16]. Кроме того, организованные коллективы военнослужащих могут рассматриваться как идеальная модель (с определенными коррективами) при рассмотрении и прогнозировании эпидемиологической ситуации в других организованных коллективах: в детских дошкольных и школьных учреждениях, студенческих общежитиях, домах ухода за пожилыми людьми, учреждениях уголовно-исправительной системы и др.

В период призыва граждан на военную службу, следования команд в воинские части, привыкания новобранцев к военной службе на организм действуют различные факторы дезадаптирующего характера (переохлаждение, высокие физические нагрузки, выраженное психоэмоциональное напряжение, курение табака, несбалансированное питание,

скученность размещения в спальнях, неудовлетворительные санитарно-гигиенические и бытовые условия и др.) [8, 17, 18]. Все это приводит к дисбалансу и дисфункции иммунной системы, к снижению общей резистентности организма [17, 18—20]. На этом фоне влияние инфекционных агентов, в первую очередь через аэрозольный механизм передачи, наиболее активно работающий в армейской среде с высокой плотностью и скученностью размещения личного состава, приводит к заболеваниям дыхательных путей и в том числе к ВП [8, 21]. По данным С.Д. Жоголева (2009), в течение первой недели со дня прибытия новобранцев в воинскую часть частота здоровых носителей пневмококка увеличивается более чем в 2 раза (рис. 1).

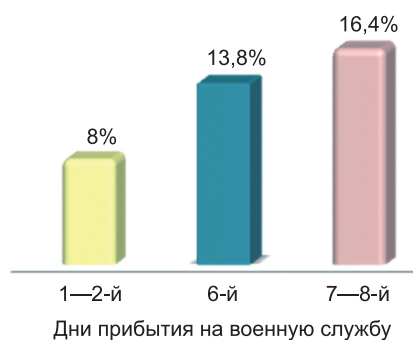


Рис. 1. Частота носительства пневмококка у новобранцев

При этом заболеваемость ВП военнослужащих по призыву существенно выше, чем военнослужащих по контракту [16, 19] (рис. 2).

Одним из ведущих факторов риска развития ВП являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Они повреждают защитные механизмы дыхательных путей, нарушают мукоцилиарный клиренс и создают благоприятные условия для их инфицирования пневмококком и другими бактериальными агентами [17]. Как показа-

ли многочисленные наблюдения, заболеваемость ВП у военнослужащих повышается спустя 2—3 нед после прибытия пополнения в воинскую часть и достигает максимума через 1—2 мес. Особенность современного эпидемиологического процесса ВП в воинских коллективах (в первую очередь, среди новобранцев) состоит в склонности инфекции к бурному распространению с охватом в короткое время значительной части личного состава подразделений и воинских частей [21].

Высокой частоте ВП у этой категории личного состава способствует ряд факторов, в том числе иммуносупрессия в период адаптации к военной службе, наличие у значительной части хронической патологии органов дыхания, переохлаждение организма, переуплотненное размещение в казармах и «фактор перемешивания» [19]. Такая проблема существует и в странах Европы и США. Пневмококк является ведущей причиной госпитализации с пневмонией среди военнослужащих США. Как основной возбудитель он был выделен в ходе нескольких вспышек среди курсантов и военнослужащих [22]. Вспышка тяжелой пневмококковой инфекции регистрировалась в учебном подразделении армии Израиля. Имеются публикации, посвященные пневмококковой инфекции у военнослужащих в Великобритании. Данные о вспышке пневмонии 2006 г. среди новобранцев в Финляндии, вызванной пневмококком, продемонстрировали частоту госпитализации в 12%.

Таким образом, ситуация по заболеваемости ВП военнослужащих по призыву выходит за рамки сугубо медицинской проблемы. В этих условиях необходимо обеспечить медицинскую защиту военнослужащих. Ввиду того, что ВП развивается под воздействием возбудителя инфекции, наиболее эффективным средством управления эпидемическим процессом взаимодействия возбудителя и организма человека является обеспечение невосприимчивости возбудителя данным организмом, что предусматривается вакцинацией.

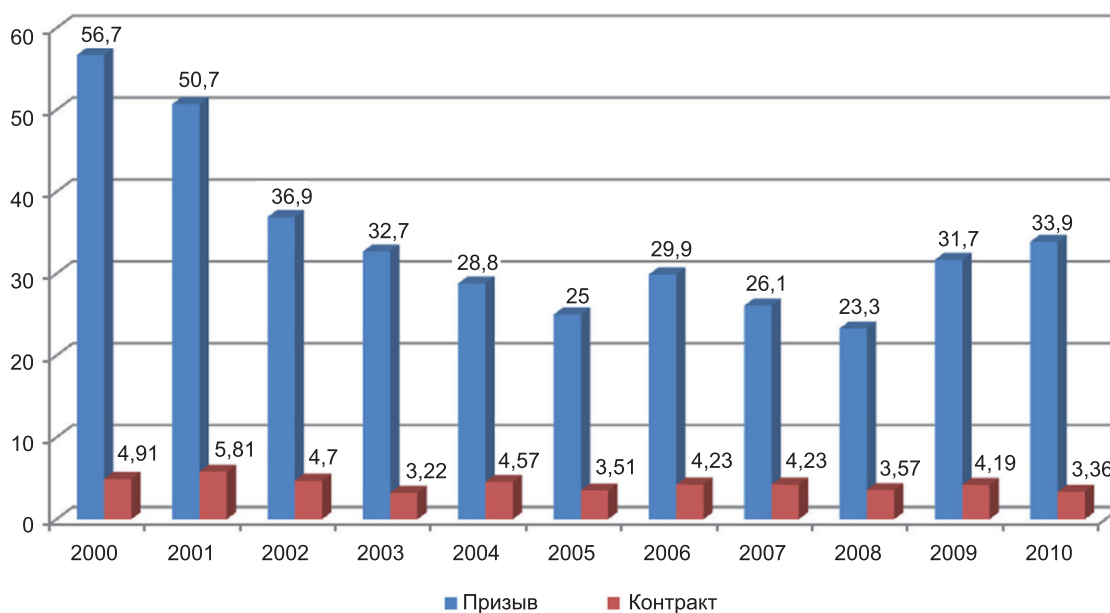


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВП военнослужащих внутренних войск в период с 2000 по 2010 г., %

Статьей 345 Устава внутренней службы Вооруженных сил РФ (утвержден Указом Президента РФ от 10.10.2007 № 1495) определен порядок проведения военнослужащим предохранительных прививок против инфекционных болезней [«Плановые предохранительные прививки всему личному составу проводятся в соответствии с календарем прививок, а по эпидемическим показаниям — по приказу старшего командира (начальника)»]. Нельзя также оставлять без внимания и другие способы снижения уровня заболеваемости ВП у военнослужащих по призыву, в первую очередь — организационные мероприятия, направленные на повышение качества жизни и снижение воздействия на военнослужащих так называемого «холодового» фактора.

Учитывая задачи, возлагаемые на военнослужащих внутренних войск МВД России, особенности несения службы, требования к организации жизни и быта, особенно в полевых условиях при выполнении служебно-боевых задач, управление эпидемическим процессом носит ограниченный характер. В данных условиях вакцинация имеет приоритетное значение. Кроме того, ВП занимает одно из приоритетных мест в распределении финансовых затрат на лечение больных. Так, в 2012 г. внутренние войска затратили на лечение ВП у военнослужащих по призыву более 89 млн руб. при средней стоимости курса лечения одного военнослужащего около 51 тыс. руб. (учитывая стоимость пребывания в стационаре, лекарственных препаратов, затрат на исследования и суточного продовольственного пайка). Стоимость же 1 дозы ППВ23 составляла 1 200 руб. в ценах 2012 г. [23].

С учетом высоких затрат финансовых ресурсов на лечение больных ВП профилактика данной нозологии приобретает ведущее направление в организации медицинского обеспечения личного состава внутренних войск. Анализ динамики уровня заболеваемости ВП военнослужащих по призыву до организации вакцинации и после нее показал, что данная мера не только положительно влияет на динамику этого уровня, но и влечет за собой значительный экономический эффект.

Показатель экономической эффективности может быть недостоверно объективно снижен в связи с проходящими во внутренних войсках процессами оптимизации организационно-штатной структуры, изменениями качества жизни, изменением свойств возбудителей и некоторыми другими причинами. Однако, учитывая порядок влияния вакцинации на уровень заболеваемости (в разы), экономическая эффективность иммунизации при любых обстоятельствах и условиях остается значительной и достаточной для обоснования целесообразности вакцинации против пневмококковой инфекции. Следует отметить также и моральную сторону данного положения. Заболевание ВП всегда является испытанием для военнослужащего по призыву. Для его организма это всегда тяжелое испытание и в части случаев (осложненные формы и тяжелое течение) требует проведения мероприятий интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения. Кроме

того, необходимо учитывать и другие последствия заболевания:

- трехнедельный отрыв от исполнения должностных обязанностей на время стационарного лечения предусматривает увеличение нагрузки на остальной личный состав с вытекающими последствиями, а также значительный отрыв от учебного процесса самого военнослужащего;

- после стационарного лечения военнослужащему предоставляется двухнедельное освобождение от исполнения обязанностей военной службы, а затем месячное освобождение от нарядов, строевой и физической подготовки, что также не позволяет ему полноценно нести службу;

- в течение последующего полугодия переболевший ВП требует диспансерного динамического наблюдения, что предусматривает затраты времени и средств.

Переболевший пневмонией военнослужащий на протяжении срока диспансерного динамического наблюдения составляет группу риска по простудным заболеваниям, и в случае невыполнения им рекомендаций медицинских работников, как правило, заболевает в еще более тяжелой форме. На данное обстоятельство необходимо обратить особое внимание, так как срок службы военнослужащего по призыву в настоящее время составляет один год и для полноценного исполнения должностных обязанностей ему остается менее полугодия. ВП не только наносит материальный ущерб в связи с высокой стоимостью лечения, но и снижает боевую готовность подразделений из-за длительности лечения и дальнейших ограничений служебной деятельности. По совокупности критериев военно-эпидемиологической значимости ВП заняла первое место среди всех болезней у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву [15].

Необходимо также помнить, что ВП не относится к инфекциям, управляемым средствами иммунопрофилактики. Вакцинация не является альтернативой мероприятиям организационно-гигиенической направленности, а дополняет их. Она обеспечивает защиту от 60 до 80% пневмоний, вызываемых наиболее распространенными серологическими типами пневмококка, существенно снижает у заболевших риск развития тяжелых и осложненных форм заболевания, летальных исходов, значительно уменьшает число дней трудопотерь [2].

Совершенно очевидно, что для повышения эпидемиологической эффективности целесообразно проводить вакцинацию гражданского населения перед призывом на военную службу по месту жительства. Это позволит иметь высокий уровень антител к пневмококку у лиц призывного возраста к моменту наступления неблагоприятного воздействия факторов, связанных как с адаптацией к новым условиям жизни, так и с особенностями военной службы, что способствовало бы профилактике заболеваемости ВП в воинских коллективах. Показанием для вакцинации являются медицинские или социальные факторы риска. Главное, чтобы человек имел защитный противопневмококковый иммунитет для

предотвращения прорыва пневмококков в стерильные ткани организма, развития тяжелых инвазивных пневмококковых инфекций и смерти от них.

Роспотребнадзор подчеркивает высокую значимость профилактики ВП, в том числе пневмококковой. В связи с этим в 2013 г. вышли санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний», где в разделе «Противоэпидемические мероприятия в очагах ВП» указывается: «...При наличии вакцин против возбудителя инфекции может проводиться иммунизация лиц, подвергшихся риску заражения». В разделе «Профилактические мероприятия» указано: «Мероприятия по недопущению возникновения случаев ВП среди людей включают: ... проведение плановой иммунизации населения против гриппа и гемофильной инфекции в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, а также против пневмококковой инфекции по эпидемиологическим показаниям и в группах риска».

21 марта 2014 г. был подписан приказ министра здравоохранения РФ № 125-н «Об утверждении Национального календаря прививок». В календарь прививок по эпидемиологическим показаниям была внесена вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска, в том числе лиц, подлежащих призыву на военную службу. Анализ медицинской документации новобранцев, призванных осенью 2014 г. для прохождения военной службы по призыву во внутренние войска МВД России, показал, что лишь 2 человека (прибывших из г. Новосибирска) были вакцинированы против пневмококковой инфекции до призыва, имели при себе прививочный сертификат. В период весеннего призыва 2015 г. таковых было около 40 человек (прибывших преимущественно из Уральского и Сибирского регионов).

Проведение обязательной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у молодых людей за несколько месяцев до их призыва на военную службу позволяет уже с первого дня военной службы значительно снизить количество военнослужащих, заболевших ВП, и способствует сохранению их жизни и здоровья.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 31.12.2010 № 482.
2. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: метод. рекомендации / Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова, А.А. Баранов [и др.] — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. — 14 с.
3. *Таточенко, В.К.* Иммунопрофилактика-2014: справочник / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский, А.М. Федоров. — М.: ПедиатрЪ, 2014. — 199 с.
4. *Чучалин, А.Г.* Актуальные вопросы диагностики и лечения гриппа в пандемический период (по материалам XIX—XX Национальных конгрессов по болезням органов дыхания) / А.Г. Чучалин, И.В. Шубин, М.А. Баштовой [и др.] // Медицинский вестник МВД. — 2011. — Т. L, № 1. — 2011. — С.13—17.
5. *Ярославцев, В.В.* Внебольничная пневмония у военнослужащих внутренних войск МВД России: особенности эпидемического процесса / В.В. Ярославцев, Ю.В. Сабанин, О.В. Каськов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2011. — № 11. — С.40—43.
6. *Райчева, М.В.* Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах с использованием теста «BinaxNOW®» / М.В. Райчева, И.В. Шубин, Л.А. Марсова [и др.] // Медицинский вестник МВД. — 2011. — Т. LI, № 2. — С.61.
7. *Райчева, М.В.* Влияние нового вируса гриппа А (H1N1) на частоту госпитализации по поводу пневмонии в организованных коллективах / М.В. Райчева, Т.Н. Биличенко, И.В. Шубин [и др.] // Медицинский вестник МВД. — 2013. — Т. LXII, № 1. — С.57—61.
8. *Рыбин, В.В.* Некоторые эпидемиологические аспекты болезней органов дыхания во внутренних войсках МВД России / В.В. Рыбин, О.В. Каськов, В.В. Ярославцев [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2012. — № 7. — С. 28—31.
9. *Синопальников, А.И.* Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. Руководство для врачей / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов // Военно-медицинский журнал. — 2008. — Т. 329. — 272 с. (Прил.)
10. *Чучалин, А.Г.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.]. — М.: МАКМАХ, 2010. — 54 с.
11. *Шубин, И.В.* Современные подходы к диагностике и лечению гриппа в пандемический период / И.В. Шубин, М.В. Райчева, М.А. Баштовой, А.Г. Чучалин // Военно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 331, № 4. — С.27—32.
12. *Шубин, И.В.* Диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и гриппозной пневмонии / И.В. Шубин, А.Г. Чучалин // Поликлиника. — 2011. — № 2. — С.63—66.
13. *Чучалин, А.Г.* Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.]. — М.: Издат. дом «М-Вести», 2014. — 92 с.
14. *Шубин, И.В.* Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии во внутренних войсках МВД России: метод. указания / И.В. Шубин, Ю.И. Будул, М.В. Райчева [и др.]. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГКВВ МВД России, 2013. — 74 с.
15. *Беня, Ф.М.* Опыт иммунопрофилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах / Ф.М. Беня, П.А. Шевчук, С.В. Рахчеев // Военно-медицинский журнал. — 2008. — № 12. — С.39—41.
16. *Сабанин, Ю.В.* Вакцинопрофилактика актуальных инфекций в системе противоэпидемических мероприятий во внутренних войсках МВД России: дис. ... д-ра мед. наук / Сабанин Юрий Владимирович; ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАН». — М., 2009. — 283 с.
17. *Гладинец, И.В.* О совершенствовании профилактики острых болезней органов дыхания во внутренних войсках МВД России / И.В. Гладинец, А.Н. Иващенко, В.В. Рыбин [и др.] // Медицинский вестник МВД. — 2014. — № 2(69). — С.29—34.

18. Жоголев, С.Д. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний у военнослужащих / С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, П.Д. Жоголев [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2013. — № 11. — С.55—60.
19. Сабанин, Ю.В. Специфическая профилактика внебольничной пневмонии во внутренних войсках МВД России / Ю.В. Сабанин, В.В. Рихтер, В.В. Рыбин [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2008. — № 10. — С.31—34.
20. Байтуров, О.Р. Низкая адаптация военнослужащих нового пополнения как один из факторов развития заболеваний и симптомов, в частности, длительного субфебрилитета / О.Р. Байтуров, И.В. Шубин // Медицинский вестник МВД. — 2014. — Т. LXVIII, № 1. — С.28—32.
21. Белевитин, А.Б. Организационно-эпидемиологические аспекты профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах / А.Б. Белевитин, В.Г. Акимкин, В.Д. Мосягин [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2009. — № 9. — С.56—63.
22. O'Shea, M.K. Respiratory infections in the military / M.K. O'Shea [et al.] // J. R. Army Med. Corps. — 2013. — Vol. 159. — P.181—189.
23. Будул, Ю.И. Медико-экономическое обоснование иммунизации военнослужащих по призыву внутренних войск МВД России вакциной «Пневмо23» / Ю.И. Будул // Актуальные проблемы медицинского обеспечения войск (сил) на стратегических направлениях: сб. тез. докл. Всеармейской науч.-практ. конф., 22 ноября 2013 г. — СПб.: ВМедА, 2013. — С.13—14.

REFERENCES

1. Prikaz Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki ot 31 dekabrya 2010 goda №482 [Order of the Federal State Statistics Service on December 31, 2010 №482].
2. Ezhlova EB, Mel'nikova AA, Baranov AA et al. Immunizacija polisaharidnoj polivalentnoj vakcinoj dlja profilaktiki pnevmokokkovoj infekcii: metodicheskie rekomendacii [Immunization with polyvalent polysaccharide vaccine for the prevention of pneumococcal disease: guidelines]. Moskva [Moscow]: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora [Federal Center of Hygiene and Epidemiology]. 2008; 14 p.
3. Tatchenko VK, Ozereckovskij NA, Fedorov AM. Immunoprofilaktika — 2014: Spravochnik [Immunization — 2014: Guide]. Moskva [Moscow]: Pediatr## [Pediatr]. 2014; 199 p.
4. Chuchalin AG, Shubin IV, Bashtovoj MA et al. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lechenija grippe v pandemicheskij period (po materialam XIX-XX Nacional'nyh kongressov po boleznyam organov dyhanija) [Current problems in the diagnosis and treatment of influenza in the pandemic period (based on XIX-XX National Congress on respiratory diseases)]. Medicinskii vestnik MVD [Medical Bulletin MIA]. 2011; L (1): 13-17.
5. Jaroslavcev VV, Sabanin JuV, Kas'kov OV et al. Vnebol'nichnaja pnevmonija u voennosluzhashchih vnutrennih vojsk MVD Rossii: osobennosti jepidemicheskogo processa [Community-acquired pneumonia in servicemen of internal troops of Russia: features of epidemic process]. Voenna — medicinskii zhurnal [Military Medical Journal]. 2011; 11: 40-43.
6. Rajcheva MV, Shubin IV, Marsova LA [et al.]. Jetiologicheskaja diagnostika vnebol'nichnoj pnevmonii u molodyh mužchyn v organizovannyh kolektivah s ispol'zovaniem testa «BinaxNOW®» [The etiological diagnosis of community-acquired pneumonia in young men in organized groups using a test «BinaxNOW®»]. Medicinskii vestnik MVD [Medical Bulletin MIA]. 2011; LI (2): 61.
7. Rajcheva MV, Bilichenko TN, Shubin IV et al. Vlijanie novogo virusa grippe A (H1N1) na chastotu hospitalizacii po povodu pnevmonii v organizovannyh kolektivah [The impact of the new virus influenza A (H1N1) at the rate of hospitalization for pneumonia in organized groups]. Medicinskii vestnik MVD [Medical Bulletin MIA]. 2013; LIII (1): 57-61.
8. Rybin VV, Kas'kov OV, Jaroslavcev VV et al. Nekotorye jepidemiologicheskie aspekty boleznej organov dyhanija vo vnutrennih vojskah MVD Rossii [Some epidemiological aspects of respiratory diseases in the internal troops of the Russian Interior Ministry]. Voenna — medicinskii zhurnal [Military Medical Journal]. 2012; 7: 28-31.
9. Sinopal'nikov AI, Kozlov RS. Vnebol'nichnye infekcii dyhatel'nyh putej: diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlja vrachej [Community-acquired respiratory tract infections: diagnosis and treatment. Guidelines for doctors]. Moskva: Izdatelskij dom «M-Vesti» [Moscow: Publishing House «M-Vesti»]. 2008; 272 p.
10. Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS et al. Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslyh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention]. Moskva: MAKMAH [Moscow: IACMAC]. 2010; 54 p.
11. Shubin IV, Rajcheva MV, Bashtovoj MA, Chuchalin AG. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju grippe v pandemicheskij period [Current approaches to diagnosis and treatment of influenza in the pandemic period]. Voenna — medicinskii zhurnal [Military Medical Journal]. 2010; 331 (4): 27-32.
12. Shubin IV, Chuchalin AG. Diagnostika i lechenie ostryh respiratornyh virusnyh infekcij, grippe i grippoznoj pnevmonii [Diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections, influenza and influenza pneumonia]. Zhurnal «Poliklinika» [«Clinic» Magazine]. 2011; 2: 63-66.
13. Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS et al. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike tjazhjolj vnebol'nichnoj pnevmonii u vzroslyh [Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults]. Moskva [Moscow]: Izdatelskij dom «M-Vesti» [Publishing House «M-Vesti»]. 2014; 92 p.
14. Shubin IV, Budul Jul, Rajcheva MV et al. Metodicheskie ukazanija «Diagnostika, lechenie i profilaktika vnebol'nichnoj pnevmonii vo vnutrennih vojskah MVD Rossii» [Methodical guidelines «Diagnosis, treatment and prevention of community-acquired pneumonia in the Interior Troops of Russia»]. Moskva: GKV V MVD Rossii [Moscow: Russian Ministry of Internal Affairs GKV V]. 2013; 2: 74 p.
15. Benja FM, Shevchuk PA, Rahcheev SV. Opyt immunoprofilaktiki vnebol'nichnoj pnevmonii v vojsknyh kolektivah [Experience the immunization community-acquired pneumonia in military units]. Voenna — medicinskii zhurnal [Military Medical Journal]. 2008; 12: 39-41.
16. Sabanin JuV. Vakcinoprofilaktika aktual'nyh infekcij v sisteme protivjepidemicheskij meroprijatij vo vnutrennih vojskah MVD Rossii : dissertacija doktora medicinskih nauk [Vaccination of topical infections in the system of anti-epidemic measures in Internal Forces of Russia: the dissertation of the doctor of medical sciences]. Moskva [Moscow]. 2009; 283 p.
17. Gladinec IV, Ivashhenko AN, Rybin VV et al. O sovershenstvovanii profilaktiki ostryh boleznej organov dyhanija vo vnutrennih vojskah MVD Rossii [On improving the prevention of acute respiratory diseases in Internal Forces of

- Russia]. Medicinskii vestnik MVD [Medical Bulletin MIA]. 2014; 2 (69): 29-34.
18. Zhogolev SD, Ogarkov PI, Zhogolev PD et al. Jependiologija i profilaktika vnebol'nichnyh pnevmonij u voennosluzhashhij [Epidemiology and prevention of community-acquired pneumonia in the military]. Voенно — medicinskii zhurnal [Military Medical Journal]. 2013; 11: 55-60.
 19. Sabanin JuV, Rihter VV, Rybin VV et al. Specificheskaja profilaktika vnebol'nichnoj pnevmonii vo vnutrennih vojskakh MVD Rossii [Specific prevention of community-acquired pneumonia in the internal troops of the Russian Interior Ministry]. Voенно — medicinskii zhurnal [Military Medical Journal]. 2008; 10: 31-34.
 20. Bajturov OR, Shubin IV. Nizkaja adaptacija voennosluzhashhij novogo popolenenija kak odin iz faktorov razvitiya zabolevanij i simptomov, v chastnosti, dlitel'nogo subfebriliteta [Slow adaptation of servicemen of the new replenishment as one of the factors in the development of diseases and conditions, in particular, long subfebrile]. Medicinskii vestnik MVD [Medical Bulletin MIA]. 2014; LHVIII (1): 28-32.
 21. Belevitin AB, Akimkin VG, Mosjagin VD et al. Organizacionno-jependiologicheskie aspekty profilaktiki vnebol'nichnoj pnevmonii v vojskikh kollektivah [Organizational and epidemiological aspects of the prevention of community-acquired pneumonia in military units]. Voенно — medicinskii zhurnal [Military Medical Journal]. 2009; 9: 56-63.
 22. O'Shea MK et al. Respiratory infections in the military. J R Army Med Corps. 2013; 159: 181–189.
 23. Budul Jul. Mediko-jekonomicheskoe obosnovanie immunizacii voennosluzhashhij po prizyvu vnutrennih vojsk MVD Rossii vakcinoj «Pnevmo23» [Medico-economic assessment of immunization conscripts of internal troops of the Russian Interior Ministry vaccine «Pnevmo23»]. Aktual'nye problemy medicinskogo obespechenija vojsk (sil) na strategicheskikh napravlenijah: sbornik tezisov dokladov Vsearmejskoj nauchno-prakticheskoi konferencii 22 nojabrja 2013 goda [Actual problems of medical support of troops (forces) in strategic areas: abstracts of the All-Army scientific and practical conference November 22, 2013]. SPb: VMedA [Saint Petersburg: MMA]. 2013; 13-14.

ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБРАЩАЕМОСТИ ЗА ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩЬЮ

БЕРСЕНЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, докт. мед. наук, руководитель Центра высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12/1, стр. 1, тел. +7-916-216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

ЛАЛАБЕКОВА МАРИНА ВАЛЕРЬЕВНА, проректор по связям с общественностью и воспитательной работе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, тел. +7-903-295-66-81, e-mail: lalabekova_mv@rsmu.ru

ЧЕРКАСОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, докт. мед. наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, Москва, 105064, ул. Воронцово Поле, 12/1, стр. 1, тел. +7-967-079-68-96, e-mail: cherkasovsn@nrph.ru

МЕШКОВ ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ, докт. мед. наук, руководитель сектора координации научных исследований ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Семашко», Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 12/1, стр. 1, тел. +7-985-179-10-83, e-mail: meshkovdo@nrph.ru

Реферат. Рассматриваются актуальные вопросы территориального планирования объемов первичной медико-санитарной помощи в Тверской области Российской Федерации. **Цель** — изучение территориальных особенностей обращаемости за первичной медико-санитарной помощью в Тверской области РФ. **Материал и методы.** Исследование проведено по данным статистического учета обращений граждан Тверской области за первичной медико-санитарной помощью. Частота обращаемости изучалась на пяти территориальных типах, которые различались структурой населения, доступностью медицинской помощи и уровнем первичной заболеваемости. **Результаты и их обсуждение.** Разработаны нормативы для планирования объемов первичной медико-санитарной помощи с учетом особенностей территории. Доказаны зависимости частоты обращений от возраста, пола, места проживания и уровня первичной заболеваемости как для врачебного, так и для доврачебного уровня оказания медицинской помощи. **Заключение.** На основании полученных результатов мы считаем возможным рекомендовать использование территориальных нормативов в различных субъектах Российской Федерации. **Ключевые слова:** первичная медико-санитарная помощь, территориальное планирование, нормативы потребности в медицинской помощи.

Для ссылки: Территориальные особенности обращаемости за первичной медико-санитарной помощью / Е.А. Берсенева, М.В. Лалабекова, С.Н. Черкасов, Д.О. Мешков // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.43—47. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).43-47.

TOPICAL ISSUES OF PRIMARY HEALTH CARE INCIDENCE

BERSENEVA EVGENIA A., D. Med. Sci., Head of Higher and supplementary professional education department of N. Semashko National Research Institute of Public Health, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12/1, build. 1, tel. +7-916-216-84-59, e-mail: eaberseneva@gmail.com

LALABEKOVA MARINA V., vice-principal on public relations and discipline of N. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1, tel. +7-903-295-66-81, e-mail: lalabekova_mv@rsmu.ru

CHEKASOV SERGEY N., D. Med. Sci., chief research worker of N. Semashko National Research Institute of Public Health, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12/1, build. 1, tel. +7-967-079-68-96, e-mail: cherkasovsn@nrph.ru

MESHKOV DMITRY O., D. Med. Sci., Head of scientific research coordination sector of N. Semashko National Research Institute of Public Health, Russia, 105064, Moscow, Vorontsovo Pole str., 12/1, build. 1, tel. +7-985-179-10-83, e-mail: meshkovdo@nrph.ru

Abstract. Topical issues of primary health care volume territory planning in the Tver region of the Russian Federation are considered in the article. **Aim.** Study of territorial features of primary health care incidence in the Tver region of the Russian Federation. **Material and methods.** The research was conducted according to statistical accounting of primary health care incidence in the Tver region. The incidence was studied on 5 types of territories different in population structure as well as in medical care access and primary incidence levels. **Results and discussion.** Standard rates were developed for primary health care volume planning taking into account the features of the territory. Dependence of the incidence on age, gender, place of residence and primary incidence level was proved both for medical and pre-medical healthcare levels. **Conclusion.** On the basis of the results received, we find it possible to recommend using the standards in various territorial subjects of the Russian Federation.

Key words: primary health-care, territorial planning, standard rates of medical care volume.

For reference: Berseneva EA, Lalabekova MV, Meshkov DO, Cherkasov SN. Topical issues of primary health care incidence. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 43—47. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).43-47.

Система здравоохранения в современном государстве является отраслью, потребляющей значительное количество материальных, кадровых и финансовых ресурсов [1]. Обеспечение доступности медицинской помощи, достижение высокой эффективности использования ресурсов тесно связаны с качеством планирования объемов и структуры медицинской помощи [2, 3]. В этой связи особо важное значение приобретает разработка оптимальных вариантов управления объемами медицинской помощи населению, исходя из региональных особенностей демографической ситуации, состояния здоровья населения, ресурсного обеспечения учреждений здравоохранения, уровня доступности [4, 5]. В данном контексте территориальное планирование является одним из важнейших элементов стратегии реформирования здравоохранения [6]. Однако до настоящего времени территориальные особенности потребления медицинской помощи, такие как тип населения (городской или сельский), территориальная доступность, отдаленность от областного центра, уровень заболеваемости, не учитываются при разработке текущих и перспективных планов, в том числе и программы государственных гарантий [7, 8].

С целью изучения территориальных особенностей обращаемости за первичной медико-санитарной помощью были использованы данные Территориального фонда обязательного медицинского страхования Тверской области в отношении количества зарегистрированных обращений и данные Территориального управления Росстата в отношении численности населения. С помощью кластерного анализа, методики Варда были выделены пять территорий, различающихся по типу населения: городское и сельское, уровню общей заболеваемости и отдаленности от областного центра (для сельских территорий). Отдаленность сельских муниципальных образований (сельских административных районов) предполагала сниженную доступность получения медицинской помощи в условиях областных медицинских организаций, несмотря на хорошо развитую дорожную сеть и транспортное сообщение на всей территории Тверской области. Для всех кластеров возрастно-половая структура населения достоверно не различалась ($p > 0,05$).

В первый кластер (1-я группа сравнения) включили городское население, проживающее в г. Твери, которое обладало наилучшей доступностью медицинской помощи как в городских, так и в областных медицинских организациях и зарегистрированный уровень общей и первичной заболеваемости, соответствующий среднеобластным показателям (отклонение не превышало две величины ошибки средней арифметической).

Во второй и третий кластер включили население, проживающее в административных районах, центрами которых являются «малые» города Тверской области, что обеспечивало высокий уровень территориальной доступности для жителей административных центров и более низкий уровень территориальной доступности для сельского населения данного административного района.

Во второй кластер (2-я группа сравнения) включили два административных района с высоким уровнем заболеваемости (уровень заболеваемости как общей, так и первичной выше среднеобластных показателей). Уровень общей заболеваемости в данных административных территориях по данным за 2014 г. составил 1 627,1 на 1 000 населения для одного района и 1 740,8 на 1 000 населения для второго района, что выше или на уровне среднеобластных показателей (1 716,3 на 1 000 населения). В третий кластер (3-я группа сравнения) включили два административных района с низким уровнем заболеваемости. Уровень первичной заболеваемости составил 555,8 против 814,1 на 1 000 населения, что ниже среднеобластных показателей (1 716,3 на 1 000 населения).

В четвертый и пятый кластеры включили население, проживающее в административных районах с преобладанием сельского населения и с минимальным расстоянием до областного центра в 130 км, что определяло для населения сниженный уровень доступности медицинской помощи как в областных медицинских организациях, так и расположенных на территории административного района. Анализ внутригрупповых различий (4-я и 5-я группа сравнения) по частоте обращения за медицинской помощью по терапевтическому профилю показал, что уровень обращаемости и соответственно показатель обращаемости не имеют достоверных различий ($p > 0,05$) на территориях, включенных в данную группу.

В четвертый кластер (4-я группа сравнения) включили три территории с высоким уровнем первичной заболеваемости (соответствующим или превышающим среднеобластные показатели). В пятый кластер (5-я группа сравнения) включили три территории с низким уровнем первичной заболеваемости (ниже, чем среднеобластные показатели). Анализ внутригрупповых различий (4-я группа сравнения) по частоте обращения за медицинской помощью по терапевтическому профилю показал, что уровень обращаемости и соответственно показатель обращаемости не имеют достоверных различий ($p > 0,05$) на территориях, включенных в данную группу. Возрастные структуры населения на территориях, включенных в 4-ю группу сравнения, не имели значимых различий.

В итоге выполненное разделение по кластерам или группам сравнения позволило оценить взаимосвязь таких факторов, как территориальная доступность медицинской помощи, место проживания населения, уровень общей и первичной заболеваемости и величины потребности в медицинской помощи.

Анализ проводили в отношении только взрослого населения, которое самостоятельно принимает решение о необходимости обращения. В качестве результата планирования использовали именно число первичных обращений за медицинской помощью, так как число посещений тесно коррелирует с уровнем обеспеченности врачами (рассчитывался коэффициент корреляции, $r = 0,72 \pm 0,14$) и может произвольно корректироваться под воздействием организационных решений врачей и организаторов здравоохранения (Черкасов С.Н., 2016).

Обращаемость рассчитывалась как отношение количества обращений к численности данной возрастной группы населения. Для увеличения надежности полученных результатов использовался коэффициент 1000. Показатели обращаемости первоначально рассчитывались для каждого 5-летнего возрастного интервала отдельно, затем производилась группировка в два или три укрупненных возрастных интервала для каждого пола в соответствии с разницей накопленных вероятностей. Анализ статистического ряда показателей обращаемости по административным районам выявил достоверные значения асимметрии (1,12, отличие от нуля достоверное, $p < 0,05$) и эксцесса (2,47, отличие от нуля достоверное, $p < 0,05$), что свидетельствует об отсутствии признаков «нормальности» распределения. Следовательно, при анализе статистических рядов нами были использованы непараметрические методы.

Средний показатель обращаемости по всем территориям составил 1,96 обращения на одного жителя в год. Минимальное число обращений составило 1,24 на одного жителя в год, максимальное — 3,37 на одного жителя в год. Однако вариация показателя обращаемости (21,5%) свидетельствовала об умеренной степени изменения статистического показателя.

Сравнение частоты обращений (критерий χ^2 Пирсона) за медицинской помощью по терапевтическому профилю в амбулаторных условиях показывает, что обращаемость для мужчин в возрасте до 50 лет, проживающих в г.Твери (1-я группа сравнения) и в административных районах с высоким уровнем заболеваемости (2-я группа сравнения), достоверно не отличается ($516 \pm 10,3$ против $480 \pm 36,2$ на 1000 мужского населения) ($p > 0,05$), тогда как для мужчин, проживающих в административных районах с низким уровнем заболеваемости (3-я группа сравнения), уровень обращаемости был достоверно ниже ($257 \pm 24,8$ на 1000 мужчин в возрасте до 50 лет) ($p < 0,05$). Уровень обращаемости для мужчин в возрасте старше 50 лет для 3-й группы сравнения был наименьшим [частота обращений в г. Твери была наибольшей — $1207 \pm 20,7$, для 2-й группы сравнения — $926 \pm 39,4$ ($p < 0,05$), для 3-й группы сравнения — $730 \pm 27,4$ на 1000 мужского населения ($p < 0,05$)]. Анализ внутригрупповых различий (3-я группа сравнения) в частоте обращения за медицинской помощью по терапевтическому профилю показал, что уровень обращаемости и соответственно показатель обращаемости выше в том административном районе, где уровень сельского населения ниже.

В отношении женщин сравнение частоты обращений за медицинской помощью по терапевтическому профилю в амбулаторных условиях показывает, что наименьшая обращаемость женщин в возрасте до 50 лет зарегистрирована на территориях с низким уровнем первичной заболеваемости ($439 \pm 18,7$ на 1000 женщин соответствующего возраста), тогда как обращаемость для женщин в возрасте до 50 лет, проживающих в г. Твери, достоверно выше ($915 \pm 28,3$ на 1000 женщин соответствующего возраста). Также

она выше и в районах с высоким уровнем первичной заболеваемости ($699 \pm 38,3$ на 1000 женского населения соответствующего возраста) ($p < 0,05$ для всех трех групп сравнения). Аналогичные закономерности наблюдались и в отношении женщин в возрасте старше 50 лет.

Представленные данные свидетельствуют, что более низкие уровни первичной заболеваемости наблюдаются на фоне более низких показателей общей смертности, следовательно, не могут быть объяснены низкой выявляемостью заболеваний среди населения. Низкий уровень заболеваемости обуславливает и более низкий уровень обращаемости за медицинской помощью, что позволяет предварительно считать уровень регистрируемой первичной заболеваемости как один из факторов, определяющих потребность в медицинской помощи.

Сравнительный анализ с вовлечением данных 4-й и 5-й групп сравнения подтвердил, что частота обращений за амбулаторной первичной медико-санитарной медицинской помощью по терапевтическому профилю зависит от пола, возраста и удельного веса сельского населения, который косвенно определяет доступность медицинской помощи. В отношении уровня заболеваемости не получило подтверждение предположение о зависимости частоты обращений от уровня заболеваемости на примере сельских удаленных административных районов. В 4-й группе сравнения (районы с высоким уровнем общей и первичной заболеваемости) и в 5-й группе сравнения (районы с низким уровнем заболеваемости) показатели обращаемости за врачебной медицинской помощью не имели достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного исследования доказано, что в процессе планирования потребности в медицинской помощи в амбулаторных условиях по терапевтическому профилю рекомендуется учитывать разный уровень востребованности для мужчин и для женщин в возрастных группах до 50 лет и старше 50 лет, а также осуществлять планирование в зависимости от территориального типа.

Для осуществления процесса планирования необходимых объемов медицинской помощи по терапевтическому профилю целесообразно выделить территории с преимущественным городским населением (первый тип территории) и территории с высоким удельным весом сельского населения (второй тип территории). К первому типу рекомендуется отнести городские округа с полным отсутствием сельского населения (1-я группа сравнения — в настоящем исследовании г. Тверь) и административные районы, центром которых являются города, и удельный вес сельского населения не превышает 25%. Для первого типа территории уровень потребности не зависит от уровня обеспеченности врачами, однако зависит от уровня первичной заболеваемости. При планировании следует учитывать возрастную структуру населения, которую для осуществления примерных расчетов достаточно разделить на две возрастные группы: до 50 лет и старше 50 лет. Первый территориальный тип целесообразно разделить на два подтипа: с высоким

уровнем первичной заболеваемости и с низким уровнем первичной заболеваемости.

Во второй тип территории целесообразно включать территории с удельным весом сельского населения более 35%. Потребность в объемах медицинской помощи для мужского населения, проживающего на территориях такого типа, зависит от уровня первичной заболеваемости и не зависит от уровня обеспеченности врачами.

Рекомендуемый норматив обращений по терапевтическому профилю для территорий первого типа с высоким уровнем заболеваемости составляет для мужчин в возрасте до 50 лет 520—540 обращений на 1 000 населения мужского пола соответствующего возраста в год, для мужчин в возрасте старше 50 лет — 840—860 обращений на 1 000 населения мужского пола соответствующего возраста в год. Для территории с низким уровнем первичной заболеваемости потребность ниже на 40% при равной обеспеченности врачами.

Рекомендуемый норматив обращений по терапевтическому профилю для территорий первого типа с высоким уровнем заболеваемости составляет для женщин в возрасте до 50 лет 700—720 обращений на 1 000 населения женского пола соответствующего возраста в год, для женщин в возрасте старше 50 лет — 1 300 обращений на 1 000 населения женского пола соответствующего возраста в год. Для территории с низким уровнем первичной заболеваемости потребность ниже на 40% при равной обеспеченности врачами.

Рекомендуемый норматив обращений по терапевтическому профилю для территорий второго типа вне зависимости от уровня заболеваемости составляет для мужчин в возрасте до 50 лет 530—550 обращений на 1 000 населения мужского пола соответствующего возраста в год, для мужчин в возрасте старше 50 лет — 1 100—1 150 обращений на 1 000 населения мужского пола соответствующего возраста в год.

Рекомендуемый норматив обращений по терапевтическому профилю для территорий второго типа вне зависимости от уровня заболеваемости составляет для женщин в возрасте до 50 лет 900—920 обращений на 1 000 населения женского пола соответствующего возраста в год, для женщин в возрасте старше 50 лет — 1 600—1 650 обращений на 1 000 населения женского пола соответствующего возраста в год.

Таким образом, также как и в отношении мужчин, женщин, проживающих на территориях с преобладанием сельского населения, не следует разделять на подгруппы в зависимости от уровня первичной заболеваемости, а рассматривать их как единый территориальный тип (второй тип).

Приведенные принципы территориального деления основаны на анализе только врачебного уровня медицинской помощи. Несомненно, наибольший объем первичной медико-санитарной помощи — врачебный, однако на территориях, где проживает сельское население, данный вид медицинской помощи может оказываться в соответствии с положениями ст. 33 Федерального за-

кона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016) фельдшерами, акушерками и другими медицинскими работниками со средним медицинским образованием. Для достижения полноты описания потребности был выполнен анализ востребованности доврачебной первичной медико-санитарной помощи на территориях, где проживало сельское население. Следовательно, 1-я группа сравнения, включающая население, проживающее в г. Твери, не являлась объектом анализа. Также из анализа было исключено городское население, проживающее в «малых» городах. В данном случае учитывалось только сельское население.

Закономерности, выявленные при анализе обращаемости за доврачебной медицинской помощью, были аналогичны выявленным при анализе врачебной помощи по терапевтическому профилю. Был обнаружен разный уровень востребованности для мужчин и женщин, для возрастных групп до 50 лет и старше 50 лет. В отношении территориального типа анализ доврачебной помощи показал целесообразность разделения второго территориального типа территорий с удельным весом сельского населения более 35%, расположенных на большом расстоянии от областного центра, на два подтипа: с высоким уровнем первичной заболеваемости и с низким уровнем первичной заболеваемости. Следовательно, планирование уровня обращаемости следует проводить с учетом не только врачебного уровня оказания первичной медико-санитарной помощи, но и доврачебного уровня.

Таким образом, осуществление планирования необходимых объемов медицинской помощи целесообразно проводить с учетом территориальных особенностей, выделяемых по типу населения, отдаленности от базовых медицинских организаций, а также уровня первичной заболеваемости. При планировании рекомендуется учитывать не только врачебный уровень оказания медицинской помощи, но и доврачебный.

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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев, Р.У. Стратегия охраны здоровья населения как основа социальной политики государства / Р.У. Хабриев, А.Л. Линденбратен, Ю.М. Комаров // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2014. — № 3. — С.3—5.
2. Щербаков, Д.В. Проблемы планирования и оценки потребности населения в специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи / Д.В. Щербаков // Российская академия медицинских

наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. — 2014. — № 1. — С.327—329.

3. Шипова, В.М. Современные проблемы планирования медицинской помощи / В.М. Шипова, Т.Н. Воронцов // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. — 2014. — № 1. — С.306—310.
4. Щепин, В.О. Современные демографические тенденции в Российской Федерации / В.О. Щепин, Т.И. Расторгуева, О.Б. Карпова // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. — 2013. — № 2. — С.10—13.
5. Черкасов, С.Н. Использование демографического анализа при планировании объемов медицинской помощи / С.Н. Черкасов, М.С. Курносиков, И.Л. Сопова // Экология и здоровье человека на Севере: сб. науч. тр. VI Конгресса с международным участием / под ред. П.Г. Петрова. — Киров, 2016. — С.601—605.
6. Демографические процессы на территории Тверской области за период с 1994 по 2015 год / М.В. Лалабекова, С.Н. Черкасов, Е.А. Берсенева, Д.О. Мешков // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. — 2015. — № 6. — С.87—100.
7. Берсенева, Е.А. Информационные системы в управлении лечебно-профилактическим учреждением / Е.А. Берсенева // Врач и информационные технологии. — 2006. — № 4. — С.75—76.
8. Актуальные вопросы создания автоматизированной системы расчета объемов первичной медико-санитарной помощи в Тверской области / Е.А. Берсенева, М.В. Лалабекова, С.Н. Черкасов, Д.О. Мешков // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9. — № 4. — С.15—20.

REFERENCES

1. Habriev RU, Lindenbraten AL, Komarov JuM. Strategii ohrany zdorov'ja naselenija kak osnova social'noj politiki gosudarstva [Population Health strategies as basis of social policy of the state]. Problemy social'noj gigieny, zdavoohranenija i istorii mediciny [Problems of social hygiene, health care and history of medicine]. 2014; 3: 3-5.
2. Shherbakov DV. Problemy planirovaniya i ocenki potrebnosti naseleniya v specializirovannoy (v tom chisle vyisokotekhnologichnoy) medicinskoj pomoshhi [Problems of planning and assessment of need of the population for specialized medical care]. Rossijskaja akademija

medicinskih nauk; Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja [Russian academy of medical sciences; Bulletin of National research institute of public health]. 2014; 1: 327-329.

3. Shipova VM, Voroncov TN. Sovremennye problem planirovanija medicinskoj pomoshhi [Modern problems of medical care planning]. Rossijskaja akademija medicinskih nauk; Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja [Russian academy of medical sciences; Bulletin of National research institute of public health]. 2014; 1: 306-310.
4. Shhepin VO, Rastorgueva TI, Karpova OB. Sovremennye demograficheskie tendencii v Possijskoj Federacii [Current demographic trends in the Russian Federation]. Rossijskaja akademija medicinskih nauk. Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja [Russian academy of medical sciences. Bulletin of National research institute of public health]. 2013; 2: 10-13.
5. Cherkasov SN, Kurnosikov MS, Sopova IL. Ispol'zovanie demograficheskogo analiza pri planirovanii ob'emov medicinskoj pomoshhi [Population analysis use when planning medical care amounts]. V sbornike: Jekologija i zdorov'e cheloveka na Severe sbornik nauchnyh trudov VI-go Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem; Pod redakciej Petrova PG [In the collection: Ecology and health of the person in the north the collection of scientific works of the VI Congress with the international participation; Under Petrov P edition]. 2016: 601-605.
6. Lalabekova MV, Cherkasov SN, Berseneva EA, Meshkov DO. Demograficheskie process na territorii Tverskoj oblasti za period s 1994 po 2015 [Demographic processes in the territory of the Tver region from 1994 for 2015]. Rossijskaja akademija medicinskih nauk. Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja [Russian academy of medical sciences. Bulletin of National research institute of public health]. 2015; 6: 87-100.
7. Berseneva EA. Informacionnye sistemy v upravlenii lechebno-profilakticheskim uchrezhdeniem [Information systems in medical organization management]. Vrach i informacionnye tehnologii [Doctor and information technologies]. 2006; 4: 75-76.
8. Berseneva EA. Aktual'nye voprosy sozdania avtomatizirovannoy sistemy rascheta ob'emov pervichnoy medicosanitarной pomoshhi v Tverskoj oblasti [Topical issues of tver region primary health care volumes calculation automated system creation]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (4): 15-20.



МАЛОИНВАЗИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С КРУПНЫМ МНОЖЕСТВЕННЫМ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ

АБРАМОВА АЛИСА ГАРИКОВНА, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150023, Ярославль, ул. Гагарина, 12, тел. 8-920-655-67-96, e-mail: Aliceabramova@rambler.ru

ХОРЕВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150023, Ярославль, ул. Гагарина, 12, тел. 8-902-330-51-11, e-mail: khorev48@mail.ru

КОЗЛОВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150023, Ярославль, ул. Гагарина, 12, тел. 8-920-656-25-25, e-mail: SVKu@yandex.ru

ПЛЮТА АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150023, Ярославль, ул. Гагарина, 12, тел. 8-905-634-01-96

БЛАГОВ ДМИТРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150023, Ярославль, ул. Гагарина, 12, тел. 8-903-825-76-83, e-mail: D-Blagov@yandex.ru

КЛОКОВ ВАДИМ АНДРЕЕВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150023, Ярославль, ул. Гагарина, 12, тел. 8-903-691-07-37, e-mail: klokov-mail@yandex.ru

АБРАМОВ ГАРИК СЕРИОПОВИЧ, врач-хирург ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 10», Россия, 150023, Ярославль, ул. Гагарина, 12, тел. 8-930-103-12-70, e-mail: Garikabramov59@gmail.com

Реферат. Цель исследования — оценить клинический эффект различных малоинвазивных методов оперативного вмешательства при холедохолитиазе. **Материал и методы.** Проведен анализ малоинвазивного хирургического лечения 198 пациентов с крупным множественным холедохолитиазом. Пациенты были разделены на четыре группы по методу выполняемой операции: группа А — 68 пациентов, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, литотрипсия, литоэкстракция; группа В — 30 пациентов, мини-лапаротомная холедохолитотомия, механическая дилатация большого дуоденального сосочка, внутреннее дренирование холедоха; группа С — 46 пациентов, мини-лапаротомная холедохолитотомия, холедоходуоденостомия; группа D — 54 пациента, мини-лапаротомная холедохолитотомия, дренированием холедоха по Керу. Критерии оценки: продолжительность анальгетической и антибактериальной терапии, пареза кишечника, нормализации билирубина и лейкоцитов крови, госпитализации, интраоперационные и послеоперационные осложнения. **Результаты и их обсуждение.** В группе А интраоперационных осложнений встречалось больше, в 16 случаях использованы конверсии на открытые операции. Сроки анальгетической, антибактериальной терапии, нормализации лейкоцитов и билирубина в группах В и D значительно ниже. Минимальная продолжительность пареза кишечника отмечена в группах с выполненной мини-лапаротомией, минимальные сроки госпитализации в группе В. Различий в группах А и С не выявлено, за исключением сроков нормализации билирубина. В основном послеоперационные осложнения возникали в группах А и С. В группе В отсутствует травматичность удаления дренажа. **Заключение.** Мини-лапаротомный доступ малотравматичен, является радикальным, сокращает сроки госпитализации, позволяет выполнять различные манипуляции на желчных протоках. Механическая дилатация большого дуоденального сосочка более щадящая, не приводит к кровотечению из сфинктера. Внутренний дренаж в холедохе служит каркасом, предотвращая стриктуру холедоха, большого дуоденального сосочка, сохраняет естественный ток желчи, не вызывает сложностей при экстракции.

Ключевые слова: холедохолитиаз, холедохолитотомия, мини-лапаротомия, внутреннее дренирование холедоха, эндоскопическая папиллосфинктеротомия.

Для ссылки: Малоинвазивное лечение пациентов с крупным множественным холедохолитиазом / А.Г. Абрамова, А.Н. Хорев, С.В. Козлов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С. 48—53. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).48-53.

MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH MASSIVE MULTIPLE CHOLEDOCHOLITHIASIS

ABRAMOVA ALISA G., graduate student of the Department of surgery of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150023, Yaroslavl, Gagarin str., 12, tel. 8-920-655-67-96, e-mail: Aliceabramova@rambler.ru

KHOREV ALEXANDER N., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of surgery of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150023, Yaroslavl, Gagarin str., 12, tel. 8-902-330-51-11, e-mail: khorev48@mail.ru

KOZLOV SERGEY V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of surgery of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150023, Yaroslavl, Gagarin str., 12, tel. 8-920-656-25-25, e-mail: SVKy@yandex.ru

PLJUTA ANDREY V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of surgery of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150023, Yaroslavl, Gagarin str., 12, tel. 8-905-634-01-96

BLAGOV DMITRIY A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of surgery of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150023, Yaroslavl, Gagarin str., 12, tel. 8-903-825-76-83, e-mail: D-Blagov@yandex.ru

KLOKOV VADIM A., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of surgery of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150023, Yaroslavl, Gagarin str., 12, tel. 8-903-691-07-37, e-mail: klokov-mail@yandex.ru

ABRAMOV GARIK S., surgeon of Clinical hospital №10, Russia, 150023, Yaroslavl, Gagarin str., 12, tel. 8-930-103-12-70, e-mail: Garikabramov59@gmail.com

Abstract. Aim. To evaluate clinical effect of minimally invasive choledocholithiasis surgery. **Material and methods.** We conducted an analysis of minimally invasive surgical treatment of 198 massive multiple choledocholithiasis cases. The patients have been divided into 4 groups according to the surgical method: Group A — 68 patients with endoscopic papillosphincterotomy, lithotripsy, lithoextraction; Group B — 30 patients with mini laparotomy, choledochotomy, lithoextraction, mechanical dilation of the major duodenal papilla and internal drainage of the common bile duct; Group C — 46 patients with mini laparotomycholedochotomy, lithoextraction and choledochoduodenostomy; Group D — 54 patients with mini laparotomy, choledochotomy, lithoextraction and external drainage of the common bile duct by T-tube. Evaluation criteria: duration of analgesia and antibiotic treatment, intestinal paresis, normalization of bilirubin and leukocyte level, hospitalization, operative and postoperative complications. **Results and discussion.** We have found the biggest number of operative complications in group A. In 16 cases we used conversion to open surgery. Duration of analgesia, antibiotic treatment, normalization of white blood cells and bilirubin levels was significantly lower in groups B and D comparing to A and C. Minimal duration of intestinal paresis has been observed in the groups with mini laparotomy performed. In most cases postoperative complications were found in patients from groups A and C. Traumatic removal of drainage was not present in group B. **Conclusion.** Mini laparotomy access radically reduces duration of hospitalization. It also allows performing different manipulations on the common bile duct. Mechanical dilatation of the major duodenal papilla is less traumatic comparing to endoscopic papillosphincterotomy. Internal drainage of the common bile duct prevents the stricture of the common bile duct and of the major duodenal papilla. It can be easily removed.

Key words: choledocholithiasis, choledochotomy, mini laparotomy, internal drainage of the common bile duct, endoscopic papillosphincterotomy.

For references: Abramova AG, Khorev AN, Kozlov SV, Pljuta AV, Blagov DA, Klokov VA, Abramov GS. Minimally invasive treatment of patients with massive multiple choledocholithiasis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 48—53. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).48-53.

Введение. Проблема лечения пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в последние годы приобрела особую актуальность в связи с продолжающимся ростом частоты осложнений. В России, по сведениям разных авторов, ЖКБ выявляется у 5,3—40% населения [1]. Несмотря на неуклонный рост и совершенствование хирургических вмешательств при ЖКБ, частота осложнений как заболевания, так и самих операций остается на высоком уровне. В частности, частота холедохолитиаза варьирует от 10 до 35%, причем этот показатель увеличивается с возрастом больных [2, 3]. С развитием малоинвазивных технологий эндоскопические, лапароскопические, мини-лапаротомные операции стали методами выбора в лечении холедохолитиаза, однако до сих пор нет единого стандарта лечения данной категории больных. Повторные операции на желчных протоках не только сложны в техническом исполнении, но и в большинстве случаев сопровождаются высокой летальностью (7—17%) [4, 5]. Дискутабельным остается и выбор между наружным дренированием желчных протоков и наложением билиодигестивных анастомозов. Отсюда

очевидна актуальность разработки малотравматичной литоэкстракции из общего желчного протока, а также способов его дренирования, в особенности при наличии у пациентов множественного крупного холедохолитиаза.

Цель исследования — оценить клинический эффект различных малоинвазивных методов оперативного вмешательства при холедохолитиазе.

Материал и методы. Проведен анализ результатов малоинвазивного хирургического лечения 198 пациентов с крупным множественным холедохолитиазом, находившихся на лечении в ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 10» на базе кафедры факультетской хирургии ЯГМУ г. Ярославля в период с 2005 по 2015 г. Обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10 посредством дисперсионного анализа непараметрическим методом Краскела — Уоллиса. С целью оценки качественных признаков использована вариационная статистика Фишера — Пирсона χ^2 , для достоверности результатов — критерий Фишера (двусторонний тест). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Все пациенты были раз-

делены на четыре группы по методу выполняемой операции: группа А — 68 пациентов, которым была выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), эндоскопическая литоэкстракция (ЭЛЭ) в сочетании с литотрипсией (ЛТ); группа В — 30 пациентов, у которых выполнялась мини-лапаротомия с помощью набора «мини-ассистент» (М.И. Прудков), холецистэктомия, холедохолитотомия и временное внутреннее дренирование холедоха в двенадцатиперстную кишку путем заведения силиконовой трубки по нашей методике; группа С — 46 пациентов, которым была выполнена мини-лапаротомная холецистэктомия, холедохолитотомия с наложением холедоходуоденоанастомоза, группа D — 54 пациента с выполненной мини-лапаротомной холецистэктомией, холедохолитотомией и наружным дренированием холедоха Т-образным дренажом Кера. Показанием к оперативным пособиям являлось наличие у пациентов крупного множественного холедохолитиаза при хроническом калькулезном холецистите. Из включенных в исследование 198 пациентов было 166 женщин и 32 мужчины в возрасте от 39 до 89 лет. В качестве предоперационных диагностических мероприятий использовались стандартные анализы и исследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, рентгенография органов брюшной и грудной полостей и т.д.), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, эндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия, по возможности МР-холангиография. Всем пациентам, которым выполнялась ЭПСТ и ЭЛЭ, предварительно проводилась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), при выполнении открытых хирургических вмешательств обязательным условием являлась интраоперационная холангиография. Среди осложненных форм холедохолитиаза встречались такие, как механическая желтуха, стриктура большого дуоденального сосочка (БДС), острый и хронический холангит, хронический панкреатит. Частота встречаемости данных осложнений представлена в *табл. 1*.

Пациентам группы В при наличии стриктуры БДС в предоперационном периоде выполнялась ЭПСТ либо интраоперационная дилатация фатерова сосочка. Предпочтение отдавалось дилатации БДС в 24 (80%) случаях как менее травматичному методу. В группе D пациентам с папиллостенозом ЭПСТ проводилась в послеоперационном периоде. Для

оценки послеоперационного периода у пациентов использованы следующие критерии: продолжительность анальгетической и антибактериальной терапии, пареза кишечника, нормализация показателей билирубина и лейкоцитов крови, сроки госпитализации, интраоперационные и послеоперационные осложнения.

Результаты и их обсуждение. Всем пациентам группы А проводилась ЭПСТ игольчатым либо луковидным папиллотоматами в сочетании с литотрипсией и ЭЛЭ, а также интраоперационно выполнялась ЭРХПГ. В 15 случаях выполнить ЭПСТ не представилось возможным из-за сложностей канюляции, атипичного расположения БДС, осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в виде деформации луковицы, вклиненного конкремента, плотной фиксации корзинки Dormia в общем желчном протоке с невозможностью экстракции, требовавших оперативного вмешательства. В последних случаях в срочном порядке выполнялся мини-доступ с последующими холецистэктомией, холедохотомией, экстракцией корзинки и конкрементов, операция завершалась постановкой внутреннего дренажа.

В группе В пациентам осуществлялись аналогичные операции с использованием набора «мини-ассистент». После холедохотомии и литоэкстракции обязательно выполнялась контрольная интраоперационная холангиография, при наличии стеноза БДС проводилась дилатация последнего бужом и антеградная установка внутреннего дренажа через холедохотомическое отверстие (приоритетная справка от 08.12.2015 г. № 2015152612/17) (*рисунок*). При этом дистальный конец дренажа находился в двенадцатиперстной кишке. За счет проксимальной и дистальной корзинок дренажа исключается его миграция в холедох и двенадцатиперстную кишку. Во всех случаях к Винслоу отверстию устанавливался трубчатый дренаж. При разработанном алгоритме оперативного вмешательства конверсии на лапаротомный доступ не потребовались. Удаление холедохального дренажа проводилось на 14-е сут при ФГДС.

Пациентам группы С выполнялась мини-лапаротомная холецистэктомия, холедохолитотомия; при выявлении стриктуры БДС по результатам интраоперационной холангиографии операция завершалась наложением холедоходуоденоанастомоза. Основным предоперационным осложнением в данной группе, помимо стриктуры БДС, была механическая

Таблица 1

Количество осложненных форм холедохолитиаза

Заболевание	Группа А, n=68	Группа В, n=30	Группа С, n=46	Группа D, n=54
Механическая желтуха	57 (83,8%)	28 (93,3%)	44 (95,7%)	47 (87%)
Стриктура БДС	46 (67,6%)	21 (70%)	46 (100%)	6 (11,1%)
Острый холангит	3 (4,4%)	2 (6,7%)	5 (10,9%)	11 (20,4%)
Хронический холангит	11 (16,%)	8 (26,7%)	3 (6,5%)	17 (31,5%)
Хронический панкреатит	26 (38,2%)	7 (23,3%)	12 (26,1%)	19 (35,2%)



ФГДС — внутренний дренаж в просвете двенадцатиперстной кишки, антеградно установленный из мини-доступа в общий желчный проток

желтуха. Всем пациентам проводилось дренирование подпеченочного пространства трубчатым и марлевым дренажами. В группе D пациентам также выполнялась мини-лапаротомная холецистэктомия, холедохолитотомия. При отсутствии стриктуры БДС, в случае выявления острого холангита, операция завершалась наружным дренированием общего желчного протока Т-образным дренажом Кера. Операция завершалась аналогично дренированием подпеченочного пространства трубчатым и марлевым дренажами.

На основании дисперсионного анализа Краскела — Уоллиса минимальные сроки средней продолжительности операций имели место в группе А по сравнению с группами В, С и D ($p=0,03$, $p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). При открытых оперативных вмешательствах статистически значимые различия получены в группе В ($p<0,001$). Различий в группах С и D не выявлено ($p=1,0$). Результаты приведены в *табл. 2*.

Интраоперационные осложнения представлены в *табл. 3*, их общая доля составила 15,7%.

В группе А по сравнению с группами В, С и D интраоперационных осложнений встречалось больше ($p=0,02$, $p=0,02$, $p=0,03$) соответственно двустороннему критерию Фишера. Статистически значимых различий между группами В, С и D не выявлено ($p=1,0$, $p=0,7$, $p=0,7$ соответственно). При таких интраоперационных осложнениях ЭПСТ, как повреждение общего желчного протока, технические сложности во время манипуляции, проводились открытые операции: в 15 случаях из мини-доступа с последующей литоэкстракцией и внутренним дренированием холедоха, в 1 случае — лапаротомным путем и наружным дренированием холедоха дренажом Кера, в группах В, С и D конверсий не было ($p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$ соответственно).

Результаты течения послеоперационного периода у пациентов во всех группах согласно отобранным критериям представлены в *табл. 4*. В группе А рассматривались 52 случая успешно проведенных

Т а б л и ц а 2

Длительность операции

Время операции, мин	Группа А, n=68	Группа В, n=30	Группа С, n=46	Группа D, n=54
Среднее (стандартное отклонение)	76 (13)	90 (11)	121 (16)	113 (16)
Медиана (верхний и нижний квартили)	75 (65—85)	90 (80—95)	120 (110—130)	110 (100—120)

Т а б л и ц а 3

Интраоперационные осложнения

Осложнения	Группа А, n=68	Группа В, n=30	Группа С, n=46	Группа D, n=54
Кровотечение из БДС	3	—	—	—
Перфорация желчного пузыря	—	1	2	3
Повреждение холедоха	1	—	1	2
Повреждение пузырной артерии до лигирования	—	1	1	1
Жесткая фиксация корзинки Дормиа в холедохе	7	—	—	—
Невозможность выполнить операцию ввиду технических сложностей	8	—	—	—
Всего	19 (27,9%)	2 (6,7%)	4 (8,7%)	6 (11,1%)

Т а б л и ц а 4

Течение послеоперационного периода

Критерии оценки	Группа А, n=52, дни	Группа В, n=30, дни	Группа С, n=46, дни	Группа D, n=54, дни
Анальгетическая терапия	7,3±2,4	5,5±1,2*	7,2±1,7	5,7±1,7 *
Антибактериальная терапия	8,8±2,7	7,1±1,9*	9,4±2,2	7,3±2,2*
Парез кишечника	3,1±1,3	2,1±0,9*	2,5±1,5*	2,3±1,4*
Сроки нормализации билирубина крови	7,7±2,2*	6,3±1,9*	9,1±1,6	6,5±1,3*
Сроки нормализации лейкоцитов крови	7,6±2,6	5,4±1,9*	7,7±2,1	5,8±2,5*
Госпитализация	15,0±2,4	10,6±2,1*	15,4±4,0	12,9±2,2*

* $p<0,05$.

Послеоперационные осложнения

Осложнения	Группа А, n=53	Группа В, n=30	Группа С, n=46	Группа D, n=54
Гематома послеоперационной раны	—	1	1	1
Нагноение послеоперационной раны	—	1	—	—
Резидуальный холедохолитиаз	11	—	8	4
Желчеистечение из хода Люшка	—	—	—	—
Перитонит	1	—	1	—
Острый холангит	6	—	21	2
Острый деструктивный панкреатит	17	—	—	—
Технические сложности при удалении дренажа, травматизация холедоха	—	—	—	7
Несостоятельность швов на общем желчном протоке	—	—	1	—
Тромбоземболия легочной артерии	—	—	1	—
Острая коронарная недостаточность	1	—	—	—
Летальные исходы	2	—	1	—
Всего	38 (73,1%)	2 (6,7%)	34 (76,1%)	14 (25,9%)

ЭПСТ и ЭЛЭ. Оценка вышеприведенных критериев осуществлялась в днях, данные приведены с указанием среднего и стандартного отклонения.

На основании проведенного дисперсионного анализа Краскела — Уоллиса можно считать, что в группах В и D продолжительность анальгетической, антибактериальной терапии, сроки нормализации лейкоцитов и билирубина значительно ниже, чем в группах А и С ($p < 0,001$). Минимальная продолжительность пареза кишечника отмечена в группах с выполненной мини-лапаротомией ($p < 0,001$), сроки госпитализации — в группе В ($p < 0,001$). Статистически значимых различий по всем критериям, за исключением сроков нормализации билирубина ($p = 0,004$), в группах А и С не получено ($p = 1,0$).

Послеоперационные осложнения имели место как со стороны послеоперационной раны, так и в виде сопутствующей тяжелой сердечно-сосудистой патологии (табл. 5).

В большей степени послеоперационные осложнения возникали у пациентов в группах А и С ($p < 0,001$) ввиду осложнений, связанных непосредственно с холедоходуоденостомией: острого холангита, острого деструктивного панкреатита, резидуального холедохолитиаза. Получены статистически значимые различия между группами В и D ($p = 0,04$) в пользу пациентов с внутренним дренированием холедоха, в основном за счет отсутствия травматичности удаления дренажа. Основной причиной летальности у пациентов в группе С была декомпенсация сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в то время как в группе А — панкреонекроз в послеоперационном периоде. В группах В и D летальных исходов не было.

Выводы. ЭПСТ, литотрипсия и ЭЛЭ на сегодняшний день входят в «золотой стандарт» лечения пациентов с холедохолитиазом, но, как показывает исследование, не в случаях крупного множественного холедохолитиаза. У данной группы пациентов эндоскопическая методика приводит к ряду значительного количества послеоперационных осложнений, требующих в последующем открытого оперативного вмешательства. Мини-лапаротомный

доступ по травматичности сопоставим с эндоскопическими вмешательствами, при этом является радикальным, сокращает восстановительный период пациентов и сроки госпитализации, позволяет выполнять различные виды манипуляций на внепеченочных желчных протоках. Механическая дилатация БДС по сравнению с папиллотомией является более щадящей и физиологичной, не приводит к кровотечению из сфинктера после операции. Внутренний временный дренаж в общем желчном протоке служит каркасом, предотвращающим стриктуру холедоха и БДС, сохраняет естественный ток желчи, не вызывает сложностей при последующей его экстракции.

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. Размахнин, Е.В. Контактная литотрипсия при лечении холедохолитиаза / Е.В. Размахнин, Б.С. Хышиктуев, С.Л. Лобанов // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. — 2014. — № 7. — С.34—37.
2. Бобоев, Б.Д. Результаты одномоментного лапароскопического лечения больных холецистохоледохолитиазом / Б.Д. Бобоев // Анналы хирургической гепатологии. — 2012. — Т. 17, № 4. — С.80—83.
3. Эффективность комплексного применения малоинвазивных методик в лечении больных с холедохолитиазом / В.М. Дурлештер [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2012. — № 4. — С.15—21.
4. Повреждение магистральных желчных протоков при холецистэктомии из мини-доступа / В.Г. Агаджанов [и др.] // Эндовидеохирургия желчнокаменной болезни сегодня: проблемы и пути их преодоления: материалы выездного пленума правления РОЭХ, Екатеринбург, 30 ноября, 2012. — Екатеринбург, 2012. — С.18—20.

5. *Piecuch, J.* Biliary tract complications following 52 consecutive orthotopic liver transplants / *J. Piecuch, K. Witkowski* // *Ann. Transplant.* — 2001. — № 1. — P.36—38.

REFERENCES

1. Razmahnin EV, Hyshiktuev BS, Lobanov SL. Kontaktnaja litotripsija pri lechenii holedoholitiata [Contact lithotripsy in treatment of choledocholithiasis]. *Hirurgija; Zhurnal imeni NI Pirogova* [Surgery; Journal behalf of NI Pirogov]. 2014; 7: 34-37.
2. Boboev BD. Rezul'taty odnomomentnogo laparoskopicheskogo lechenija bol'nyh holecistoholedoholitiatom [Results of One-Step laparoscopic management of the cholecystocholedocholithiasis patients]. *Analy hirurgicheskoy gepatologii* [Annals of surgical hepatology]. 2012; 4 (17): 80-83.
3. Durlshter VM, Gabriel SA, Dynko VY et al. Jefferektivnost' kompleksnogo primenenija maloinvazivnyh metodik

v lechenii bol'nyh s holedoholitiatom [The efficiency of complex application minimally invasive methods in treatment of patients with choledocholithiasis]. *Vestnik hirurgicheskoy gastrojenterologii* [Bulletin Surgical Gastroenterology]. 2012; 4: 15-21.

4. Agadzhanov VG, Shulutko AM, Chanturija MO et al. Povrezhdenie magistral'nyh zhelchnyh protokov pri holecistjektomii iz mini-dostupa [Damage to the main bile duct during cholecystectomy from the minimal access]. *Jendovideohirurgija zhelchnokamennoj bolezni segodnja: problemy i puti ih preodolenija: materialy vyeznogo plenuma pravlenija ROJeH* [Endovideosurgery cholelithiasis today: problems and ways to overcome them: materials of plenum of the ROEH]. 2012; 18-20.
5. *Piecuch J, Witkowski K.* Biliary tract complications following 52 consecutive orthotopic liver transplants. *Ann Transplant.* 2001; 1: 36-38.

© Е.А. Ацель, А.В. Фомина, 2017

УДК 616.12-008.331.1-082

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).53-59

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

АЦЕЛЬ ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11, e-mail: atzel@mail.ru

ФОМИНА АННА ВЛАДИМИРОВНА, докт. фарм. наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГАУ ВО РУДН Минобрнауки России, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, e-mail: anutyk74@mail.ru

Реферат. Цель исследования — экспертная оценка качества оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам с артериальной гипертонией. **Материал и методы.** Проведена экспертная оценка 347 случаев оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам с артериальной гипертонией в условиях организационного эксперимента и 172 случаев оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам с артериальной гипертонией из группы сравнения. Сравнимые группы были сопоставимы по основным характеристикам анализируемых заболеваний. Среди пациентов с артериальной гипертонией наибольшую долю составляли больные с III стадией заболевания (53,0 и 52,3% соответственно) и риском 4 сердечно-сосудистых осложнений (68,8 и 72,3% соответственно). **Результаты и их обсуждение.** В результате эксперимента в основной группе отмечалось статистически значимое снижение частоты дефектов в постановке диагноза ($p < 0,001$), сборе анамнеза ($p < 0,001$), описании объективного статуса ($p < 0,001$), лабораторно-инструментальной диагностике ($p < 0,001$), некорректного лечения ($p < 0,001$), кроме использования лекарственных средств по стандартам, но с полипрагмазией и/или политерапией ($p > 0,05$). **Заключение.** В результате проведенной экспертной оценки была выявлена статистическая значимость эффективности проведенного организационного эксперимента в части реализации в образовательном процессе программ повышения квалификации врачей первичного звена здравоохранения по вопросам повышения качества диагностики и лечения болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, экспертная оценка, артериальные гипертония.

Для ссылки: Ацель, Е.А. Экспертная оценка качества оказания первичной медико-санитарной помощи населению с артериальной гипертонией / Е.А. Ацель, А.В. Фомина // *Вестник современной клинической медицины.* — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.53—59. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).53-59.

EXPERT QUALITY ASSESSMENT PRIMARY HEALTH CARE TO THE POPULATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

ATSEL EVGENIA A., *C. Med. Sci.*, associate professor of the Department of therapy, geriatrics and family medicine KSMA — Branch of the FSBEI APE RMACPE MOH, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, e-mail: atzel@mail.ru

FOMINA ANNA V., *C. Farm. Sci.*, professor, Head of the Department of public health and health FSAEI HE PFUR, Russia, 117198, Moscow, Miclukho-Maclay str., 6, e-mail: anutyk74@mail.ru

Abstract. Aim — expert evaluation of the quality of primary care patients with hypertension. **Material and methods.** Spend peer review 347 cases of primary health care to patients with arterial hypertension in the conditions of organizational experiment, and 172 cases of primary health care to patients with arterial hypertension of the comparison group. Compared groups were comparable in terms of the basic characteristics of the analyzed diseases. Among patients

with arterial hypertension accounted for the largest proportion of patients with stage III disease (53,0 and 52,3% respectively), and 4 risk of cardiovascular events (68,8 and 72,3% respectively). **Results and discussion.** As a result of the experiment in the study group showed a statistically significant reduction in defect rate in diagnosis ($p < 0,001$), history-taking ($p < 0,001$) describing objective status ($p < 0,001$), laboratory and instrumental diagnosis ($p < 0,001$), treatment ($p < 0,001$), in addition to the use of drugs by the standards, but with polypharmacy and/or polytherapy ($p > 0,05$). **Conclusion.** As a result of the carried-out expert assessment the statistical importance of efficiency of the made organizational experiment regarding realization in educational process of programs of professional development of doctors of primary link of health care concerning improvement of quality of diagnostics and treatment of diseases of the blood circulatory system was revealed.

Key words: quality of medical care, expert assessment, arterial hypertension.

For reference: Atsel EA, Fomina AV. Expert assessment of quality of rendering primary medical and sanitary help to the population with an arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 10 (1): 53—59.

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).53-59.

Актуальность. Качество медицинской помощи является характеристикой, отражающей степень адекватности медицинских технологий, выбранных для достижения поставленной цели и соблюдения профессиональных стандартов.

Большинство исследователей отмечают, что гораздо более сложной является система экспертной оценки конечных результатов деятельности медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП), в силу многообразия видов их деятельности [1, 2, 3]. На амбулаторно-поликлиническом этапе медицинская помощь содержит значительный объем профилактических и оздоровительных мероприятий, конечные результаты которых обнаруживаются через большой промежуток времени от момента начала лечения. В сочетании с множеством факторов, определяющих непостоянство качества медицинских услуг, это весьма затрудняет контроль качества по конечному результату. Поэтому показатели конечных результатов должны учитывать этот временной фактор [2]. Планирование конечного результата деятельности требует реальной оценки факторов, на него влияющих.

Система оценки качества медицинской помощи должна включать достаточный набор универсальных показателей, отражающих эффективность медицинской помощи, имеющих количественное выражение и поддающихся математической обработке с использованием вычислительной техники [1, 2]. Вместе с тем оценка качественных характеристик медицинской услуги может быть объективной, т.е. количественной (измеримой), и субъективной, сравнительной.

В других исследованиях также отмечается, что оценка качества медицинской помощи может быть основана на сопоставлении объема выполненных лечебно-диагностических мероприятий определенного вида медицинской помощи и достигнутых результатов с установленными «стандартами» или «эталоном» (требованиями) [1, 4, 5, 6].

Более современным инструментом оценки качества является проведение аудита оказанной медицинской помощи. Опыт некоторых зарубежных стран (Великобритания, США и др.) показал, что наиболее значимых результатов в улучшении качества медицинской помощи больным артериальной гипертензией (АГ) и в снижении смертности от последствий повышенного артериального давления (АД) позволяет добиться введение системы непре-

рывного контроля качества медицинской помощи на основе клинического аудита [7, 8].

Цель исследования — экспертная оценка качества оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Исследуемые совокупности, представленные количественными данными, оценивались на предмет их соответствия закону нормального распределения, для этого использовался критерий Колмогорова — Смирнова, рекомендуемый для больших выборок (при числе исследуемых более 50). В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), средних квадратических отклонений (σ) и средних ошибок средней арифметической (m) по стандартным формулам. Для оценки статистической значимости различий использовались методы параметрического анализа.

При сравнении средних величин рассчитывался t -критерий Стьюдента по следующей формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где M_1 и M_2 — сравниваемые средние величины;
 m_1 и m_2 — средние ошибки средних величин соответственно.

При сравнении средних показателей, рассчитанных для зависимых совокупностей (например, значений показателя до и после эксперимента), использовался парный t -критерий Стьюдента, который рассчитывался по следующей формуле:

$$t = \frac{M_{\text{разн}}}{m_{\text{разн}}},$$

где $M_{\text{разн}}$ — средняя разность парных вариантов;
 $m_{\text{разн}}$ — средняя ошибка средней разности.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. В том случае, если рассчитанное значение превышало критическое, делался вывод о статистической значимости различий сравниваемых показателей.

Экспертной оценке было подвергнуто 590 единиц первичной документации по 1180 случаям оказания ПМСП с болезнями системы кровообращения, из которых были выделены 347 случаев оказания ПМСП врачами пациентам с АГ, которые приняли участие в данном эксперименте (обучение по программам повышения квалификации по современным вопросам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и обучение пациентов в школах здоровья), и 172 случая оказания ПМСП пациентам с АГ врачами медицинских организаций из группы сравнения.

Сравниваемые группы были сопоставимыми по основным характеристикам анализируемых заболеваний. Среди пациентов с АГ наибольшую долю составляли больные с III стадией заболевания (53,0 и 52,3% соответственно) и риском 4 сердечно-сосудистых осложнений (68,8 и 72,3% соответственно). При оценке степени АГ большинство пациентов имели 2-ю степень заболевания (70,8 и 68,9% соответственно) (табл. 1).

В ходе проведения экспертизы качества медицинской помощи руководствовались приказом Минздрава России от 22.11.2004 № 254 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертензией».

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что распределение врачей по результатам оценки формулировки клинического диагноза было сопоставимым в обеих группах до проведения обучения ($p>0,05$). После проведения организационного эксперимента в основной группе отмечалось статистически значимое снижение частоты случаев дефектов в постановке диагноза ($p<0,001$). В группе сравнения в большинстве случаев изменения были статистически незначимыми ($p>0,05$). Исключение составили неверное определе-

ние риска осложнений и отсутствие указания стадии АГ. В связи с наблюдаемой разницей в динамике показателей при сравнении данных после окончания эксперимента процент случаев неверной постановки диагноза оказался статистически значимо более низким в основной группе ($p<0,05$) (табл. 2).

Распределение врачей по качеству сбора анамнеза при артериальной гипертензии также было сопоставимым в изучаемых группах до проведения эксперимента ($p>0,05$). В результате эксперимента в основной группе отмечалось статистически значимое снижение частоты случаев малосодержательного анамнеза или его отсутствия ($p<0,001$). В контрольной группе изменения были статистически незначимыми ($p>0,05$). В связи с наблюдаемой разницей в динамике показателей при сравнении данных после окончания эксперимента процент случаев неполного анамнеза оказался существенно ниже в основной группе ($p<0,05$) (табл. 3).

Результаты оценки описания объективного статуса при артериальной гипертензии были сопоставимы в сравниваемых группах до обучения ($p>0,05$). В результате эксперимента в основной группе отмечалось статистически значимое снижение частоты случаев неполного описания объективного статуса или его отсутствия ($p<0,001$). В группе сравнения изменения были статистически незначимыми ($p>0,05$). В связи с наблюдаемой разницей в динамике показателей при сравнении данных после окончания эксперимента процент случаев неполного описания или отсутствия объективного статуса оказался существенно ниже в основной группе ($p<0,05$).

Изучаемые группы были сопоставимы до эксперимента и по полноте назначения лабораторно-инструментальной диагностики при артериальной гипертензии ($p>0,05$). После проведения эксперимента в основной группе отмечалось статистически значимое снижение частоты случаев неполной или поздней диагностики ($p<0,001$). В группе сравнения изменения были статистически незначимыми ($p>0,05$). В связи с наблюдаемой разницей в динамике показателей при сравнении данных после окончания эксперимента процент случаев неполного

Таблица 1

Распределение исследуемых групп по степени тяжести и стадиям артериальной гипертензии, подлежащих изучению

Заболевание	Признак	Значение признака	Исследуемая группа				p
			основная		сравнения		
			абс.	%	абс.	%	
Артериальная гипертензия	Стадия	I	19	5,5	10	5,8	0,981
		II	144	41,5	72	41,9	
		III	184	53,0	90	52,3	
	Степень	1	25	7,2	7	4,1	0,377
		2	240	69,2	123	71,5	
		3	82	23,6	42	24,4	
	Риск	1	18	5,2	8	4,7	0,612
		2	90	25,9	39	22,7	
		3	113	32,6	66	38,4	
4		126	36,3	59	34,3		

**Распределение случаев артериальной гипертензии по результатам оценки формулировки
клинического диагноза в исследуемых группах**

Изучаемый признак	Этап наблюдения	Основная группа		Группа сравнения		p
		абс.	%	абс.	%	
Диагноз не соответствует общепринятым классификациям	До эксперимента	241	69,5	114	66,3	0,464
	После эксперимента	161	46,4	108	62,8	<0,001*
	p	<0,001*		0,549		—
Неверно указана степень АГ	До эксперимента	13	3,7	11	6,4	0,258
	После эксперимента	4	1,2	12	7,0	0,001*
	p	<0,001*		0,758		—
Не указана степень АГ	До эксперимента	186	53,6	95	55,2	0,726
	После эксперимента	116	33,4	81	47,1	0,003*
	p	<0,001*		0,071		—
Неверно указана стадия АГ	До эксперимента	42	12,1	15	8,7	0,246
	После эксперимента	12	3,5	12	7,0	0,115
	p	<0,001*		0,632		-
Не указана стадия АГ	До эксперимента	6	1,7	2	1,2	0,909
	После эксперимента	0	0,0	0	0,0	—
	p	<0,001*		<0,001*		—
Риск осложнений определен неверно	До эксперимента	8	2,3	3	1,7	0,925
	После эксперимента	0	0,0	0	0,0	—
	p	<0,001*		<0,001*		-
Риск осложнений не определен	До эксперимента	144	41,5	64	37,2	0,348
	После эксперимента	61	17,6	51	29,7	0,002*
	p	<0,001*		0,054		—
Диагноз не соответствует клинико-диагностическим данным	До эксперимента	19	5,5	6	3,5	0,437
	После эксперимента	2	0,6	5	2,9	0,043 ^(*) *
	p	<0,001*		0,852		—
Нет сведений о сопутствующих заболеваниях	До эксперимента	105	27,1	58	28,7	0,424
	После эксперимента	56	16,1	54	31,4	<0,001*
	p	<0,001*		0,791		—

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3

**Распределение случаев артериальной гипертензии по результатам оценки сбора анамнеза
и жалоб в исследуемых группах**

Изучаемый признак	Этап наблюдения	Основная группа		Группа сравнения		p
		абс.	%	абс.	%	
Жалобы и анамнез собраны в полном объеме	До эксперимента	254	73,2	131	76,2	0,468
	После эксперимента	333	96,0	136	79,1	<0,001*
	p	<0,001*		0,541		—
Жалобы и анамнез малосодержательны, не детализированы	До эксперимента	47	13,5	28	16,3	0,404
	После эксперимента	8	2,3	26	15,1	<0,001*
	p	<0,001*		0,712		—
Анамнез и жалобы не описаны	До эксперимента	46	13,3	13	7,6	0,054
	После эксперимента	6	1,7	10	5,8	0,024*
	p	<0,001*		0,675		—

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

или необоснованного назначения лабораторно-инструментальной диагностики оказался существенно ниже в основной группе ($p < 0,05$).

Оценка адекватности методов лечения проводилась в соответствии с приказом Минздрава России от 22.11.2004 № 254 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией».

Результаты оценки адекватности методов лечения при АГ показали сопоставимость сравниваемых групп до обучения ($p > 0,05$). В результате эксперимента в основной группе отмечалось статистически значимое снижение частоты случаев некорректного лечения ($p < 0,001$), кроме использования лекарственных средств в соответствии со стандартами, но с полипрагмазией и/или политерапией ($p > 0,05$). В группе сравнения наблюдалось достоверное увеличение случаев использования лекарственных средств в соответствии со стандартами и уменьшение случаев лечения не в полном объеме ($p < 0,05$). В остальных случаях изменения были статистически незначимыми ($p > 0,05$). В связи с наблюдаемой раз-

ницей в динамике показателей при сравнении данных после окончания эксперимента процент случаев некорректного лечения оказался существенно ниже в основной группе ($p < 0,05$) (табл. 4).

Оценка качества лечения проводилась также путем сравнительного анализа соответствия назначенного лечения принятым в 2004 г. Российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии до проведения эксперимента, и принятым в 2010 г. Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии после проведения эксперимента.

Анализ полученных данных, отраженных в табл. 5, показал, что в результате эксперимента в основной группе отмечалось статистически значимое снижение частоты случаев некорректного лечения ($p < 0,05$). В группе сравнения изменения были статистически незначимыми ($p > 0,05$), за исключением параметра «лекарственные средства использовались не в соответствии с рекомендациями». В связи с наблюдаемой разницей в динамике показателей при сравнении данных после окончания

Таблица 4

Распределение случаев артериальной гипертонии по результатам оценки адекватности методов лечения

Исследуемый признак	Этап наблюдения	Основная группа		Группа сравнения		p
		абс.	%	абс.	%	
Назначены немедикаментозные методы лечения	До эксперимента	126	36,3	71	41,3	0,272
	После эксперимента	207	59,7	72	41,9	<0,001*
	p	<0,001*		0,881		—
Назначена лекарственная терапия при заболеваниях сердца и перикарда	До эксперимента	340	98,0	160	93,0	0,010*
	После эксперимента	347	100,0	164	95,3	<0,001 ^(Ф) *
	p	0,312		0,541		—
Лекарственные средства использовались в соответствии со стандартами	До эксперимента	248	71,5	120	69,8	0,688
	После эксперимента	343	98,8	135	78,5	<0,001*
	p	<0,001*		0,047*		—
Лекарственные средства использовались в соответствии со стандартами, но имела место полипрагмазия и/или политерапия	До эксперимента	2	0,6	1	0,6	1,000 ^(Ф)
	После эксперимента	1	0,3	2	1,2	0,256 ^(Ф)
	p	0,653		0,727		—
Лекарственные средства использовались не в соответствии со стандартами	До эксперимента	81	23,3	39	22,7	0,865
	После эксперимента	3	0,9	27	15,7	<0,001*
	p	<0,001*		0,061		—
Лечение проводилось не в полном объеме	До эксперимента	43	12,4	13	7,6	0,095
	После эксперимента	7	2,0	6	3,5	0,373 ^(Ф)
	p	<0,001*		<0,001*		—
Лечение проводилось без учета противопоказаний	До эксперимента	0	0	0	0	—
	После эксперимента	0	0	0	0	—
	p	—		—		—
Лечение проводилось без учета совместимости лекарственных средств	До эксперимента	0	0	0	0	—
	После эксперимента	0	0	0	0	—
	p	—		—		—
Лечение не соответствовало диагнозу или не проводилось	До эксперимента	14	4,0	12	7,0	0,218
	После эксперимента	0	0,0	8	4,7	<0,001 ^(Ф) *
	p	<0,001*		0,093		—

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Распределение случаев артериальной гипертензии по результатам оценки адекватности методов лечения

Исследуемый признак	Этап наблюдения	Основная группа		Группа сравнения		p
		абс.	%	абс.	%	
Лекарственные средства использовались в соответствии с рекомендациями	До эксперимента	253	72,9	121	70,3	0,540
	После эксперимента	344	99,1	136	79,1	<0,001*
	p	<0,001*		0,260		—
Лекарственные средства использовались в соответствии с рекомендациями, но имела место полипрагмазия и/или политерапия	До эксперимента	2	0,6	1	0,6	1,000 ^(Ф)
	После эксперимента	0	0,0	1	0,6	0,331 ^(Ф)
	p	0,048*		0,957		—
Лекарственные средства использовались не в соответствии с рекомендациями	До эксперимента	78	22,5	38	22,1	0,921
	После эксперимента	3	0,9	27	15,7	<0,001*
	p	<0,001*		0,031*		—
Лечение проводилось не в полном объеме	До эксперимента	41	11,8	9	5,2	0,017*
	После эксперимента	9	2,6	7	4,1	0,518
	p	<0,001*		0,842		—
Лечение проводилось без учета противопоказаний	До эксперимента	0	0,0	0	0,0	—
	После эксперимента	0	0,0	0	0,0	—
	p	—		—		—
Лечение проводилось без учета совместимости лекарственных средств	До эксперимента	0	0,0	0	0,0	—
	После эксперимента	0	0,0	0	0,0	—
	p	—		—		—
Лечение не соответствовало диагнозу или не проводилось	До эксперимента	14	4,0	12	7,0	0,218
	После эксперимента	0	0,0	8	4,7	<0,001 ^(Ф) *
	p	<0,001*		0,638		—

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

эксперимента процент случаев некорректного лечения оказался существенно ниже в основной группе ($p < 0,05$). Исключение составили параметры «лекарственные средства использовались в соответствии с рекомендациями, но имела место полипрагмазия и/или политерапия» и «лечение проводилось не в полном объеме».

Вывод. В результате проведенной экспертной оценки была выявлена статистическая значимость эффективности проведенного организационного эксперимента в части реализации в образовательном процессе программ повышения квалификации врачей первичного звена здравоохранения по вопросам повышения качества диагностики и лечения болезней системы кровообращения. Проведенный организационный эксперимент привел к статистически значимому снижению частоты случаев дефектов в постановке диагноза, сборе анамнеза, описании объективного статуса, лабораторно-инструментальной диагностике, назначении лекарственной терапии и ведении медицинской документации по изучаемой нозологии в основной группе

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. Клинический менеджмент / под ред. А.И. Вялкова, В.З. Кучеренко. — М.: Медицина, 2006. — 304 с.
2. Кучеренко, В.З. Методические подходы к оценке деятельности лечебно-диагностического учреждения: мониторинговые индикаторы, показатели, критерии, определения / В.З. Кучеренко, Л.П. Разливинских, В.Ф. Мартыненко // Экономика здравоохранения. — 2006. — № 8. — С. 19—36.
3. Ryabenko, D. Several problems of congestive heart failure pharmacotherapy / D. Ryabenko // Ukrainian cardiology journal. — 2009. — № 3. — P.94—102.
4. Александрова, О.Ю. Проблемы реализации права гражданина на выбор медицинской организации и врача для получения первичной медико-санитарной помощи / О.Ю. Александрова, О.А. Нагибин, М.В. Горелов // Здравоохранение. — 2013. — № 5. — С. 80—88.
5. Власенкова, В.В. Право на охрану здоровья и медицинскую помощь в Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. юр. наук / Власенкова Вероника Викторовна; Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. — М., 2007. — 20 с.
6. Шулаев, А.В. Управление качеством оториноларингологической помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе (на примере Республики Татарстан): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шулаев Алексей Владимирович; ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет». — Казань, 2005. — 19 с.
7. Индейкин, Е.Н. Клинический аудит: опыт Великобритании / Е.Н. Индейкин // Качество медицинской помощи. — 2002. — № 2. — С. 45—53.
8. Murray, C.J. Global burden of disease and injury series. Vol. 1. The global burden of disease / C.J. Murray, A.D. Lopez, C.J. Murray [et al.] // A comprehensive

assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. — Geneva: WHO 1996.

REFERENCES

1. Vyalkov AI, Kucherenko VZ. Klinicheskiy menedzhment [Clinical management]. Moskva. Medicina [Medicine]. 2006; 304 p.
2. Kucherenko VZ., Razlivinskiy LP, Martynenko VF. Metodicheskie podhody k ocenke dejatel'nosti lecheno-diagnosticheskogo uchrezhdeniya: monitoringovyie indikatory, pokazately, kriterii, opredeleniya. [Methodological approaches to the evaluation of the diagnostic and treatment institution: monitoring indicators, indicators, criteria, definitions]. Jekonomika zdavoohraneniya [Health care economy]. 2006; 8: 19-36.
3. Ryabenko D. Several problems of congestive heart failure pharmacotherapy. Ukrainian cardiology journal. 2009; 3: 94-102.
4. Aleksandrova OJ., Nagibin OA, Gorelov MV. Problemy realizacii prava grazhdanina na vybor medicinskoj organizacii i vracha dlja poluchenija pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi. [Problems of realization of the citizen's right to choose medical organizations and doctors to provide primary health care]. Zdavoohranenie [Health care]. 2013; 5: 80-88.
5. Vlasenkova VV. Pravo na ohranu zdorov'ya i medicinskuju pomoshh' v Rossijskoj Federacii. Avtoref. dis. ... kand. juridich. nauk: 12.00.05. [Right to health and health care in the Russian Federation: the Author. Dis. ... Cand. Legal. Science]. Vlasenkova Veronika Viktorovna. Moskovskij gosudarstvennyj universitet im. M.V. Lomonosova [Lomonosov Moscow State University]. Moskva. 2007; 20 p.
6. Shulaev AV. Upravlenie kachestvom otorinolaringologicheskoy pomoshhi na ambulatorno-poliklinicheskom jetape (na primere Respubliki Tatarstan) — avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk [Quality management of the otorinolaringologicheskoy help at an out-patient and polyclinic stage (on the example of the Republic of Tatarstan): the abstract of the thesis on competition of an academic degree of the candidate of medical sciences]. Kazanskiy gosudarstvennyj medicinskiy universitet [Kazan state medical university]. 2005; 19 p.
7. Indeikin EN. Klinicheskiy audit: opyt Velikobritanii [Clinical audit: the experience of the UK]. Kachestvo medicinskoj pomoshhi [Quality of medical care]. 2002; 2: 45-53.
8. Murray CJ, Lopez AD, Murray CJ et al. Global burden of disease and injury series; the global burden of disease; a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: WHO. 1996; 1: DOI: 10.1596/978-0-8213-6262-4.

© Е.В. Жилыев, Т.В. Мезенова, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт, 2017

УДК 616.72-002.77-085.275.3

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).59-65

НАУЧНО ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ. ДАННЫЕ МОСКОВСКОГО ЕДИНОГО РЕГИСТРА АРТРИТОВ (МЕРА)

ЖИЛЫЕВ ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный врач ЗАО «Юропиан медиал сентер», Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, тел. 8-499-252-21-04, e-mail: zhilyayev@mail.ru

МЕЗЕНОВА ТАТЬЯНА ВАЛЕНТИНОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

ЛУКИНА ГАЛИНА ВИКТОРОВНА, докт. мед. наук, профессор ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, руководитель Московского городского ревматологического центра ГБУЗ «Московский клинический научный центр ДЗМ», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

КОЛЬЦОВА ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА, зав. ОМО по ревматологии НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, Россия, 115184, Москва, ул. Большая Татарская, 30

ШМИДТ ЕВГЕНИЯ ИСАКОВНА, канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, Россия, 117049, Москва, Ленинский просп., 8

Реферат. Цель исследования — выявление признаков, позволяющих выбрать таргетный препарат пациенту с ревматоидным артритом для достижения наименьшей активности заболевания. **Материал и методы.** В исследование включен 361 пациент с ревматоидным артритом, соответствующий классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010) из Московского единого регистра артритов (МЕРА), получавшие генно-инженерный биологический препарат или таргетный синтетический базисный противоревматический препарат за счет средств регионального или федерального бюджетов. При включении пациента в исследование путем опроса собиралась информация о клинических проявлениях начала заболевания и при его течении. При включении и на каждом последующем визите выполнялась оценка активности по DAS28(СОЭ). Поиск предикторов выбора осуществлялся в условиях специально сформированной многофакторной математической модели с достигнутой величиной DAS28(СОЭ) в качестве зависимой переменной. Проводился систематический поиск показателей, демонстрировавших в условиях модели достоверное взаимодействие с фактором использовавшегося таргетного препарата. **Результаты и их обсуждение.** В качестве наиболее значимых факторов для выбора препаратов обнаружены курение и характер начала заболевания (острое или постепенное), боль и припухание локтевых и плечевых суставов в дебюте ревматоидного артрита. У курящих/куривших лучшие результаты отмечены при терапии абатацептом и ритуксимабом и относительно плохие при использовании ингибиторов ФНОα. При остром начале заболевания лучший результат зарегистрирован при назначении абатацепта. При указании на боль, припухлость в локтевых суставах, припухлость плечевых суставов в дебюте заболевания при использовании абатацепта и ритуксимаба зарегистрирован лучший клинико-лабораторный результат. **Заключение.** Индивидуализация таргетной терапии может быть осуществлена на основе выделения клинических вариантов течения

ревматоидного артрита. Фактор курения и клиническая характеристика дебюта заболевания имеют большое значение в выборе эффективного антицитокинового препарата.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, выбор препарата.

Для ссылки: Научно обоснованный подход к выбору генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Данные Московского единого регистра артритов (МЕРА) / Е.В. Жилыев, Т.В. Мезенова, Г.В. Лукина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.59—65. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).59-65.

К настоящему времени для лечения ревматоидного артрита в РФ зарегистрированы 8 генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тоцилизумаб и абатацепт) и один таргетный синтетический базисный противоревматический препарат (тофацитиниб) [1]. Препараты значительно различаются между собой по механизмам действия и особенностям фармакокинетики. Современные рекомендации предполагают возможность назначения практически любого из этих препаратов пациентам, адекватно не ответившим на традиционную базисную терапию. Правил определения первого выбора в настоящее время не известно [2, 3]. Из-за того, что цель лечения ревматоидного артрита (РА) определена как достижение ремиссии или минимальной активности, то можно полагать, что лучшим препаратом для пациента следует считать тот, который позволит достичь самых низких показателей активности заболевания без серьезных нежелательных явлений.

Пока не получено данных о более высокой клинической эффективности какого-либо из таргетных препаратов [4]. Это, однако, не означает, что у каждого конкретного пациента все препараты будут равно эффективны. Выявление групп пациентов, у которых можно предполагать более высокую эффективность или безопасность определенных препаратов, и составляет решение задачи индивидуализации терапии. Эта задача не может удовлетворительно решаться в рамках рандомизированных исследований, поскольку последние, как правило, включают жестко отобранные популяции пациентов (обычно далекие от популяций реальной практики), оценивают эффективность 1—2 препаратов и предполагают наличие заранее сформулированной гипотезы.

Более пригодны для решения такой проблемы наблюдательные исследования. Но их естественным ограничением является наличие изначальных закономерных различий в характеристиках пациентов: выбирая тот или иной препарат, врач вольно или невольно опирается на какие-то правила или соображения. Эти различия, если они имеют статистическую связь с результатами лечения, могут быть ошибочно восприняты как предикторы эффективности препаратов. Во избежание ошибок такого рода показатели, статистически связанные с эффектом лечения, характеризующие изначальное состояние пациента, должны быть выявлены и математически нивелированы. Для выявления таких показателей может быть построена многофакторная модель. В дальнейшем она может быть использована для поиска предикторов дифференцированного ответа на изучаемые препараты. Действительно, если доведенное к модели взаимодействие изучаемого

показателя с показателем эффекта демонстрирует статистическую значимость, это является основанием полагать, что эффект различных препаратов будет по-разному связан с изучаемым показателем.

Цель исследования — выявление признаков, позволяющих выбрать таргетный препарат пациенту с ревматоидным артритом для достижения наименьшей активности заболевания.

Материал и методы. Анализировались данные пациентов из Московского единого регистра артритов (МЕРА), жителей города Москвы, получавших генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) или таргетный синтетический базисный противоревматический препарат (ТС БПП) за счет средств регионального или федерального бюджетов. Обязательным условием включения пациентов было подписание информированного согласия на участие в исследовании и использование данных для научных исследований.

Пациенты удовлетворяли классификационным критериям для РА Американской коллегии ревматологов (ACR, 1987) или критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2010), получали терапию ГИБП или ТС БПП на момент последнего завершеного визита и имели все данные для расчета индекса DAS28(СОЭ). Общая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

В исследование был включен 361 пациент, из них мужчин — 51 (14,1%), средний возраст составил (54,1±14,3) года, возраст начала болезни — (39,9±54,1) года. Преобладали пациенты позитивные по ревматоидному фактору (РФ) — 299 (83%). Индекс DAS28(СОЭ) в среднем составил 3,60±1,39.

У всех пациентов при включении и на каждом последующем визите:

- заполнялись опросники HAQ (Health Assessment Questionnaire — Опросник оценки здоровья), EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire — Европейский опросник оценки качества жизни, RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data — Многомерный опросник оценки здоровья);

- выполнялась оценка общего состояния по неградуированной визуальной аналоговой шкале (ВАШ);

- регистрировались результаты лабораторных тестов (клинического анализа крови, СОЭ, С-реактивного белка);

- врачом оценивалось количество болезненных и припухших суставов из 28, наличие внесуставных проявлений заболевания.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 (SPSS Inc., 1989-2002). В качестве целевой переменной, ха-

Общая характеристика включенных больных ревматоидным артритом

Показатель	Используемый антицитокиновый препарат								Всего
	АБА	АДА	ИНФ	РИТ	ТОФ	ТОЦ	ЦЕР	ЭТА	
Число пациентов, <i>n</i>	50	88	41	46	7	41	23	65	361
Число мужчин, <i>n</i> (%)	8(16)	12(13,6)	7(17,1)	9(19,6)	1(14,3)	6(14,6)	2(8,7)	6(9,2)	51(14,1)
Серопозитивных, <i>n</i> (%)	48(96)	73(83,0)	28(68,3)	45(97,8)	6(85,7)	34(82,9)	21(91,3)	44(67,7)	299(82,8)
<i>Статус по АЦЦП</i>									
АЦЦП (-), <i>n</i> (%)	3(6,0)	9(10,2)	4(9,8)	2 (4,3)	0	5(12,5)	1 (4,3)	11(16,9)	35 (9,7)
АЦЦП(+), <i>n</i> (%)	21(42,0)	36(40,9)	11(26,8)	27(58,7)	6(85,7)	10(24,4)	7(30,4)	26(40,0)	144(39,9)
Нет данных, <i>n</i> (%)	26(52,0)	43(48,9)	26(63,4)	17(37,0)	1(14,3)	26(63,4)	15(65,2)	28(45,1)	182(50,5)
Возраст, лет	57,0±11	54,4±11	51,6±23	57,5±12	53,7±5,9	54,6±15	53,7±13	50,3±14	54,1±14,3
Возраст на начало РА, лет	42,2±5,7	40,3±5,4	39,8±5,2	45,1±5,7	44,5±5,4	37,7±5,5	37,5±5,4	35,9±5,0	39,9±5,4, 1
Общая длительность лечения ГИБП, лет	4,80±4,4	2,02±1,7	1,74±1,7	2,26±2,7	1,13±0,8	3,23±3,2	2,90±3,4	2,43±2,1	2,65±2,85
Наблюдение в регистре, лет	1,25±1,0	0,82±1,0	0,53±0,7	0,57±0,9	1,07±1,2	1,07±1,0	0,70±1,0	1,02±1,1	0,88±1,00
DAS28(СОЭ)***	3,15±1,3	3,92±1,3	3,97±1,6	3,64±1,2	3,51±0,9	3,13±1,5	3,75±1,2	3,53±1,4	3,60±1,39
<i>Образование, <i>n</i>(%)</i>									
Высшее*	35 (70,0)	50(56,8)	21(51,2)	31(64,7)	2 (28,6)	21(51,3)	12(52,2)	44(67,7)	216(59,8)
Среднее	13(26,0)	33(35,7)	14(34,1)	9(19,6)	2(28,6)	11(26,8)	11(47,8)	14(21,5)	107(30,2)
Прочее**	1(2,0)	2(2,3)	3(7,3)	0	0	6(14,6)	0	3(4,6)	15(4,2)
Нет данных	1(2,0)	3(3,4)	3(7,3)	6(13,0)	3(42,9)	3(7,3)	0	4(6,2)	23(6,4)
<i>Связь начала РА с воспалительными заболеваниями половых органов, <i>n</i>(%)</i>									
Аднексит	2(4,0)	2(2,3)	0	1(2,2)	0	3(7,3)	1(4,3)	2(3,1)	11(3,0)
Эндометрит	5(10,0)	(4,5)	2(4,9)	1(2,2)	0	0	0	2(3,1)	14(3,9)
Кольпит	1(2,0)	0	0	0	0	0	0	1(1,5)	2(0,6)
Простатит	2(4,0)	0	2(4,9)	0	0	1(2,4)	0	0	5(1,4)
Уретрит	0	0	0	0	0	1(2,4)	0	0	1(0,3)
Боль в локтевых суставах в дебюте РА, <i>n</i> (%)	8(16,0)	23(26,1)	11(26,8)	7(15,2)	0	11(26,8)	4(17,4)	16(24,6)	80(22,2)
Припухлость локтевых суставов в дебюте РА, <i>n</i> (%)	5(10,0)	14(15,9)	6 (14,6)	4(8,7)	0	7(17,1)	2(8,7)	12(18,5)	50(13,9)
Припухлость плечевых суставов в дебюте РА <i>n</i> (%)	10(20,0)	16(18,2)	5(12,2)	4(8,7)	0	7(17,1)	0	12(12,5)	54(15,0)
<i>Вариант начала заболевания, <i>n</i>(%)</i>									
Острое	12 (29,3)	42(47,7)	15(65,2)	33(50,8)	27(58,7)	15(36,6)	24(48,0)	4(57,1)	172 (47,6)
Постепенное	23(56,1)	40(45,5)	7(30,4)	22(33,8)	11(23,9)	18(43,9)	22(44,0)	0	143(39,6)
Не отвечено	6 (14,6)	6 (6,8)	1(4,3)	10(15,4)	8(17,4)	8(19,5)	4(8,0)	3(42,9)	46(12,7)
<i>Гипертермия в дебюте РА, <i>n</i>(%)</i>									
Нет	23(46,0)	34(38,6)	20(48,8)	29(63,0)	4(57,1)	22(53,7)	13(56,5)	34(52,3)	179(49,6)
До 38,0°C	20(40,0)	40(45,5)	15(36,6)	7(15,2)	0	15(36,6)	9(39,1)	20(30,8)	126(34,9)
Выше 38,0°C	7(14,0)	14(15,9)	6(14,6)	10(21,7)	3(42,9)	4(9,8)	1(4,3)	11(16,9)	56(15,5)
Общая слабость в дебюте РА <i>n</i> (%)	30(60,0)	55(62,5)	25(61,0)	31(67,4)	2(28,6)	24(58,5)	17(73,9)	33(50,8)	217(60,1)
<i>Статус курения, <i>n</i>(%)</i>									
Никогда не курил	34(68,0)	52(59,1)	23(56,1)	20(43,5)	2(28,6)	21(51,2)	11(47,8)	34(52,3)	197(54,6)
Прекратил курение	6(12,0)	14(15,9)	5(12,2)	10(21,7)	1(14,3)	7(17,1)	8(34,8)	10(15,4)	61(16,9)
Продолжает курить	5(10,0)	13(14,8)	3(7,3)	6(13,0)	1(14,3)	4(9,8)	3(13,0)	9(13,8)	44(12,2)
Не известен	5(10,0)	9(10,2)	10(24,4)	10(21,7)	3(42,9)	9(22,0)	1(4,3)	12(18,5)	59(16,3)
Утренняя скованность в дебюте РА, мин	78±204	88±168	100±231	95±214	5,7±11	98±186	69±71	74±81	85±186
Потеря массы тела в дебюте, кг	3,4±6,8	2,9±5,3	2,7±4,2	4,2±7,1	1,4±3,8	1,7±3,7	2,8±5,1	3,6±8,8	3,06±6,27

Примечание: *в том числе, неоконченное высшее; **начальное или отсутствует; *** показатель, измеренный на последнем завершеном визите.

рактирующей успешность лечения, была принята достигнутая активность заболевания, оцененная по величине DAS28(СОЭ) на последнем завершеном визите.

Выявление факторов, описывающих исходное состояние пациента и статистически независимо связанных с достигнутой активностью, осуществлялось в 2 этапа.

На первом этапе отобраны переменные-кандидаты, которые в условиях однофакторного анализа были достоверно связаны с зависимой переменной (ЗП). Для оценки значимости связи качественных переменных с ЗП использовался однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм ANOVA), для порядковых — однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм ANOVA) с оценкой взвешенного линейного тренда по категориям, для количественных переменных использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

На втором этапе из отобранных переменных-кандидатов на основе метода обобщенного линейного моделирования путем обратного пошагового отбора формировалась математическая модель. Переменные удалялись из модели по одной до тех пор, пока связь всех оставшихся с зависимой переменной не достигла уровня статистической значимости.

Для выявления предикторов дифференцированной эффективности антицитокиновых препаратов в полученную модель поочередно добавлялось взаимодействие тестируемого показателя с использованным препаратом. Оценивалась статистическая значимость указанного взаимодействия. С учетом множественности тестов использовалась поправка Бонферони [5].

Результаты и их обсуждение Формирование базовой математической модели

Проведенный скрининг показателей, отражающих состояние пациента и статистически связанных с достигнутой активностью (потенциальных конфаундеров), позволил отобрать 17 переменных, представленных в *табл. 2*.

Далее в рамках многофакторного анализа (обобщенное линейное моделирование) путем обратного пошагового отбора было выделено 5 переменных достоверно независимо взаимно связанных с величиной DAS28(СОЭ) на последнем завершеном визите. Достигнутая активность заболевания была ниже у лиц с высшим образованием ($p=0,001$), получавших абатацепт и тоцилизумаб ($p=0,022$), у более

Таблица 2

Отобранные переменные кандидаты, статистически связанные с достигнутой активностью по DAS28(СОЭ), в условиях однофакторного анализа

Показатель	Значимость связи, p
Индекс массы тела (ИМТ)	0,028
Возраст	0,013
Возраст начала РА	0,045
Длительность наблюдения в регистре	< 0,001
Длительность утренней скованности в дебюте РА	0,026
Число визитов в ходе наблюдения в регистре	< 0,001
Используемый ГИБП	< 0,001
Образование	0,025
Рабочий статус (работает, не работает, учится)	0,049
Связь дебюта РА с воспалительным заболеванием половых органов	0,007
Боль в плечевых суставах в дебюте РА	0,044
Боль в тазобедренных суставах в дебюте РА	0,035
Припухлость плечевых суставов в дебюте РА	0,010
Припухлость локтевых суставов в дебюте РА	0,012
Боль в позвоночнике в дебюте РА	0,016
Боль в пояснице в дебюте РА	0,016
Ревматоидные узелки	0,005

молодых пациентов ($p=0,005$). Активность была выше у женщин, сообщавших о связи начала заболевания с эндометритом или аднекситом ($p=0,030$). Указанные показатели представлены в *табл. 3*. Они составили базовую математическую модель.

Поиск предикторов дифференцированного ответа на антицитокиновые препараты

В ходе произведенного скрининга 40 переменных на предмет статистически значимого взаимодействия с использованным антицитокиновым препаратом выявлено 6 факторов, представленных в *табл. 4*.

У курящих (куривших) лучшие результаты отмечены при терапии абатацептом (АБА) и ритуксимабом (РИТ) и относительно плохие при использовании ингибиторов ФНО α (иФНО α). При этом у курящих достигнутая активность заболевания на фоне применения АБА была ниже, чем у некурящих (*рис. 1*). При остром начале РА лучший результат зарегистрирован при назначении АБА (*рис. 2*). При указаниях в дебюте заболевания на боль, припухлость в локтевых суставах, припухлость плечевых суставов

Таблица 3

Факторы, достоверно и независимо связанные с достигнутой активностью по DAS28(СОЭ)

Показатель	Характер связи	Значимость связи, p
Образование	Ниже активность у лиц с высшим образованием	0,001
Используемый антицитокиновый препарат	Наименьшие значения активности у лиц, получающих абатацепт и тоцилизумаб	0,022
Связь дебюта РА с воспалительным заболеванием половых органов	Более высокая активность у женщин, сообщавших о связи с эндометритом или аднекситом	0,030
Длительность наблюдения в регистре	Активность снижается по мере нарастания срока наблюдения	< 0,001
Возраст	Достигнутая активность выше у пациентов старшего возраста	0,005

Предикторы дифференцированного ответа

Показатель	Характер взаимодействия	Статистическая значимость взаимодействия, <i>p</i>	
		без коррекции	с поправкой Бонферони
Курение	У курящих (куривших) лучше результаты при использовании АБА, РИТ и относительно плохие при ингибиторах ФНОα	< 0,001	<0,04
Вариант дебюта ревматоидного артрита	У пациентов с острым началом лучший результат при использовании АБА, худшие при использовании ТОЦ и ТОФ; у больных с постепенным началом лучшие результаты при использовании ТОЦ	0,001	0,04
Общая слабость в дебюте РА	У пациентов с симптомом слабости в дебюте РА результат хуже при использовании АДА, ЭТА, ТОФ	0,028	Нет данных
Боль в локтевых суставах в дебюте РА	У пациентов с анамнезом боли в локтевых суставах в дебюте лучшие результаты при использовании РИТ и АБА	0,034	Нет данных
Припухлость плечевых суставов в дебюте РА	Лучшие результаты при использовании АБА, РИТ	0,006	Нет данных
Припухлость локтевых суставов в дебюте РА	Лучшие результаты при использовании АБА, РИТ, относительно плохие результаты при использовании ИНФ, ТОЦ	0,003	Нет данных

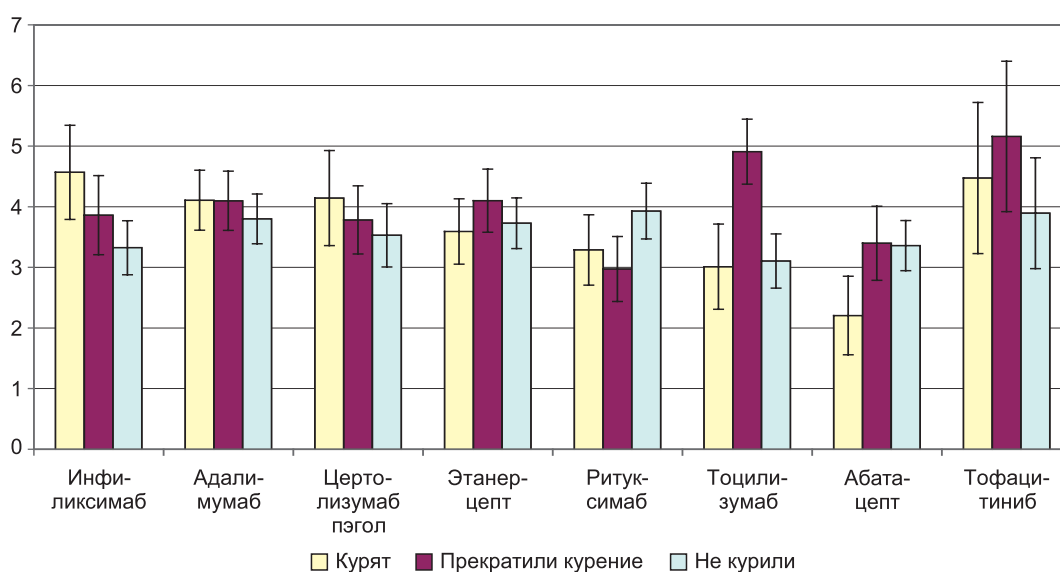


Рис. 1. Достигнутые индексы DAS28(COЭ) в зависимости от курения

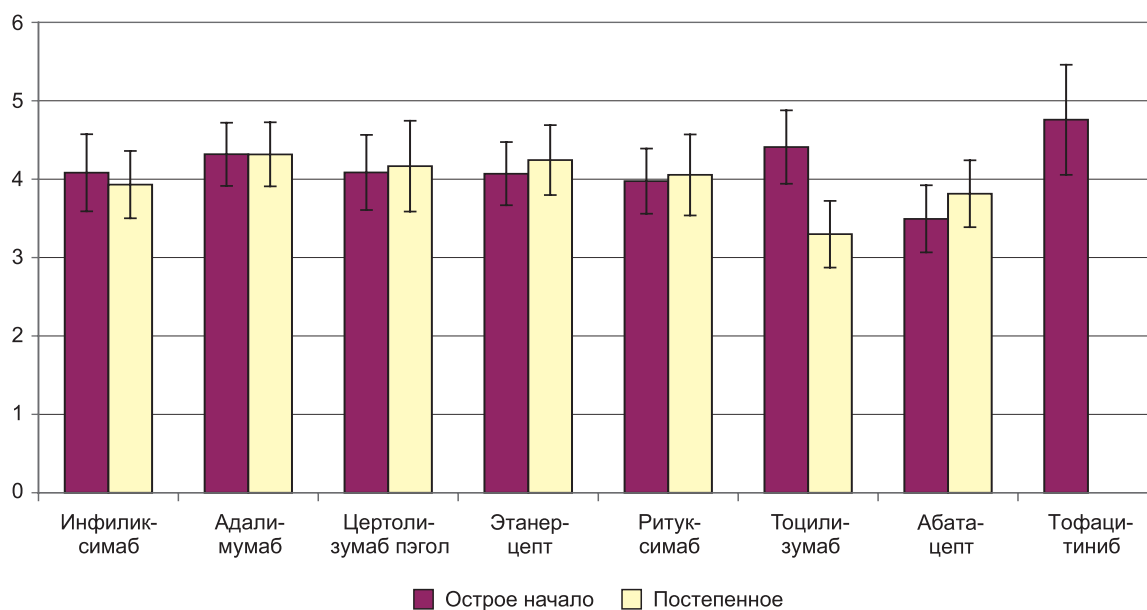


Рис. 2. Скорректированные значения DAS28(COЭ) в зависимости от варианта дебюта РА

лучшие результаты показаны при использовании АБА и РИТ.

Большая часть выявленных в настоящем исследовании предикторов достигнутой активности (см. табл. 3) в целом представляется вполне логичной. Так, лучшие результаты долгосрочного лечения среди лиц с более высоким образовательным уровнем обнаруживались во многих наблюдательных исследованиях при различных заболеваниях [6, 7].

Ранее нами демонстрировалось на выборке меньшего размера в регистре МЕРА улучшение результатов лечения в ходе наблюдения [8].

По данным различных регистров, пожилые пациенты с РА при терапии ГИБП при сравнении с другими возрастными группами демонстрируют более низкий эффект лечения, более частые инфекционные осложнения и серьезные побочные эффекты [9].

Не вполне ясны причины значительного ухудшения результатов лечения у женщин, связывавших начало заболевания с воспалительными заболеваниями половых органов (аднексит, эндометрит). Не представляется возможным исключить попадание в выборку пациентов с артритом, ассоциированным с инфекцией, ответ которого на традиционное лечение РА может отличаться от ожидаемого. Выявление независимого прогностического значения фактора используемого антицитокинового препарата свидетельствует о том, что в реальной практике имеются существенные различия в средней эффективности этих лекарственных средств.

Идея персонализированной медицины подразумевает выделение групп пациентов, отличающихся по ответу на различные препараты от других лиц. Такое выделение позволяет обоснованно выбирать лечение для каждого пациента в зависимости от значений определенных показателей. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, направленные на выявление таких показателей. Масштабный поиск генетических, биохимических и иммунологических маркеров эффективности различных ГИБП пока не дал результатов, пригодных к внедрению в ежедневную клиническую практику [10]. С другой стороны, различия между пациентами в их ответе на таргетные препараты (т.е. препараты, точно направленные на отдельные звенья патогенеза) должны являться отражением неомогенности популяции пациентов с РА, наличием в ней подгрупп, различающихся по особенностям патогенеза болезни. Вне зависимости от причин формирования таких подгрупп можно ожидать, что они различаются и по каким-то клиническим проявлениям. Эта гипотеза тестировалась и была подтверждена в настоящем исследовании.

На роль фактора курения как возможного предиктора эффективности ГИБП указывалось в ранее опубликованных исследованиях [11, 12, 13]. Относительно низкий ответ на иФНО α получен и в нашем исследовании, что подтверждает значимость этого фактора для выбора препарата. Для лечения РА курящих или куривших пациентов, по-видимому, следует использовать АБА и РИТ и избегать назначения иФНО α .

В ряде исследований продемонстрирована связь эффективности АБА и РИТ с позитивностью по РФ и АЦЦП [10]. Значимость этих показателей для выбора ГИБП не удалось подтвердить в настоящем исследовании. Здесь, однако, нет противоречия с ранее полученными результатами. В выборке больных, среди которых преобладают серопозитивные пациенты, выявление у последних сходной эффективности различных препаратов вполне может сочетаться с фактом меньшей эффективности части препаратов у серонегативных лиц. Другой значимый предиктор, обнаруженный в нашем исследовании, — вариант начала заболевания. По полученным нами данным у пациентов с острым началом есть основания выбирать АБА и избегать назначения ТОЦ. Последний, однако, может оказаться предпочтительным у пациентов с вариантом постепенного развертывания заболевания. Оставшиеся 4 потенциальных предиктора утратили статистическую значимость при применении поправки Бонферони, что требует осторожного отношения к их трактовке. Тем не менее совокупное их рассмотрение наводит на мысль, что они описывают один из вариантов дебюта заболевания, при котором отмечается распространенное вовлечение суставов с выраженной экссудацией. Согласно полученным данным такой дебют может соответствовать более высокой эффективности препаратов с анти-В-клеточным действием (АБА и РИТ).

Ограничения настоящего исследования определяются относительно небольшим размером популяции включенных пациентов. Кроме того, возможны ошибки, характерные для наблюдательных исследований. Наблюдаемые связи могли оказаться эффектом не выявленного конфаундера. Обнаруженные закономерности, по-видимому, следует рассматривать как научные гипотезы, нуждающиеся в проверке в другой популяции больных РА.

Заключение. Индивидуализация терапии ГИБП может быть осуществлена на основе выделения клинических вариантов течения РА. Фактор курения и клиническая характеристика дебюта заболевания имеют большое значение в выборе эффективного антицитокинового препарата.

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. Международные и российские рекомендации по лечению ревматических заболеваний. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» / Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 52(5). — С.477—494.

2. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J.S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73(3). — P.492—509.
3. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / J.A. Singh, K.G. Saag, S.L. Bridges [et al.] // *Arthritis Care & Research.* — 2016. — Vol. 68(1). — P.1—25.
4. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen, F.C. Breedveld, G.R. Burmester [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75(1). — P.3—15.
5. *Lehmann, E.L.* Multiple testing and simultaneous inference / E.L. Lehmann, J.P. Romano // *Testing statistical hypotheses.* — 3rd ed. — New York: Springer, 2005. — 786 p.
6. *Konski, A.* Effect of education level on outcome of patients treated on Radiation Therapy Oncology Group Protocol 90-03 / A. Konski, B.A. Berkey, K. Kian Ang. // *Cancer.* — 2003. — Vol. 98(7). — P.1497—1503.
7. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: data from CaPSURE / C.J. Kane, D.P. Lubeck, S.J. Knight [et al.] // *Urology.* — 2003. — Vol. 62(6). — P.1035—1039.
8. *Zhilyaev, E.V.* Efficacy of biologic treatment in cohort of rheumatoid arthritis patients in Moscow / E.V. Zhilyaev // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 17, suppl. 2. — P.8.
9. *Busquets, N.* Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients / N. Busquets, L. Carmona, X. Surisa // *Rheumatol. Clin.* — 2011. — Vol. 7(2). — P.104—112.
10. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability / B.V. Cuppen, P.M. Welsing, J.J. Sprengers [et al.] // *Rheumatology.* — 2016. — Vol. 55. — P.826—839.
11. *Soderlin, M.K.* The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug / M.K. Soderlin, I.F. Petersson, P. Geborek // *Scand. J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 41(1). — P.1—9.
12. *Mattey, D.L.* Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis / D.L. Mattey, A. Brownfield, P.T. Dawes // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36(6). — P.1180—1187.
13. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / K.L. Hyrich, K.D. Watson, A.J. Silman [et al.] // *British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford).* — 2006. — Vol. 45(12). — P.1558—1565.

ПЕРЕВОД

© E.V. Zhilyaev, T.V. Mezenova, G.V. Lukina, E.N. Koltsova, E.I. Schmidt, 2017

УДК 616.72-002.77-085.275.3

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).65-70

EVIDENCE-BASED APPROACH TO BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. DATA FROM MOSCOW COMMON ARTHRITIS REGISTRY

ZHILYAEV EVGENY V., *D. Med. Sci., professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of continuing professional education, acting chief doctor of CJSC «European Medical Center», Russia, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, tel. 8-499-252-21-04, e-mail: zhilyayev@mail.ru*

MEZENOVA TATIANA V., *C. Med. Sci., associate professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of continuing professional education, Russia, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1*

LUKINA GALINA V., *D. Med. Sci., professor of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Moscow City Rheumatological Center, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a*

KOLTSOVA EKATERYNA N., *Head of the organizational-methodical Division of Rheumatology Research Institute of the Organization of health and healthcare management, Russia, 115184, Moscow, Bolshaya Tatarskaya str., 30*

SCHMIDT EUGENIJA I., *C. Med. Sci., Head of the Department of rheumatology of N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Russia, 117049, Moscow, Leninsky ave., 8*

Abstract. *The goal of the study* is to identify the signs that allow to choose a biologic drug for a patient with rheumatoid arthritis to achieve minimal disease activity. **Material and methods.** The study includes 361 rheumatoid arthritis patients meeting the classification criteria of ACR (1987) or ACR/EULAR (2010) from the Moscow Arthritis Registry (MAR), who received a targeted disease modifying anti-rheumatic drug provided using funds from the regional or federal budget. In the process of enrollment through a survey, data were collected about clinical manifestations of the disease at the onset and subsequently. Upon enrollment and during every subsequent visit, activity was evaluated using DAS28(ESR). The search for choice predictors was conducted using a specially built multi-factor mathematical model with the achieved DAS28(ESR) value used as a dependent variable. A systematic search was conducted to identify parameters demonstrating, within the model, a significant interaction with the factor of the used biologic drug. **Results and discussion.** Smoking and the type of disease onset (acute or gradual), as well as tender and swollen elbow and shoulder joints at the onset of rheumatoid arthritis were identified as the most important factors for choice of drug. Smokers/ex-smokers demonstrated better results of the therapy with abatacept or rituximab and relatively poor results with TNF α inhibitors. In case of acute rheumatoid arthritis onset, better results were observed with abatacept. When complaints at the disease onset included tender, swollen elbow joints and swollen shoulder joints, better clinical-laboratory results were reported with abatacept and rituximab. **Conclusion.** Personalization of treatment with targeted drugs may be achieved by identifying clinical markers. The history of smoking and the clinical characteristic of disease onset are very important for the selection of an effective anti-cytokine medication.

Key words: rheumatoid arthritis, genetically engineered biological drugs, drug selection.

For reference: Zhilyaev EV, Mezenova TV, Lukina GV, Koltsova EN, Schmidt EI. Evidence-based approach to biological agents in rheumatoid arthritis. Data from Moscow common arthritis registry. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 65—70. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).65-70.

To date, 8 genetically engineered biological agents (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept, rituximab, abatacept and tocilizumab) and one targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug (tofacitinib) have been registered in Russia for the treatment of rheumatoid arthritis [1]. The drugs differ significantly in terms of their mechanisms of action and pharmacokinetics. According to the current guidelines, any of these medicinal products may be prescribed to patients who demonstrate inadequate response to the conventional basic therapy. Currently, there are no rules determining the first choice [2, 3]. Since the goal of the treatment of rheumatoid arthritis (RA) is stated as achieving remission or minimal activity, it can be assumed that the medicinal product that enables the achievement of the lowest disease activity without serious adverse events should be considered to be the best product for the given patient.

To date, no data have been obtained, which show that any of the targeted medicinal products has a superior clinical efficacy [4]. However, this does not mean that all medicinal products will be equally effective in each particular patient. Personalized treatment assume identifying patient populations that may be expected to have a higher efficacy or safety with particular medications. This require to find specific signs (predictors) for describing of such populations. This objective can not be achieved in a proper way within randomized studies, since the latter generally enroll carefully selected patient populations (that are usually far from the real practice), evaluate the efficacy of 1-2 product(s) and require a hypothesis formulated in advance.

Observational studies are more suitable for addressing this issue. However, their natural limitation is in the existence of initial natural differences in patients' characteristics: selecting this or that medicinal product, the doctor relies, knowingly or unconsciously, on some rules or considerations. Such differences, when there is a cause-effect relationship with the treatment outcome, may be mistakenly perceived as predictors of medicinal product efficacy. To avoid mistakes of this kind, certain indicators that are statistically related to the treatment outcome and characterize the patient's initial condition (confounders) should be identified and mathematically leveled. A multi-factor model can be built to identify such confounders. Subsequently, it may be used to identify the predictors of a differentiated response to investigational medicinal products. Indeed, in case if added to the model the interaction between the any studied factor and the variable indicating bDMARD/tsDMARD used demonstrates statistical significance, it gives reason to suppose that the effect of different medicinal products will be linked to the studied factor in a different way.

The goal of the study is to identify the signs that make it possible to choose a targeted drug for a patient with rheumatoid arthritis to achieve minimal disease activity.

Material and methods. The analysis includes patients from the Moscow Common Arthritis Registry (MCAR), Moscow residents, who received a biologic

agent (bDMARD) or a targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug (tsDMARD) provided using funds from the regional or federal budget. A compulsory condition for inclusion was that patient must sign an informed consent to their participation in the study and to the processing of the data for research purposes.

The patients satisfied the classification criteria for RA of the American College of Rheumatology (ACR, 1987) or the classification criteria of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR, 2010), were treated with bDMARD or tsDMARD at the date of the last completed visit and had all data needed to calculate the DAS28-ESR score. The patient's general characteristics are presented in *table 1*.

The study enrolled 361 patients, including 51 males (14.1%); mean age was 54.1 ± 14.3 years, and the age of disease onset was 39.9 ± 54.1 years. Rheumatoid factor (RF) positive patients prevailed – 299 (83%). Mean DAS28(ESR) score was 3.60 ± 1.39 .

Upon enrollment and during every subsequent visit, all patients:

- filled in HAQ (Health Assessment Questionnaire), EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) and RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data) questionnaires;
- passed an overall health assessment based on the non-graduated visual analogue scale (VAS);
- passed laboratory tests (complete blood count, ESR, C-reactive protein);
- had the number of tender and swollen joints out of 28 joints, and extra-articular manifestations of the disease assessed by the physician.

Statistical analysis was performed using SPSS 11.5 software (SPSS Inc., 1989-2002). The achieved disease activity assessed based on DAS28-ESR score on the last completed visit was taken as a target variable characterizing treatment success.

We performed search for the factors that characterize the patient's initial condition and are statistically non-interdependently related to the activity achieved (confounders) in two steps.

At the first step in univariate analysis candidate variables were selected, which were significantly related to the dependent variable (DV). To assess the significance of the relationship between the nominal variables and DV, univariate analysis of variance (ANOVA algorithm) was used. Relation of DV with ordinal variables we assessed by one-way analysis of variance with estimated weighted linear trend through categories (ANOVA algorithm). Spearman's rank correlation was used for scale variables.

At the second step, a mathematical model was built based on the selected candidate variables, using general linear modeling with backward stepwise variable selection. The variables were excluded from the model one by one, until the relationship of all remaining variables with the dependent variable reached a level of statistical significance.

Thereafter, the interaction of the variable being tested with the factor of used targeted drug was added sequentially to the resulting model to identify

General characteristics of RA patients enrolled

Parameter	Anti-cytokine product used								Total
	ABA	ADA	INF	RIT	TOF	TOC	CER	ETA	
Number of patients, <i>n</i>	50	88	41	46	7	41	23	65	361
Males, <i>n</i> (%)	8(16)	12(13.6)	7(17.1)	9(19.6)	1(14.3)	6(14.6)	2(8.7)	6(9.2)	51(14.1)
Seropositive, <i>n</i> (%)	48(96)	73(83.0)	28 (68.3)	45 (97.8)	6 (85.7)	34 (82.9)	21 (91.3)	44(67.7)	299(82.8)
<i>Anti-CCP status</i>									
Anti-CCP (-), <i>n</i> (%)	3(6.0)	9 (10.2)	4 (9.8)	2 (4.3)	0	5 (12.5)	1 (4.3)	11(16.9)	35 (9.7)
Anti-CCP(+), <i>n</i> (%)	21(42.0)	36 (40.9)	11 (26.8)	27 (58.7)	6 (85.7)	10 (24.4)	7(30.4)	26(40.0)	144(39.9)
N/A, <i>n</i> (%)	26(52.0)	43 (48.9)	26 (63.4)	17 (37.0)	1 (14.3)	26 (63.4)	15 (65.2)	28(45.1)	182(50.5)
Age, years	57.0±11	54.4±11	51.6±23	57.5±12	53.7±5.9	54.6±15	53.7±13	50.3±14	54.1±14.3
Age of RA onset, years	42.2±57	40.3±54	39.8±52	45.1±57	44.5±54	37.7±55	37.5±54	35.9±50	39.9±54.1
Total duration of bDMARD/ tsDMARD treatment, years	4.80±4.4	2.02±1.7	1.74±1.7	2.26±2.7	1.13±0.8	3.23±3.2	2.90±3.4	2.43±2.1	2.65±2.85
Monitoring in the register, years	1.25±1.0	0.82±1.0	0.53±0.7	0.57±0.9	1.07±1.2	1.07±1.0	0.70±1.0	1.02±1.1	0.88±1.00
DAS28(ESR)***	3.15±1.3	3.92±1.3	3.97±1.6	3.64±1.2	3.51±0.9	3.13±1.5	3.75±1.2	3.53±1.4	3.60±1.39
<i>Education, n (%)</i>									
Higher*	35 (70.0)	50 (56.8)	21 (51.2)	31 (64.7)	2 (28.6)	21 (51.3)	12 (52.2)	44(67.7)	216(59.8)
Secondary	13 (26.0)	33 (35.7)	14 (34.1)	9 (19.6)	2 (28.6)	11 (26.8)	11 (47.8)	14(21.5)	107(30.2)
Other**	1(2.0)	2(2.3)	3(7.3)	0	0	6(14.6)	0	3(4.6)	15(4.2)
N/A	1(2.0)	3(3.4)	3(7.3)	6(13.0)	3(42.9)	3(7.3)	0	4(6.2)	23(6.4)
<i>Relationship between RA onset and inflammatory diseases of the reproductive system, n (%)</i>									
Adnexitis	2(4.0)	2(2.3)	0	1(2.2)	0	3(7.3)	1(4.3)	2(3.1)	11(3.0)
Endometritis	5(10.0)	(4.5)	2(4.9)	1(2.2)	0	0	0	2(3.1)	14(3.9)
Colpitis	1(2.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.5)	2(0.6)
Prostatitis	2(4.0)	0	2 (4.9)	0	0	1(2.4)	0	0	5(1.4)
Urethritis	0	0	0	0	0	1(2.4)	0	0	1(0.3)
Tender elbow joints at RA onset, <i>n</i> (%)	8(16.0)	23 (26.1)	11 (26.8)	7(15.2)	0	11 (26.8)	4(17.4)	16(24.6)	80(22.2)
Swollen elbow joints at RA onset, <i>n</i> (%)	5(10.0)	14 (15.9)	6 14.6)	4(8.7)	0	7(17.1)	2(8.7)	12(18.5)	50(13.9)
Swollen shoulder joints at RA onset, <i>n</i> (%)	10(20.0)	16 (18.2)	5(12.2)	4(8.7)	0	7(17.1)	0	12(12.5)	54(15.0)
<i>Disease onset, n (%)</i>									
Acute	12 (29.3)	42 (47.7)	15 (65.2)	33(50.8)	27(58.7)	15 (36.6)	24 (48.0)	4(57.1)	172 (47.6)
Gradual	23(56.1)	40 (45.5)	7(30.4)	22(33.8)	11(23.9)	18 (43.9)	22 (44.0)	0	143(39.6)
Not answered	6 (14.6)	6 (6.8)	1(4.3)	10(15.4)	8(17.4)	8(19.5)	4(8.0)	3(42.9)	46(12.7)
<i>Hyperthermia at RA onset, n (%)</i>									
No	23(46.0)	34 (38.6)	20 (48.8)	29(63.0)	4(57.1)	22 (53.7)	13 (56.5)	34(52.3)	179(49.6)
Yes 38.0°C	20(40.0)	40 (45.5)	15 (36.6)	7(15.2)	0	15 (36.6)	9(39.1)	20(30.8)	126(34.9)
>38.0°C	7(14.0)	14 (15.9)	6(14.6)	10(21.7)	3(42.9)	4(9.8)	1(4.3)	11(16.9)	56(15.5)
General weakness at RA onset, <i>n</i> (%)	30(60.0)	55 (62.5)	25 (61.0)	31(67.4)	2(28.6)	24 (58.5)	17 (73.9)	33(50.8)	217(60.1)
<i>Smoking status, n (%)</i>									
Never smoked	34(68.0)	52(59.1)	23 (56.1)	20(43.5)	2(28.6)	21 (51.2)	11 (47.8)	34(52.3)	197(54.6)
Stopped smoking	6(12.0)	14(15.9)	5(12.2)	10(21.7)	1(14.3)	7(17.1)	8(34.8)	10(15.4)	61(16.9)
Continues smoking	5(10.0)	13(14.8)	3(7.3)	6(13.0)	1(14.3)	4(9.8)	3(13.0)	9(13.8)	44(12.2)
Unknown	5(10.0)	9(10.2)	10 (24.4)	10(21.7)	3(42.9)	9(22.0)	1(4.3)	12(18.5)	59(16.3)
Morning stiffness at RA onset, <i>min</i>	78±204	88±168	100±231	95±214	5.7±11	98±186	69±71	74±81	85±186
Weight loss on onset, <i>kg</i>	3.4±6.8	2.9±5.3	2.7±4.2	4.2±7.1	1.4±3.8	1.7±3.7	2.8±5.1	3.6±8.8	3.06±6.27

* Including incomplete higher education; ** primary or none; *** parameter measured during the last completed visit.

the predictors of differentiated efficacy of anti-cytokine products. The statistical significance of such interaction was estimated. Given the multiplicity of tests, the Bonferroni correction was used [5].

Results and discussion

Formation of a basic mathematical model

Screening of the indicators that reflect the patient's condition and are statistically linked to the activity achieved (potential confounders) made it possible to select 17 variables that are presented in *table 2*.

Subsequently, 5 variables statistically independently related to the achieved DAS28(ESR) value were identified using multivariate analysis (general linear modeling) with backward stepwise variables selection. Disease activity achieved was lower in persons with a higher education ($p = 0.001$), who were treated with abatacept or tocilizumab ($p = 0,022$), in younger patients ($p = 0.005$). Disease activity was higher in females who reported that disease onset was related with endometritis or adnexitis ($p = 0.030$). These indicators are presented in *table 3*. They formed a basic mathematical model.

Search for predictors of differentiated response to anti-cytokine products

The screening of 40 variables for a statistically significant interaction with the anti-cytokine product used identified 6 factors that are presented in *table 4*.

Table 2

Selected candidate variables statistically related to efficacy achieved (based on DAS28-ESR) in univariate analysis

Parameter	Relationship significance, p
Body mass index (BMI)	0.028
Age	0.013
Age of RA onset	0.045
Duration of monitoring in the register	< 0.001
Duration of morning stiffness at RA onset	0.026
Number of visits during monitoring in the register	< 0.001
GEBP used	< 0.001
Education	0.025
Employment status (employed, unemployed, student)	0.049
Relationship between RA onset and inflammatory disease of the reproductive system	0.007
Tender shoulder joints at RA onset	0.044
Tender hip joints at RA onset	0.035
Swollen shoulder joints at RA onset	0.010
Swollen elbow joints at RA onset	0.012
Spinal pain at RA onset	0.016
Back pain at RA onset	0.016
Rheumatoid nodules	0.005

Table 3

Factors significantly and independently related to achieved disease activity (based on DAS28-ESR)

Parameter	Nature of relationship	Relationship significance, p
Education	Activity is lower in persons having a higher education	0.001
Anti-cytokine product used	Persons treated with abatacept or tocilizumab have the lowest activity index	0.022
Relationship between RA onset and inflammatory disease of the reproductive system	Activity was higher in females who reported that disease onset was connected with endometriosis or adnexitis	0.030
Duration of monitoring in the register	Activity decreases as monitoring duration increases	< 0.001
Age	Activity achieved is higher in older patients	0.005

Table 4

Differentiated response predictors

Parameter	Nature of interaction	Statistical significance of interaction, p	
		without correction	with Bonferroni correction
Smoking	Smokers/ex-smokers achieve better results with ABA, RIT and relatively poor results with TNF inhibitors	< 0.001	< 0.04
Type of RA onset	Patients with an acute RA onset achieve the best result with ABA and the worst results with TOC and TOF, while patients with a gradual onset achieve the best results with TOC	0.001	0.04
General weakness at RA onset	Patients with weakness at RA onset demonstrate worse results with ADA, ETA and TOF	0.028	NS
Tender elbow joints at RA onset	Patients with a history of tender elbow joints at RA onset demonstrate the best results with RIT and ABA,	0.034	NS
Swollen shoulder joints at RA onset	The best results are achieved with ABA, RIT	0.006	NS
Swollen elbow joints at RA onset	The best results are achieved with ABA, RIT; and relatively poor results are achieved with INF, TOC	0.003	NS

NS – not significant.

Smokers/ex-smokers demonstrated better results of the therapy with abatacept (ABA) or rituximab (RIT) and relatively poor results with TNF α inhibitors (and TNF α). In smokers, disease activity achieved during the use of ABA was lower than in non-smokers (fig. 1). In case of acute RA onset, better results were reported with ABA (fig. 2). When complaints at the disease onset included tender, swollen elbow joints and swollen shoulder joints, better results were demonstrated with ABA and RIT.

Generally, most of the predictors of achieved activity (table 3), which have been identified in this study, seem to be quite logical. For example, better results of long-term treatment of patients having a higher level of education were observed in many observational studies for different diseases [6, 7].

Previously, we demonstrated, using a smaller sample from the MCAR register, improvement of treatment results in the course of observation [8].

According to data from multiple registers, elderly RA patients treated with bDMARDs, when compared

with other age groups, demonstrate a lower therapeutic effect, a higher frequency of infectious complications and serious adverse reactions [9].

The causes of a considerable poor treatment results in women who linked RA onset to inflammatory diseases of the reproductive system (adnexitis, endometritis) are not quite clear. It can not be excluded that the study population includes patients with infection-associated arthritis, the response of which to conventional RA therapy may differ from the expected response.

The discovery of an independent prognostic importance of the factor of used anti-cytokine product testifies that in real practice there are considerable differences in average efficacy of such medicinal products.

The idea of personalized medicine implies the identification of patient populations that differ from other people in terms of response to different medicinal products. Such differentiation enables an informed choice of treatment for every patient, based on the

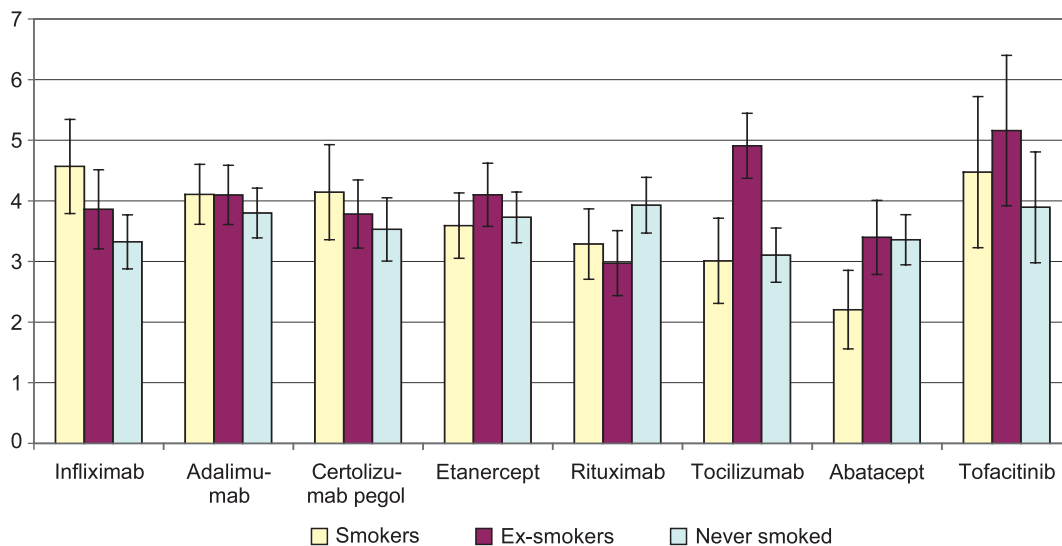


Fig. 1. Adjusted DAS28(ESR) achieved depending on smoking status

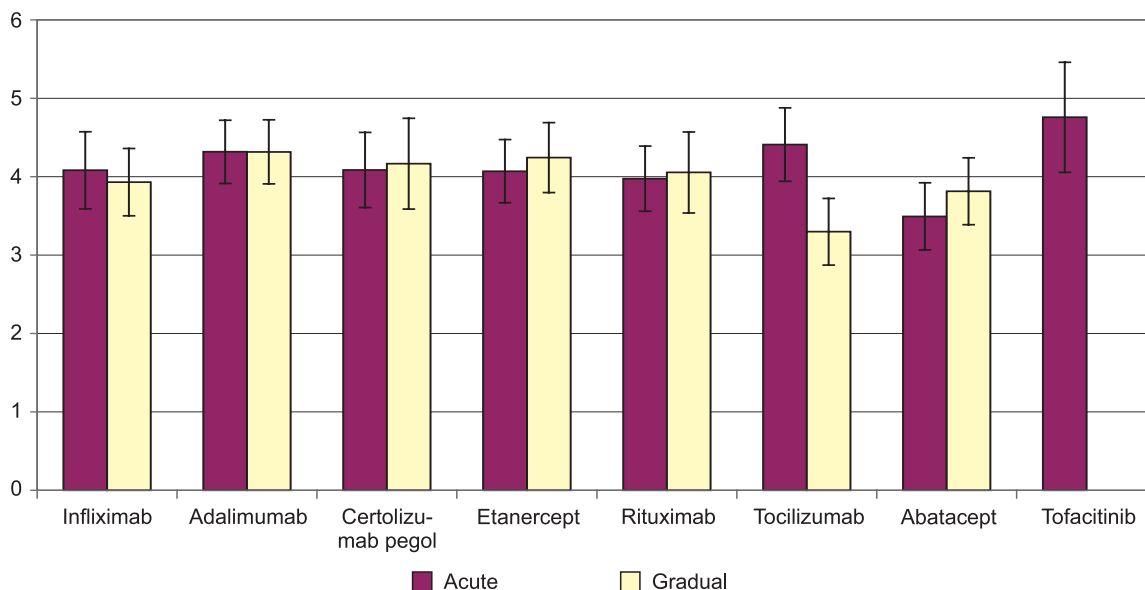


Fig. 2. Adjusted DAS28(ESR) based on the nature of RA onset

values of certain indicators. Currently, intensive studies are underway to identify such indicators. A wide search for genetic, biochemical and immunological markers of efficacy of different GEBPs has not yet produced any results that could be implemented in daily clinical practice [10].

On the other hand, the differences between patients in terms of their response to targeted drugs (i.e. medicines for particular pathogenetic targets) should reflect the non-homogeneity of the population of RA patients, and the existence of sub-populations having different specifics of pathogenesis of the disease. Irrespectively of the reasons why such sub-populations are singled out, it may be expected that they differ in some clinical manifestations. This hypothesis was tested and was confirmed in this study.

The role of smoking as a potential predictor of GEBP efficacy was pointed out in previously published studies [11, 12, 13]. Relatively low rates of response to TNF α inhibitors were obtained also in our study, which confirms the importance of this factor for the choice of a targeted drug. It seems that ABA and RIT should be used for the treatment of smokers or ex-smokers with RA, and TNF α inhibitors should be avoided.

A number of studies demonstrated a relationship between ABA and RIT efficacy and RF and anti-CCP positive status [10]. The importance of these indicators for bDMARD choice was not confirmed in this study. However, there is no contradiction with the results obtained earlier. In the cohort of patients, in which seropositive subjects prevail, a similar efficacy of different medicinal products in such subjects really may mask the fact that some medicinal products are less effective in seronegative patients.

The variant of RA onset is another important predictor identified in our study. Based on our data, there are reasons to choose ABA and to avoid TOC in patients with an acute onset of the disease. However, the latter drug may be more preferable in patients with a gradual onset of the disease.

The remaining 4 potential predictors lost their statistical significance after the Bonferroni correction was applied, which requires a careful attitude to their interpretation. However, looking at all of them in entirety suggests that they describe one possible pattern of RA onset, when a widespread involvement of joints with severe exudation is observed. According to the data obtained, such onset may correspond to a higher efficacy of bDMARDs with an anti-B cell action (ABA and RIT).

The limitations of this study result from a relatively small size of the population of enrolled patients. In addition errors that are typical for observational studies may occur: Relationships observed could result from the effects produced by an unidentified confounder. Apparently, the rules discovered should be treated as scientific hypotheses requiring verification in another population of RA patients.

Conclusion. Personalization of anti-cytokine treatment may be achieved by identifying clinical types of RA progression. The smoking factor and the clinical characteristic of disease onset are very important for the selection of an effective anti-cytokine drug.

Study transparency. *The study had no sponsor support. The authors bear full responsibility for submission of the final version of manuscript for printing.*

Declaration of financial and other interest. *All authors participated in study concept and design development, as well as in manuscript writing. The final version of manuscript was approved by all authors. The authors received no fee for the study.*

REFERENCES

1. Nasonov EL, Mazyrov VI, Karateev DE et al. Mezhdunarodnye i rossijskie rekomendacii po lecheniju revmaticheskikh zabozevanij. Proekt rekomendacij po lecheniju revmatoidnogo artrita Obsshherossijskoj obshhestvennoj organizacii «Associacija revmatologov Rossii» [International and Russian recommendations on the treatment of rheumatic diseases; Draft recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis of the all-Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia"]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]. 2014; 52 (5): 477-494.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (3): 492-509.
3. Singh JA, Saag KG, Bridges SL et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. 2016; 68 (1): 1-25.
4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016; 75 (1): 3-15.
5. Lehmann EL, Romano JP. Multiple testing and simultaneous inference. Testing statistical hypotheses, 3rd ed. New York: Springer. 2005; 786 p.
6. Kanski A, Berkey BA, Kian Ang K. Effect of education level on outcome of patients treated on Radiation Therapy Oncology Group Protocol 90-03. Cancer. 2003; 98 (7): 1497-1503.
7. Kane CJ, Lubeck DP, Knight SJ et al. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: data from CaPSURE. Urology. 2003; 62 (6): 1035-1039.
8. Zhilyaev EV. Efficacy of biologic treatment in cohort of rheumatoid arthritis patients in Moscow. Int J Rheum Dis. 2014; 17 (2): 8.
9. Busquets N, Carmona L, Surisa X. Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients. Rheumatol Clin. 2011; 7 (2): 104-112.
10. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. Rheumatology. 2016; 55: 826-839.
11. Soderlin MK, Petersson IF, Gebrek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. Scand J Rheumatol. 2012; 41 (1): 1-9.
12. Mathey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2009; 36 (6): 1180-1187.
13. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ et al. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford). 2006; 45 (12): 1558-1565.

КАКОВО ПОТРЕБЛЕНИЕ НАСЕЛЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕРЕЗ АПТЕЧНУЮ СЕТЬ ЧАСТНОЙ ФОРМЫ СОБСТВЕННОСТИ?

ТУХБАТУЛЛИНА РУЗАЛИЯ ГАБДУЛХАКОВНА, докт. фарм. наук, профессор РАЕ, зав. кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-917-266-45-66, e-mail: Ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

НАГАЕВА АЛИНА РОБЕРТОВНА, коммерческий директор ООО «РАН», Россия, 420043, Казань, ул. Калинина, 62, тел. +7-987-296-34-26, e-mail: nagaevaalina2011@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — изучить структуру потребления лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, через призму аптечной сети частной формы собственности — ООО «Саулык» (г. Казань). **Материал и методы.** Проведен анализ отчетов показателей деятельности аптечной сети ООО «Саулык» по закупке и реализации лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, с применением сравнительного, системного, экономического методов и методологии ВОЗ — АТС/DDD за период с 2011 по 2013 г. Для расчетов использованы данные о числе проданных за год в анализируемые периоды упаковок лекарственных средств (тыс. шт.) на примере аптек ООО «Саулык», количестве действующего вещества в одной таблетке, таблеток и значения DDD по данным сайта ВОЗ. **Результаты и их обсуждение.** Анализ ведомости продаж лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, показал, что ингибиторы АПФ в общем числе реализованных упаковок за анализируемый период аптекой № 6 ООО «Аптечная сеть «Саулык» занимают 1-е место, 2-е место — β -адреноблокаторы, далее блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические и другие исследованные группы. **Заключение.** Использование методологии АТС/DDD позволяет оценить потребление ЛС населением, приобретенных через аптечную сеть частной формы собственности, и на основании обратной связи формировать в аптечных учреждениях ассортимент и план закупок. Это положительно сказывается на качестве и доступности лекарственной помощи населению за счет своевременности получения лекарства при первом же обращении больного в аптеку и позволяет обеспечить наличие необходимых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: анатомическая/терапевтическая/химическая классификация, методологии АТС/DDD, установленная суточная доза, потребление лекарств, сердечно-сосудистые заболевания.

Для ссылки: Тухбатуллина, Р.Г. Каково потребление населением лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний через аптечную сеть частой формы собственности? / Р.Г. Тухбатуллина, А.Р. Нагаева // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.71—78. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).71-78.

CONSUMPTION OF CARDIO-VASCULAR MEDICATIONS PURCHASED FROM PRIVATE PHARMACY CHAIN BY POPULATION?

TUKHBATULLINA RUZALIA G., D. Pharm. Sci., professor of Russian Academy of Natural Science, Head of the Department of pharmaceutical technologies of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-266-45-66, e-mail: Ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

NAGAIEVA ALINA R., Marketing Director of «RAN» Ltd, Russia, 420043, Kazan, Kalinin str., tel. +7-987-296-34-26, e-mail: nagaevaalina2011@yandex.ru

Abstract. Aim. To study the structure of consumption of medication used for cardio-vascular diseases treatment purchased from private pharmacy chain «Saulyk» Ltd, Kazan. **Material and methods.** Analysis of reports on performance indicators related to the purchase and marketing of medications used for cardio-vascular diseases treatment, of the pharmacy chain «Saulyk» Ltd was performed. The analysis was carried out using comparative, systemic, and economic methods and methodology of WHO — АТС/DDD for 2011-2013. Calculations included the data on the package number of medicines sold annually during the studied period (thousand units) in the private pharmacy chain «Saulyk» Ltd, as well as the amount of active ingredient in a pill, the number of pills and values of DDD according to the data taken from the WHO website. **Results and discussion.** The analysis of disposal of the medications used for cardio-vascular diseases treatment showed that ACE inhibitors are ranked first in the total number of packages sold during the studied period in the pharmacy № 6 of the «Saulyk» Ltd chain. Beta-blockers were ranked second being followed by calcium channel blockers, antiarrhythmic and other groups of medications. **Conclusion.** АТС/DDD methodology allows to calculate the medication consumption by population. It helps to improve the quality and availability of medications for the population due to the timely drug purchase during the first patient visit to the pharmacy. Carried out disposal analysis allows to guarantee availability of the necessary medicines.

Key words: anatomic/therapeutic/chemical classification, methodology АТС/DDD, prescribed daily dose, medicine consumption, cardio-vascular diseases.

For reference: Tuhbatullina RG, Nagaeva AR. Consumption of cardio-vascular medications purchased from private pharmacy chain by population. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 71—78. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).71-78.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одной из ведущих причин смертности населения в экономически развитых странах мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В официальной статистике России эти заболевания принято обозначать как болезни системы кровообращения (БСК). Несмотря на достигнутые положительные результаты по снижению показателей смертности от БСК, начиная с 2003 г. смертность от этих заболеваний в стране остается на высоком уровне, составив в 2014 г. 653,9 случая смерти на 100 тыс. населения.

По прогнозным оценкам в ближайшие десятилетия ожидается увеличение риска развития ССЗ вследствие роста распространенности факторов риска ССЗ, напряженного и интенсивного темпа жизни со всеми вытекающими последствиями, а также увеличения доли населения пожилого возраста [1].

В Республике Татарстан (РТ) в структуре смертности за 2013 г. преобладали болезни системы кровообращения — 637,6 случая на 100 тыс. населения, что на 4,4% ниже значения 2012 г. (666,6). В общей структуре смертности умершие от болезней системы кровообращения составляют 52,7%.

По официальным данным, в РТ в 2013 г. зарегистрировано 320 тыс. человек, больных гипертонией, а в среднем 34—46% населения страдают данной болезнью. Опыт развитых стран показывает, что необходимо проведение работы по изменению поведения людей, по профилактике, что должно дать результаты по уменьшению факторов риска и смертности. Поэтому 2015 г. в Республике Татарстан был объявлен годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В структуре смертности в 2015 г. (как и в предыдущие годы) преобладали болезни системы кровообращения (БСК) — 51,1% (2014 г. — 51,7%), показатель составил 607,3 на 100 тыс. населения, что на 3,4% ниже значения 2014 г. [показатели по Российской Федерации (РФ) составили 631,8; по Приволжскому федеральному округу (ПФО) — 659,7]. Проводимая Министерством здравоохранения РТ системная работа, направленная на снижение смертности от БСК, привела к снижению смертности за последние 5 лет на 27,1% (2010 г. — 833,3 случая на 100 тыс. населения), а также на 8,2% снизилась смертность от гипертонической болезни, составив 41,4 на 100 тыс. населения (2014 г. — 45,0) [2].

Цель исследования — изучить структуру потребления населением лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний на примере аптечной сети ООО «Саулык», г. Казань.

Материал и методы. Объектом нашего исследования явилась группа ЛС, применяемая для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исследование ассортимента реализованных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний проводили в 4 аптеках ООО «Саулык», расположенных в Приволжском (численность населения 316,6 тыс. чел.) и Советском (301,618 тыс. чел.) районах г. Казани [3]. Выбор этих аптек обусловлен близкими значениями численности жителей этих районов, а

также особенностями жизненного цикла развития этих аптек [4].

Для проведения исследования применяли АТС/DDD-методологию, рекомендованную ВОЗ. Эта методология является международно признанным методом изучения потребления лекарств. Используется инструмент DDD (defined daily dose) или установленная суточная доза (УСД). [5]. Этот инструмент и классификационные коды лекарств системы помогают стандартизировать и сравнивать результаты за периоды времени. Выражение потребления ЛС с помощью унифицированной международной единицы DDD/УСД с учетом классификационной позиции (АТС-кода) дает возможность сравнивать объем и структуру потребления лекарств разных стран и регионов. Сопоставление данных о потреблении лекарств со статистическими данными по заболеваемости позволяет предполагать причинно-следственные связи, а также анализировать рациональность использования лекарств.

Расчет потребления:

$$\text{DDD}/1000 \text{ жителей в сутки} \times 100\%$$

Данный расчет показывает, какой процент населения в среднем получает лечение конкретным лекарством за один день в году.

Расчет проводили по формуле:

$$\frac{\text{Число проданных упаковок} \times \text{DDD/УСД в упаковке}}{365 \text{ дней} \times \text{численность населения района}}$$

Пользуясь этой формулой, можно определить потребление конкретного лекарственного средства (ЛС) населением конкретного района или на 1000 населения в процентах.

Для расчетов использовали данные о числе проданных за год в анализируемые периоды времени упаковок ЛС (тыс. шт.) на примере аптек ООО «Саулык», о количестве действующего вещества в одной таблетке, числе таблеток в одной упаковке и значения DDD по данным сайта ВОЗ (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/).

Результаты и их обсуждение. Исследование показало увеличение потребления лекарств с 2011 до 2013 г. в следующих группах: антиаритмические препараты, ингибиторы АПФ, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов в аптеке № 6. Интерес представляют показатели потребления диуретиков, органических нитратов и статинов (рис. 1—7).

Мы считаем, что большая доля реализации ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний аптекой № 6 связана с тем, что близко к аптеке расположены лечебно-профилактические учреждения (РКБ № 2, поликлиника Казанского научного центра РАН, медицинский центр «Дерматология», академия здоровья «Звезда», ООО «Дейли-Фарм» — центр профессиональной медицины). В структуре потребления лекарств лидируют лекарственные средства, применяемые при лечении гипертонической болезни, что подтверждает статистическую отчетность официальных источников.

В других изученных нами аптеках (№ 1, 4, 8), расположенных в торговых комплексах, мы не наб-

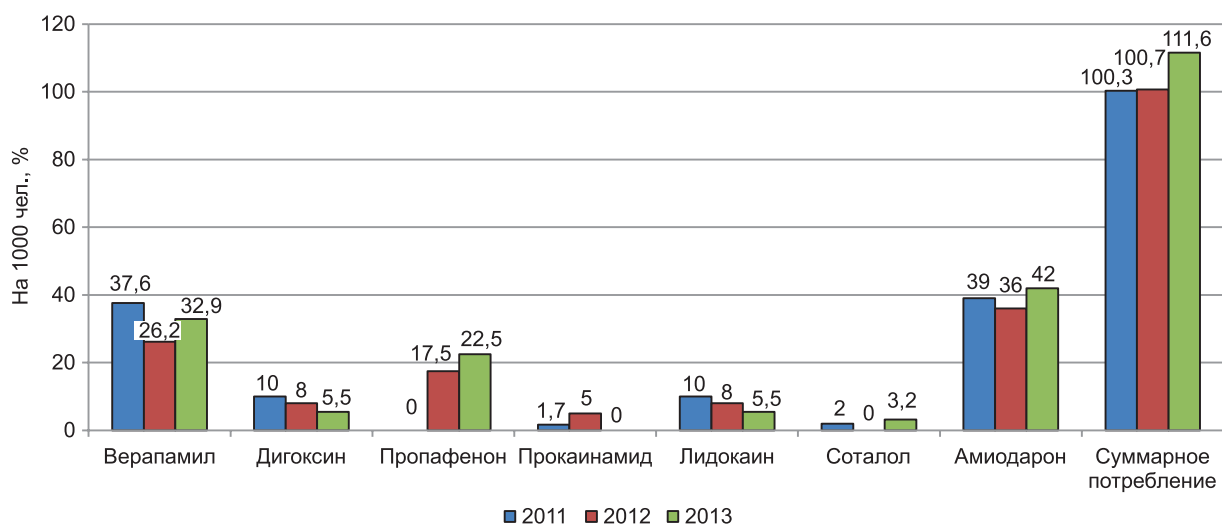


Рис. 1. Потребление антиаритмических препаратов в 2011—2013 гг.

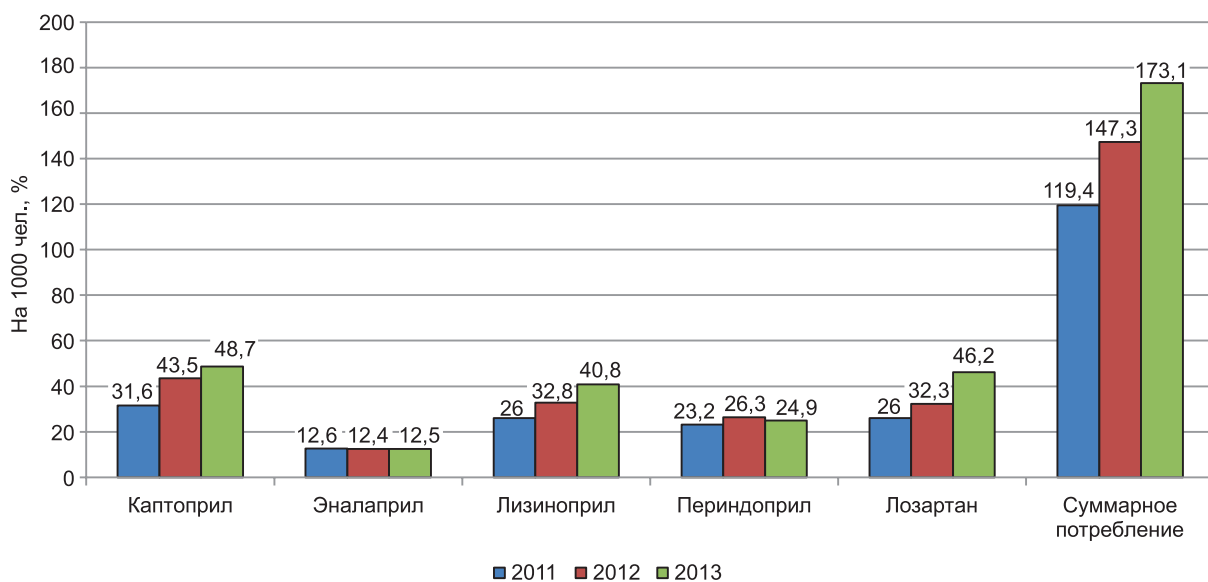


Рис. 2. Потребление ингибиторов АПФ (иАПФ) и лозартана (блокатора рецепторов ангиотензина II) в 2011—2013 гг.

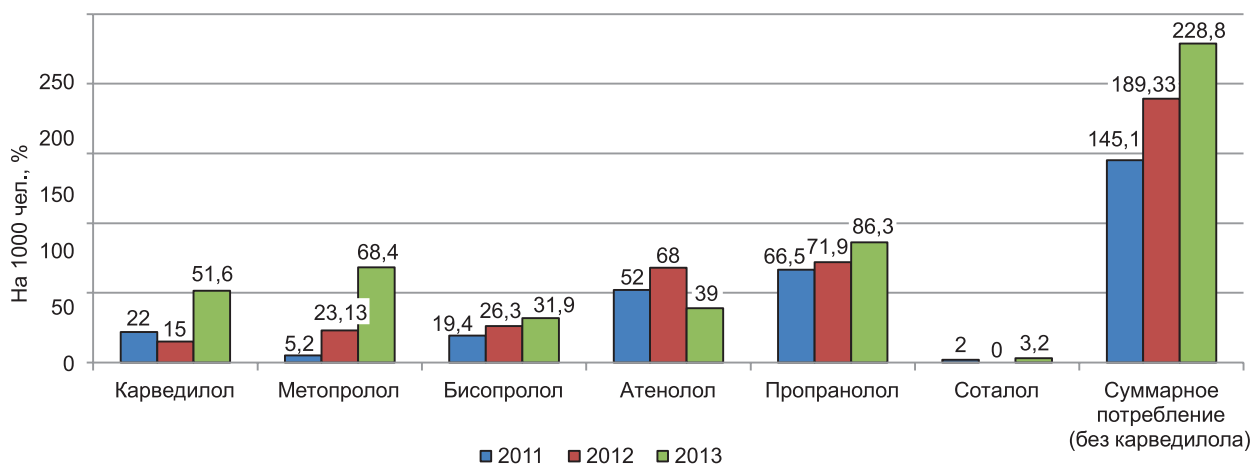


Рис. 3. Потребление β-блокаторов в 2011—2013 гг.

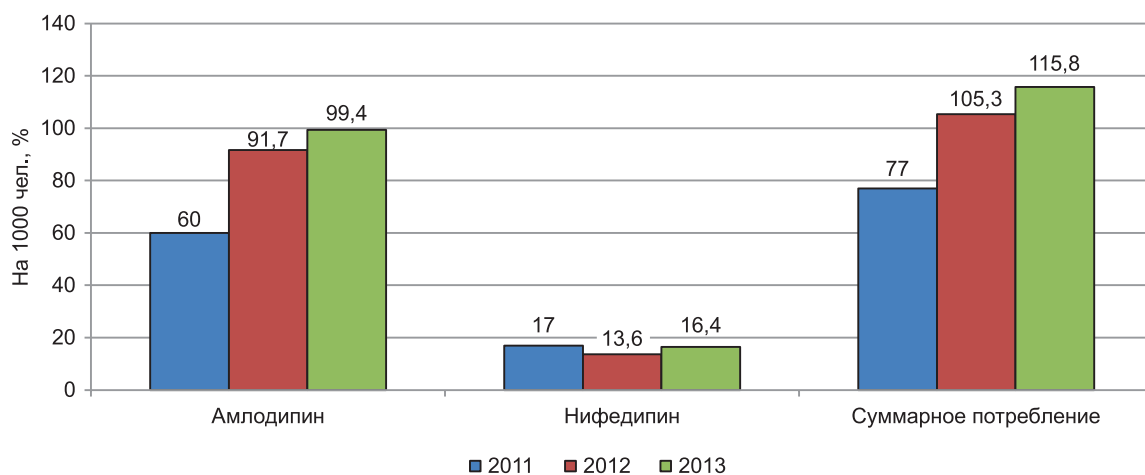


Рис. 4. Потребление блокаторов кальциевых каналов в 2011—2013 гг.

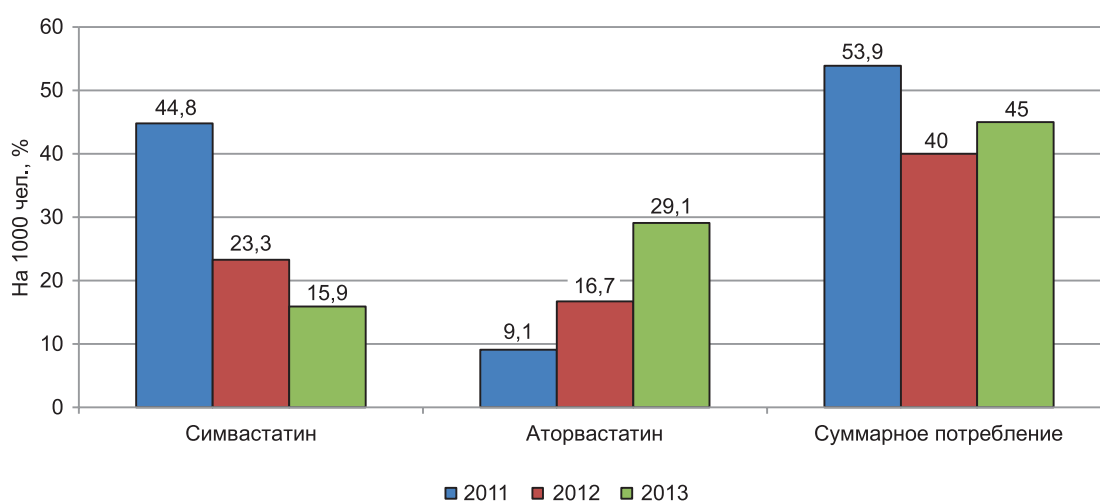


Рис. 5. Потребление статинов в 2011—2013 гг.

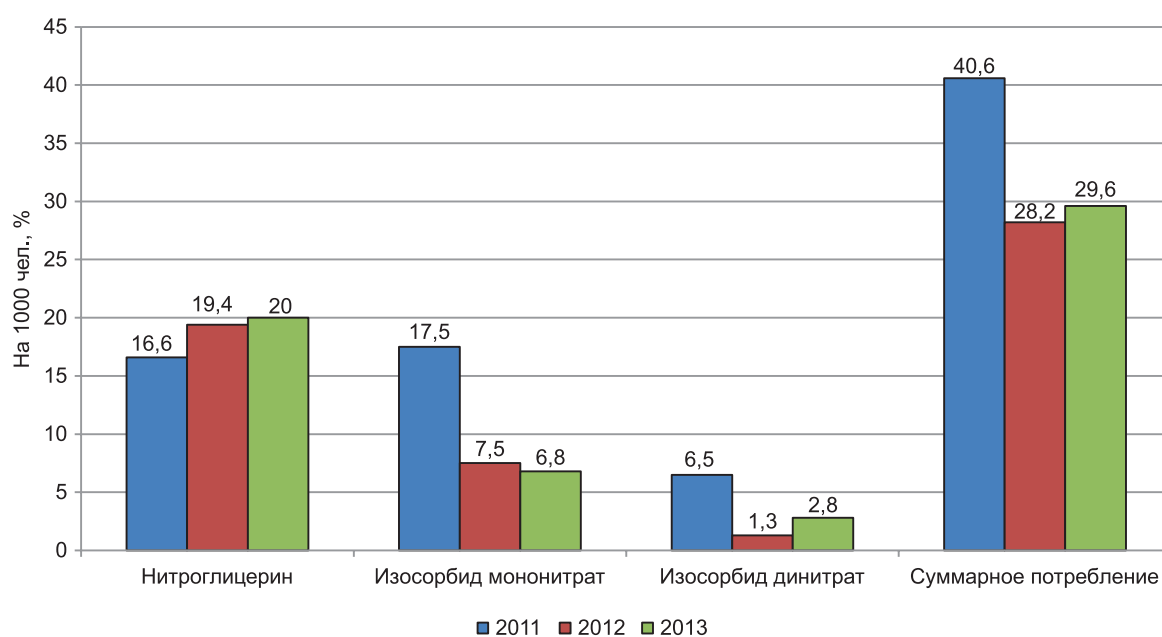


Рис. 6. Потребление органических нитратов в 2011—2013 гг.

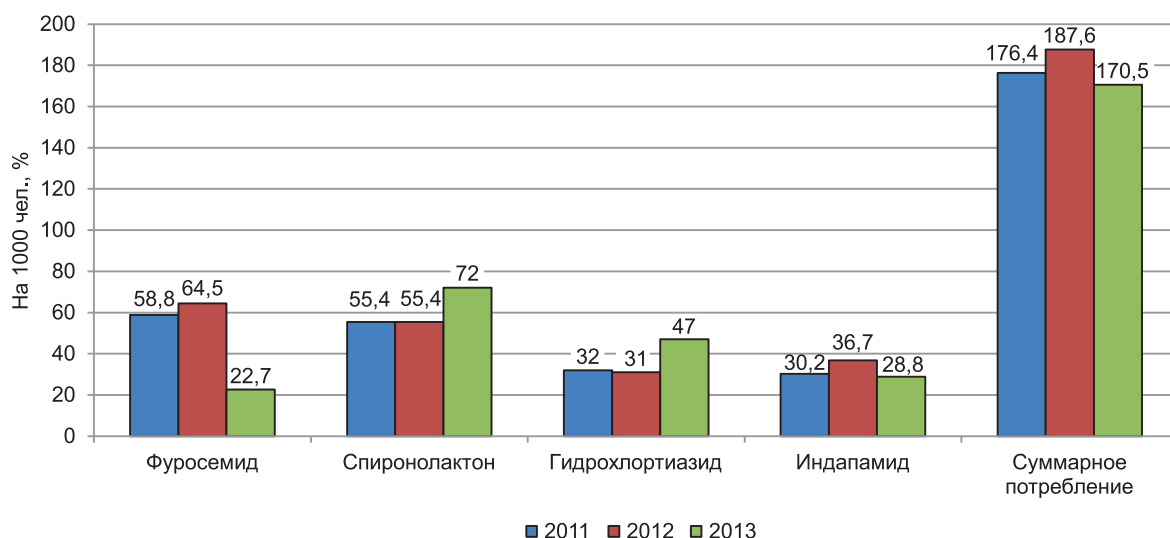


Рис. 7. Потребление диуретических лекарственных препаратов в 2011—2013 гг.

людали общей тенденции продаж по подгруппам. Вероятно, это связано с разными потоками населения не только этого района, но и города. Также с учетом жизненного цикла аптеки не представляется возможным провести анализ потребления за несколько лет.

На следующем этапе исследования мы провели изучение структуры продаж основных сердечно-сосудистых средств по торговым наименованиям и выявили лидеров продаж среди отобранных групп лекарственных препаратов. Анализ ведомости продаж лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, показал, что иАПФ в общем потреблении (по числу реализованных упаковок) в 2011 г. аптекой № 6 ООО «Аптечная сеть «Саулык» занимают 1-е место, 2-е место занимают β-адреноблокаторы, далее следуют блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические и другие исследованные группы.

Среди ингибиторов АПФ лидирующие позиции занимал в 2011 г. *эналаприл* — 47,6% от общего потребления иАПФ в виде следующих торговых наименований: ренитек — 19,4%, энап — 15,9%, энам — 5,1%, берлиприл — 5,3%, эднит — 3,6%, рениприл — 3,1%. *Периндоприл* был представлен

следующими торговыми наименованиями: престариум — 98,9%, перинева — 1,1%. Потребление *лизиноприла* от общего потребления группы иАПФ составило 16% и было представлено следующими торговыми наименованиями: диротон — 79,8%, листрил — 4,2%. Потребление каптоприла в структуре продаж составило 40,3%, а капотена — 59,7%.

В 2012 г. потребление *эналаприла* от общего потребления иАПФ составило 46,6% в виде торговых марок: ренитек — 20,7%, энап — 18,6%, энам — 6,4%, берлиприл — 6,6%, эднит — 0,7%, рениприл — 0,4%. В 2013 г. *эналаприл* от общего потребления иАПФ составил 41% в виде следующих торговых марок: ренитек — 22,8%, энап — 23,7%, энам — 5,8%, берлиприл — 5,3%, эднит — 0,5%, рениприл — 0,9%. Структура продаж *эналаприла* в зависимости от торговых марок в 2012 и 2013 гг. представлена на рис. 9. Мы наблюдаем уменьшение доли генерического *эналаприла* при увеличении доли торговых марок ренитека (оригинальный препарат от разработчика) и энапа (брендированный генерик).

Среди селективных β-адреноблокаторов в 2011 г. лидирующее положение в группе ателолола занимал ателолол — 100%. Бисопролол был пред-

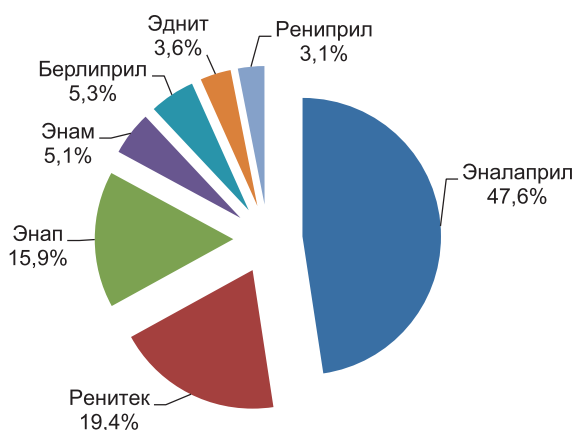


Рис. 8. Структура потребления эналаприла по торговым маркам в 2011 г.

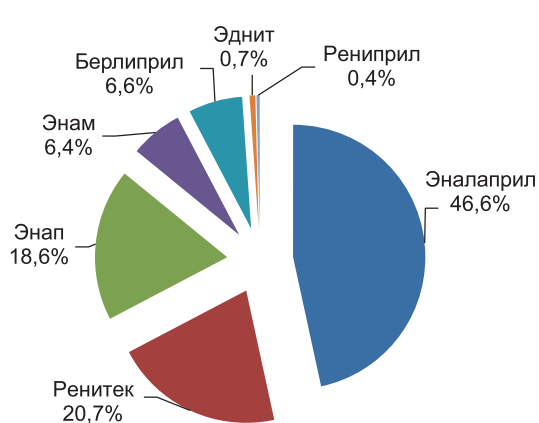


Рис. 9. Структура потребления эналаприла по торговым маркам в 2012 г.

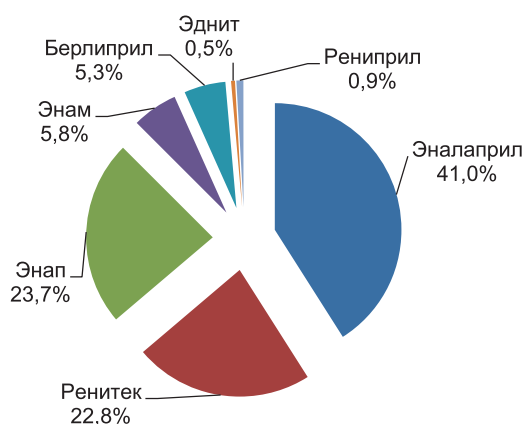


Рис. 10. Структура потребления энalapрила в виде торговых марок в 2013 г.

ставлен в виде следующих торговых наименований: конкор — 70,8%, коронал — 9,8%, бипрол — 8,0%, бисогамма — 7,0%, кординорм — 4,4%. Среди торговых марок метопролола соотношение было следующим: эгилок — 80,0%, беталок зок — 20,0%. Группа α - и β -адреноблокаторов была представлена карведилолом — 85,7%, акридиллолом — 14,3%. Пропранолол в 100% случаев представлен отечественным препаратом анаприлин как в 2011 г., так и в последующие годы. В 2012 г. атенолол сохранял лидирующее положение по объему потребления в единицах УСД (DDD). Бисопролол был представлен следующими торговыми марками: конкор — 71,4%, бисогамма — 10,5%, бипрол — 9,2%, коронал — 5,3%, кординорм — 1,3%, бисопролол-Тева — 1,3%, нипертен — 0,7%. Изменилось соотношение торговых марок метопролола в структуре потребления продаж — увеличилась доля торговой марки беталок зок (34,9%), уменьшилась доля препарата эгилок (57,5%); минимальные показатели потребления были у генерических препаратов: метопролол — 1,9%, вазокордин — 3,8%, корвитол — 1,9%. Соотношение торговых марок карведилола (α - и β -адреноблокаторов) было следующим: генерический карведилол — 61,5%, дилатренд — 30,8% и акридиллол — 7,7%.

Среди селективных β -адреноблокаторов в 2013 г. лидирующее положение в структуре продаж занимал генерический атенолол. Соотношение торговых марок карведилола (α - и β -адреноблокаторов) было следующим: генерический карведилол — 85,8%, дилатрендом — 7,1% и акридиллол — 7,1%. Бисопролол был представлен следующими торговыми марками: конкор — 73,5%, бисопролол-Тева — 13,0%, бисогамма — 6,5%, коронал — 3,7%, бипрол — 2,3%, бидоп — 0,5%, нипертен — 0,5%. Продолжалось изменение соотношения продаж торговых марок метопролола увеличением доли торговой марки беталок зок (63,8%) и уменьшением доли торговых марок эгилок (19,7%) и метопролол-Акри (16,5%). Соотношение торговых марок карведилола (α - и β -адреноблокаторов) было следующим: генерический карведилол — 85,8%, акридиллолом — 7,1%,

дилатренд — 7,1%. Наблюдаем увеличение доли продаж карведилола и резкое уменьшение доли продаж дилатренда.

Класс сартанов в 2011 г. был представлен следующими торговыми марками: лозап (69,3%), лориста (29,3%), лозартан (1,4%). В 2012 г. соотношение доли торговых марок меняется в сторону увеличения доли продаж препарата лориста (53,9%). В 2013 г. торговая марка лозап сохраняет лидирующее положение (56%), а соотношение доли других препаратов остается следующим: лориста — 42%, лозартан — 2%.

Структура продаж потребления группы блокаторов кальциевых каналов в 2011 г. была представлена следующими торговыми марками: амлодипин — 41,8%, кардилопин — 15,8%, нормодипин — 14,6%, амлотоп — 10,1%, калчек — 8,9%, норваск — 5,1%, веро-амлодипин — 2,4%, тенокс — 1,3%. В 2012 г. произошло увеличение доли продаж амлодипина (56,3%), соотношение доли продаж других торговых марок уменьшилось. В 2013 г. доля продаж амлодипина в общей структуре продаж уменьшилась почти до уровня 2011 г. (44,3%).

Структура продаж потребления нифедипина — блокатора кальциевых каналов в 2011 г. была представлена следующими торговыми марками: нифедипин — 16,4%, кордафлекс — 29,5%, кордипин XL — 28,0%, коринфар ретард — 23%, нифекард — 3,1%. В 2012 г. нифедипин (17,0%) сохранил свои позиции, увеличилась в общей структуре доля продажи кордафлекса (36,2%), а также кордипина XL (31,9%). В 2013 г. в общей структуре увеличилась доля продажи нифедипина (43,9%), коринфар ретард (26,3%) сохранил свои позиции, у остальных торговых марок наблюдается уменьшение доли продаж: кордафлекс — 15,8%, кордипин XL — 12,2%, кальцигарт ретард — 1,8%.

Класс статинов (гиполипидимические средства) в 2011 г. был представлен следующими торговыми марками: аторис — 36,0%, липримар — 32%, торвакард — 32%. В 2012 г. доля продаж торговых марок уменьшилась за счет доли в общей структуре продаж аторвастатина (18,3%). Соотношение других торговых марок в 2012 г. было следующим: торвакард — 32,7%, аторис — 30,6%, липримар — 18,4%. В 2013 г. произошло увеличение доли в общей структуре продаж данной группы у следующих лекарств: торвакард — 41,3%, аторвастатин — 22,7%, липримар — 26,7%. Структура продаж симвастатина была представлена следующими торговыми марками: симвастатин — 10,9%, зокор — 31,6%, симвастол — 26,0%, симгал — 21%, вазилип — 10,5%. В 2012 г. увеличивается доля продаж у следующих лекарств: симвастатин — 31,6%, зокор — 36,8%. В 2013 г.: вазилип — 11,1%, зокор — 11,1%, симвастатин — 77,8%. Происходит резкое повышение потребления в общей структуре продаж торговой марки симвастатин (77,8%).

Исследование структуры продаж антиаритмических препаратов показал, что **класс сердечных гликозидов** в 100% был представлен дигоксином за все периоды изучения. В 2011 г. в структуре

продаж группы антиаритмических средств был представлен верапамил (95,3%) и торговая марка изоптин СР (4,7%). В 2012 г. соотношение было следующим: верапамил — 92%, изоптин СР — 8%. В 2013 г. ситуация резко изменилась в связи с увеличением доли в общей структуре продаж в пользу препарата изоптин СР (72,4%) и уменьшением доли верапамила (27,6%). Амиадарон занимал в структуре продаж 46,2% и был представлен в виде кордарона (53,8%). В 2012 г. доля кордарона в общей структуре продаж увеличилась и составила 75%, соответственно доля амиодарона уменьшилась — 25%. в 2013 г. амиадарон был вытеснен кордароном с долей продаж 100%.

Среди диуретиков на 1-м месте в 2011 г. по числу доли проданных упаковок оказались торговые марки фуросемид (63,8%) и лазикс (36,2%). Генерический препарат индапамид (51,2%) представлен следующими торговыми марками: арифон — 24,8%, акрипамид — 8,8%, индап — 14,4%, равел СР — 0,8%. В 2012 г. доля индапамида увеличилась и составила 74,3%; арифон — 23,0%, индап — 2,7%. В 2013 г. индапамид удерживал лидирующее положение с долей продаж 58,4%, соответственно торговые марки арифон ретард (25%) и индап (16,6%) уменьшили долю продаж.

Гидрохлортиазид представлен во все анализируемые периоды под торговой маркой гипотиазид (100%), а спиронолактон — под торговой маркой верошпирон (100%).

Анализ группы органических нитратов показал, что доля нитроглицерина в общей структуре продаж за анализируемый период увеличилась с 52,9 до 76,8% в 2013 г., а доля продаж нитрокорона уменьшилась с 15,7 до 3,2%.

Таким образом, применение методологии АТС/DDD позволяет провести анализ потребления лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, аптеками частной формы собственности. Это является важнейшим этапом в системе мер по улучшению отпуска лекарств при первом обращении больного в аптеку, что положительно сказывается на качестве и доступности лекарственной помощи населению за счет своевременности получения лекарства.

Благодарность. Авторы статьи выражают благодарность за помощь в подготовке статьи Л.Е. Зиганшиной, доктору медицинских наук, профессору, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования России.

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

Декларация и 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. Чазова, И.Е. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // Вестник Росздравнадзора. — 2015. — № 5. — С.7—8.
2. Справка к расширенному заседанию коллегии Министерства здравоохранения РТ «Итоги деятельности системы здравоохранения РТ в 2015 году. Основные направления стратегии развития до 2030 года». — Казань, 2016. — С.2—3.
3. Портал мэрии г. Казани. — www.kazan.ru
4. Тухбатуллина, Р.Г. Влияние жизненного цикла развития фармацевтической организации частной формы собственности на качество оказания лекарственной помощи населению / Р.Г. Тухбатуллина, А.Р. Нагаева // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: тр. IX Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. — СПб., 2014. — Т. 9, ч. 2. — С.800—802.
5. Зиганшина, Л.Е. АТС/DDD — классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях / Л.Е. Зиганшина, Д.Р. Магсумова, А.В. Кучаева [и др.] // Качественная клиническая практика. — 2004. — № 1. — С.28—33.
6. Шайдуллина, Л.Я. Использование методологии АТС/DDD для оценки потребления лекарственных средств и эффективности внедрения клинических рекомендаций в стационаре / Л.Я. Шайдуллина, Л.Е. Зиганшина // Здравоохранение. — 2013. — № 11. — С.2—5.
7. Хохлов, А.Л. Роль АТС/DDD методологии в оптимизации лечения больных с острым коронарным синдромом / А.Л. Хохлов, А.А. Спасский, О.Н. Курочкина // Архив внутренней медицины. — 2013. — № 4 (9). — С.33—39.
8. Смушева, О.Н. Анализ потребления лекарственных средств при лечении стенокардии / О.Н. Смушева, О.В. Шаталова, Ю.В. Соловкина // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — Т. 27, № 4. — С.79—82.
9. Сравнительная характеристика структуры назначения и реализации лекарственных средств у больных с сочетанной коронарной патологией / Ю.В. Лунева, Е.И. Безуглова, Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин // Человек и его здоровье. Курский научно-практический вестник. — 2013. — № 4. — С.92—95.

REFERENCES

1. Chazova IE, Oshhepkova EV. Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevanijami: problemy i puti ih reshenija na sovremennom jetape [The fight against cardiovascular disease: problems and ways to solve them at the present stage]. Vestnik roszdravnadzora [Bulletin Roszdravnadzor]. 2015; 5: 7–8.
2. Spravka k rasshirennomu zasedaniju kolegii ministerstva zdavoohranenija RT [Reference to an expanded meeting of the collegium of the RT Ministry of Health]. Itogi dejatel'nosti sistemy zdavoohranenija RT v 2015 godu: osnovnye napravlenija strategii razvitija do 2030 goda [The results of RT health care system in 2015: the main directions of development strategy until 2030]. 2016; 2-3.
3. Portal mjerii goroda Kazani [Portal City Hall Kazan]. www.kazan.ru
4. Tuhbatullina RG, Nagaeva AR. Vlijanie zhiznennogo cikla razvitija farmacevticheskoj organizacii chastnoj formy

- sobstvennosti na kachestvo okazaniya lekarstvennoj pomoshhi naseleniju [The impact of the life cycle of the pharmaceutical organization of private ownership on the quality of the provision of pharmaceutical care to the population]. Trudy IX Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Zdorov'e-osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ih resheniya — Sankt-Peterburg [Proceedings of IX All-Russian scientific-practical conference with international participation «Health is the basis of human development: problems and ways of their solution — St Petersburg]. 2014; 9: 800-802.
5. Ziganshina LE. ATS/DDD-klassifikacionnaja sistema v farmakojepidemiologicheskix issledovanijah [ATC/DDD — classification system in pharmacoepidemiological studies]. Kachestvennaja klinicheskaja praktika [Good clinical practice]. 2004; 1: 28-33.
 6. Shajdullina LJ, Ziganshina LE. Ispol'zovanie metodologii ATS/DDD dlja ocenki potreblenija lekarstvennyh sredstv i jeffektivnosti vnedrenija klinicheskix rekomendacij v stacionare [Using ATC / DDD methodology for assessing drug consumption and the efficiency of the implementation of clinical guidelines in hospital]. Zdravoohranenie [Health]. 2013; 11: 2-5.
 7. Hohlov AL, Spasskij AA, Kurochkina ON. Rol' ATS/DDD metodologii v optimizacii lechenija bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom [The role of the ATC / DDD methodology to optimize the treatment of patients with acute coronary syndrome]. Arhiv vnutrennej mediciny [Archives of Internal Medicine]. 2013; 4 (9): 33-39.
 8. O.N.Smuseva, O.V.Shatalova, Ju.V.Solovkina. Analiz potreblenija lekarstvennyh sredstv pri lechenii stenokardii [Analysis of the consumption of medicines for the treatment of angina]. Sibirskij medicinskij zhurnal [Siberian Medical Journal]. 2012; 27 (4): 79-82
 9. Luneva JuV, Bezuglova EI, Filippenko NG, Povetkin SV. Sravnitel'naja harakteristika struktury naznachenija i realizacii lekarstvennyh sredstv u bol'nyh s sochetannoj kardial'noj patologiej [Comparative characteristics of the purpose of the structure and distribution of medicinal products in patients with concomitant cardiac pathology]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» [Kursk scientific-practical herald «Human and his health»]. 2013; 4: 92-95.

© А.Н. Чигисова, М.Ю. Огарков, 2017

УДК 616-008.9-057:669(571.17)

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).78-82

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

ЧИГИСОВА АНТОНИНА НИКОЛАЕВНА, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. 8-960-916-40-93, e-mail: chigan@kemcardio.ru

ОГАРКОВ МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», Россия, 654095, Новокузнецк, пр. Строителей, 5, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. 8-905-900-93-80, e-mail: ogarmu@kemcardio.ru

Реферат. Цель исследования — изучить распространенность метаболического синдрома и его отдельных компонентов среди работников металлургического предприятия. **Материал и методы.** Обследовано 1285 работников металлургического завода, которые были разделены на 6 групп согласно характеру трудовой деятельности. Проводился осмотр, анкетирование (возраст, пол, факторы риска), измерение артериального давления, окружности талии. Определяли биохимические параметры крови для выявления гипергликемии и нарушений липидного обмена. На основании полученных результатов диагностировали метаболический синдром. Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica 8.0. **Результаты и их обсуждение.** Распространенность компонентов метаболического синдрома среди работников металлургического комбината: абдоминальное ожирение встречалось у 40,47% работников, артериальная гипертензия — у 45,53%, дислипидемия — у 54,36%, гипергликемия — у 14,37%. Работники характеризовались низкой распространенностью метаболического синдрома (13,68%) по сравнению с неорганизованной популяцией ЭССЕ-РФ. Максимальная распространенность метаболического синдрома выявлена только в группе женщин-машинистов металлургической техники (17,31%), трудовая деятельность которых характеризовалась низким уровнем физической активности и высоким уровнем эмоционального напряжения. Наиболее частым клиническим вариантом метаболического синдрома являлось сочетание абдоминального ожирения с артериальной гипертензией и дислипидемией. **Выводы.** Среди работников металлургического предприятия были выявлены низкая распространенность метаболического синдрома, высокая распространенность артериальной гипертензии (среди женщин) и гипертриглицеридемии. Вклад профессиональной деятельности на распространенность метаболического синдрома установлен только для женщин машинистов металлургической техники. Наиболее частый клинический вариант метаболического синдрома — сочетание абдоминального ожирения с артериальной гипертензией и дислипидемией.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия.

Для ссылки: Чигисова, А.Н. Распространенность компонентов метаболического синдрома у работников металлургического предприятия / А.Н. Чигисова, М.Ю. Огарков // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.78—82. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).78-82.

THE PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN METALLURGICAL ENTERPRISE WORKERS

CHIGISOVA ANTONINA N., junior research worker of the Laboratory of epidemiology of cardiovascular disease of Research Institute of cardiovascular diseases complex problems, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy ave., 6, tel. 8-960-916-40-93, e-mail: chigan@kemcardio.ru

OGARKOV MIKHAIL YU., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of cardiology of Novokuznetsk State Physician's Continuing Education Institute, Russia, 654095, Novokuznetsk, Stroitel'nyy ave., 5, Head of the Laboratory of epidemiology of cardiovascular disease of Research Institute of cardiovascular diseases complex problems, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy ave., 6, tel. 8-905-900-93-80, e-mail: ogarmu@kemcardio.ru

Abstract. Aim. The purpose of research is to investigate the prevalence of metabolic syndrome and its components in workers of metallurgical enterprise. **Material and methods.** A total of 1285 metallurgical plant workers were divided into 6 groups according to the nature of the work. Examination, survey (age, sex and risk factors), blood pressure and waist circumference measurement was performed. Blood biochemical parameters were determined for hyperglycemia and lipid metabolism disorders detection. Metabolic syndrome was diagnosed on the basis of results obtained. Statistical analysis was performed using the program Statistica 8.0. **Results and discussion.** The prevalence of metabolic syndrome among metallurgical plant workers was: abdominal obesity occurred in 40,47% of the employees, hypertension — in 45,53%, dyslipidemia — in 54,36%, hyperglycemia — in 14,37% of the persons. The workers were characterized by the low prevalence of metabolic syndrome (13,68%) compared to the unorganized ESSAY-RF population. Maximum prevalence of metabolic syndrome was found only in the group of female metallurgical equipment drivers (17,31%). Their work was characterized by the low level of physical activity and high levels of emotional stress. The most frequent clinical variant of metabolic syndrome is a combination of abdominal obesity with hypertension and dyslipidemia. **Conclusion.** Lower prevalence of metabolic syndrome was identified at the steel plant workers, while it was high for arterial hypertension (in women) and hypertriglyceridemia. The contribution of professional activities to the prevalence of metabolic syndrome is set only for female drivers of metallurgical machinery. The most frequent clinical variant of metabolic syndrome is a combination of abdominal obesity with hypertension and dyslipidemia.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, arterial hypertension.

For reference: Chigisova AN, Ogarkov MY. The prevalence of metabolic syndrome components in metallurgical enterprises workers. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 78—82. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).78-82.

Введение. В большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию, отмечается высокая распространенность метаболического синдрома (МС) — от 14 до 25% [1]. Данное состояние повышает риск развития сахарного диабета и артериальной гипертензии (АГ) в 3—6 раз, в 2 раза — цереброваскулярных заболеваний, а также приводит к увеличению летальности от сердечно-сосудистой патологии в 2—3 раза [3, 4]. Ведущим компонентом МС является абдоминальное ожирение (АО). Помимо АО в состав МС входят АГ, нарушения углеводного и липидного обменов. Диагноз МС, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (3-й пересмотр, 2013), устанавливается при сочетании АО и 2 из вышеперечисленных признаков [2].

В основе МС лежит инсулинорезистентность. Традиционно выделяют факторы, повышающие риск инсулинорезистентности — высококалорийное питание, недостаток физической активности (ФА), которые, в свою очередь, оказывают влияние на увеличение массы тела и формирование АО. Дополнительный вклад в реализацию данного процесса вносит суточный десинхроноз (при ночных и продолжительных сменах), который в сочетании с другими факторами риска (ФР) (курение, избыточный вес) ускоряет развитие атеросклероза и АГ. Также отмечается ассоциация переутомления и высокой напряженности труда с избыточной массой тела за счет изменения пищевого поведения, что выражается в потреблении жирной пищи, эмоциональной, безудержной еде [5]. Виды трудовой деятельности со сменным режимом работы, выраженными эмо-

циональными нагрузками, могут способствовать высокому распространению компонентов МС, а именно избыточной массы тела, АГ, нарушений липидного обмена [6]. Таким образом, организованные коллективы могут рассматриваться в качестве оптимальной модели для изучения влияния условий трудовой деятельности на сердечно-сосудистую заболеваемость [5].

Цель исследования — изучить распространенность метаболического синдрома и его отдельных компонентов среди работников металлургического предприятия.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование работников градообразующего металлургического предприятия в рамках углубленного медицинского осмотра. Обследовано 1285 человек: 957 мужчин и 326 женщин. Работники относились к следующим возрастным категориям: 19—30 лет (24,59% обследованных), 31—40 лет (26,23%), 41—50 лет (28,09%), ≥51 год (21,09%). Наиболее многочисленные группы среди мужчин представлены возрастными категориями 19—30 лет и 31—40 лет (29,6 и 26,78%), среди женщин — 41—50 лет (40,12%). Согласно характеру трудовой деятельности сформированы 6 групп: 1) руководители — 5,6%; 2) технический персонал (токари, слесари, сварщики и т.д.) — 32,76%; 3) служащие и инженерно-технические работники (ИТР) (инженеры, операторы, бухгалтеры и т.д.) — 23,89%; 4) работники тяжелого некавалифицированного труда (РТНТ) (кузнецы, огнеупорщики, грузчики и т.д.) — 16,34%; 5) сталевары — 6,69%; 6) машинисты металлургической техники (ММТ) — 14,71%. Среди мужчин наиболее

многочисленными оказались 2-я и 4-я группы (35,46 и 21,65%); среди женщин — 3-я и 6-я группы (41,95 и 26,14%).

В связи с характером трудовой деятельности уровень физической и эмоциональной нагрузки различался у представителей разных групп. В целом, удельный вес работников, имеющих высокий уровень ФА, среди мужчин был выше, чем среди женщин (74,43% против 45,7%; $p < 0,00001$). Минимальный уровень физической нагрузки на рабочем месте наблюдался среди руководителей, ИТР и ММТ, значительным уровнем отличались РТНТ и сталевары. Наибольший уровень эмоционального напряжения был отмечен среди руководителей, ИТР и ММТ, наименьший — среди технического персонала. Кроме того, ММТ характеризовались повышенной концентрацией внимания и высоким напряжением на орган зрения в течение всей рабочей смены.

Программа обследования включала анкетирование с определением наследственности, установлением уровня ФА, наличия хронических заболеваний, а также объективный осмотр и биохимическое исследование крови. Уровень ФА считали высоким при ежедневной ходьбе более 5 км/сут. Измерение артериального давления (АД) проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по артериальной гипертензии (МОАГ) (2003). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и ВНОК (2010) лицам с АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или принимавшим антигипертензивные препараты во время исследования по поводу ранее установленного диагноза АГ. Антропометрия включала измерение окружности талии, а также роста и веса. Биохимическое исследование крови включало определение показателей липидного спектра: общего холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); глюкозы плазмы натощак. На основании полученных результатов выявляли МС (критерии ВНОК, 3-й пересмотр, 2013). В качестве основного критерия рассматривали АО (окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин). К дополнительным критериям МС относили: артериальную гипертензию (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.), глюкозу в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; гипертриглицеридемию (ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин; повышение уровня ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л. МС диагностировали при сочетании основного критерия и любых двух дополнительных [2].

Проводилось сравнение полученных результатов с данными эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в Кемеровской области; была установлена распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в период, близкий к проведению нашего исследования. В настоящем исследовании применен сплошной метод — осматрены все работники

металлургического завода, который имеет полный цикл производства.

Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica 8.0. Статистическая значимость различий качественных показателей, которые представлены частотами, оценивалась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для малых выборок использован точный критерий Фишера. Критическим уровнем статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст работников был больше среди женщин по сравнению с мужчинами [(43,65 \pm 9,13) года и (38,81 \pm 11,32) года; $p < 0,00001$]. Профессиональные группы мужчин различались по возрасту: 1-я группа — (42,03 \pm 10,2) года, 2-я группа — (40,84 \pm 12,19) года, 3-я группа — (38,15 \pm 11,05) года, 4-я группа — (35,84 \pm 10,55) года, 5-я группа — (35,27 \pm 9,08) года, 6-я группа — (40,5 \pm 10,45) года ($p < 0,00001$). Однако среди женщин подобные различия не были зафиксированы: 1-я группа — (40,4 \pm 10,26) года, 2-я группа — (45,29 \pm 9,13) года, 3-я группа — (43,42 \pm 9,93) года, 6-я группа — (43,15 \pm 7,16) года ($p = 0,13$).

АО встречалось среди 40,47% обследованных. Распространенность АО значительно увеличивалась с возрастом: в 19—30 лет — у 17,20% работников, в 31—40 лет — у 39,79%, в 41—50 лет — у 51,86%, ≥ 51 года — у 52,61% ($p < 0,00001$). Среди женщин металлургического комбината АО выявлялось чаще (68,77% среди работниц-женщин против 30,31% среди работников-мужчин, $p < 0,00001$), что соответствует общероссийским тенденциям [7]. Влияние профессиональной деятельности на распространенность АО среди мужчин и женщин не зафиксировано.

Такой фактор, как АГ, был выявлен нами среди 45,53% обследованных. В неорганизованной популяции жителей России распространенность АГ оказалась ниже — 44% [8]. Также как и АО, распространенность АГ увеличивалась с возрастом: в 19—30 лет — у 25,95% работников, в 31—40 лет — у 37,98%, в 41—50 лет — у 54,02%, ≥ 51 года — у 66,42% ($p = 0,00009$). Среди женщин АГ встречалась чаще, чем среди мужчин (55,32 и 42,15%; $p = 0,00003$), что не соответствует тенденции ЭССЕ-РФ (40% у женщин и 48% у мужчин) [9]. Характер профессиональной деятельности не оказал значимого влияния на распространенность АГ в мужской и женской популяциях.

Типичным проявлением МС при инсулинорезистентности являлась дислипидемия. В нашем исследовании дислипидемия была выявлена у 54,36% работников металлургического комбината, что ниже, чем в неорганизованной популяции (58,4%) [9]. Наиболее частыми изменениями липидного обмена в обследуемой популяции были гипертриглицеридемия и повышение ЛПНП. Повышенный уровень ТГ встречался у 27,87% работников и превышал результаты ЭССЕ-РФ (27,87 и 24,6%) [9]. Распространенность гипертриглицеридемии имела тенденцию к увеличению в следующих возрастных группах: 19—30 лет — у 20,97% работников, 31—40 лет — у 32,56%, 41—50 лет — у 18,07%, ≥ 51 года — у 42,86% ($p = 0,010$). Сниженные показатели ЛПВП зарегистрированы у 21,69% работников металлур-

гического комбината: 19—30 лет — у 14,04% обследованных, 31—40 лет — у 19,75%, 41—50 лет — у 22,50%, ≥ 51 года — у 31,48% ($p=0,12$). Повышенный уровень ЛПНП был обнаружен у 32,75% работников. Распространенность повышенного уровня ЛПНП значимо увеличивалась с возрастом: 19—30 лет — у 12,90% работников, 31—40 лет — у 17,44%, 41—50 лет — у 44,58%, ≥ 51 года — у 60,71% ($p<0,00001$). Не получены статистически значимые различия в распространенности повышенного уровня ТГ, ЛПВП и ЛПНП между мужчинами и женщинами, а также между профессиональными группами.

Распространенность гипергликемии среди обследованных оказалась ниже, чем в неорганизованной популяции жителей России (14,37% против от 12,5% в молодом возрасте до 31,3% в старших возрастных группах) [9]. Распространенность повышенного уровня глюкозы плазмы натощак увеличивалась с возрастом: 19—30 лет — у 9,35% работников, 31—40 лет — у 13,48%, 41—50 лет — у 9,79%, ≥ 51 года — у 29,21% ($p=0,0003$). Профессиональная деятельность и пол не оказали влияния на распространенность повышенного уровня глюкозы.

Установлена низкая распространенность МС среди работников металлургического завода (13,68%) по сравнению с неорганизованной популяцией (25,2%) [10]. Рост распространенности МС начинался с возрастной группы 41—50 лет и более 50 лет — 13,53 и 19,26% ($p=0,33$). МС у мужчин встречался чаще, чем у женщин — 18,46 и 7,69% ($p=0,0007$). Наименьшая распространенность МС была выявлена среди мужчин в 3-й группе среди ИТР (14,81%), а наибольшая — в 4-й группе среди РТНТ (22,73%) и в 6-й группе среди ММТ (22,58%), однако статистически значимых различий не зафиксировано (во 2-й группе — 20,21%, в 5-й группе — 17,65%; $p=0,81$). Получены статистически значимые различия в женской популяции по уровню выявления МС. Наибольшая распространенность МС зафиксирована в 6-й группе среди ММТ (17,31%), наименьшая — во 2-й группе среди технического персонала (3,77%), в 3-й группе (4,26%) и в 1-й группе (11,11%) ($p=0,023$).

Полный кластер МС был выявлен у 1,71% работников. Трехкомпонентный МС включал в себя несколько вариантов. Сочетание АО с АГ и дислипидемией являлось наиболее частым клиническим вариантом среди работников металлургического комбината — установлено в 7,91% случаев. Сочетание АО с АГ и повышенным уровнем глюкозы выявлено у 4,49% обследованных. Наиболее редким вариантом являлось сочетание АО с дислипидемией и повышенным уровнем глюкозы — 0,64%.

В целом в нашем исследовании была выявлена низкая распространенность МС. Одной из причин полученных результатов может являться высокий уровень ФА среди работников данного предприятия. Лишь среди женщин машинистов металлургической техники характер трудовой деятельности оказал влияние на распространенность МС. Трудовая деятельность в данной группе характеризовалась низким уровнем ФА, что способствовало развитию АО, а также высоким уровнем эмоционального напряжения — одного из факторов риска АГ.

Выводы. Среди работников металлургического предприятия была выявлена низкая распространенность метаболического синдрома, дислипидемии, гипергликемии в сравнении с неорганизованной популяцией ЭССЕ-РФ. Однако в популяции работников распространенность артериальной гипертензии (среди женщин) и гипертриглицеридемии оказалась выше. Вклад профессиональной деятельности в распространенность метаболического синдрома установлен только для женщин — машинистов металлургической техники. Наиболее частый клинический вариант метаболического синдрома: сочетание абдоминального ожирения с артериальной гипертензией и дислипидемией.

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. Кузьмина, О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями / О.Ю. Кузьмина // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — № 4(36). — URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/18499>
2. Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Третий пересмотр / В.Б. Мычка, А.Л. Верткин, Л.И. Вардаев [и др.]. — 2013. — С.6—11. — URL: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/projectrecomMS>
3. Абдоминальное ожирение: клинико-социальные аспекты проблемы / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов // Ожирение и метаболизм. — 2012. — № 2. — С.28—29.
4. Табакокурение и ожирение как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Барнаула / А.С. Казызаева, Е.Н. Воробьева, Е.А. Шарлаева, И.В. Бобина // Известия Алтайского государственного университета. — 2013. — Т. 1, № 3(79). — С.31—32.
5. Максимов, С.А. Профессиональные аспекты эпидемиологии избыточной массы тела: современные тенденции и перспективы профилактики: обзор литературы / С.А. Максимов // Медицина труда и промышленная экология. — 2013. — № 5. — С.53—57.
6. Телкова, И.Л. Профессиональные особенности труда и сердечно-сосудистые заболевания: риск развития и проблемы профилактики. Клинико-эпидемиологический анализ / И.Л. Телкова // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — Т. 27, № 1. — С.21—24.
7. Стародубова, А.В. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк // Фарматека. — 2015. — № 17. — С.28—34.
8. Артериальная гипертензия среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — № 13(4). — С.4—14.

9. Кондратьева, Н.В. Оценка сердечно-сосудистого риска в ходе периодических медицинских осмотров и его коррекция в условиях медико-санитарной части крупного предприятия: дис. ... канд. мед. наук / Кондратьева Наталья Валерьевна; ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины — М., 2016. — 153 с.
10. Сумин, А.Н. Взаимосвязь типа личности Д и метаболического синдрома по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области / А.Н. Сумин, О.И. Райх, Е.В. Индукаева, Г.В. Артамонова // Артериальная гипертензия. — 2016. — № 22 (1). — С.73—85.
5. Maksimov SA. Professional'nye aspekty jepidemiologii izbytochnoj massy tela: sovremennye tendencii i perspektivy profilaktiki: obzor literatury [Professional aspects of the epidemiology of overweight Body: current trends and prospects for prevention: literature review]. Medicina truda i promyshlennaja jekologija [Occupational medicine and industrial ecology]. 2013; 5: 53-57.
6. Telkova IL. Professional'nye osobennosti truda i serdechno-sosudistye zabolevanija: risk razvitija i problemy profilaktiki: kliniko-jepidemiologicheskij analiz [Professional features work and cardiovascular disease: the risk of and prevention of problems: clinical and epidemiological analysis]. Sibirskij medicinskij zhurnal [Siberian Medical Journal]. 2012; 27 (1): 21-24.

REFERENCES

1. Kuz'mina OJu. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti metabolicheskogo sindroma u bol'nyh professional'nymi zabolevanijami [Clinical and epidemiological features of the metabolic syndrome in patients with occupational diseases]. Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal [International Journal of Endocrinology]. 2011; 4 (36). <http://www.mif-ua.com/archive/article/18499>
2. Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI et al. Proekt rekomendacij jekspertov Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva po diagnostike i lecheniju metabolicheskogo sindroma, Tretij peresmotr [Experts Draft recommendations of the Russian Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, the third revision]. 2013; 6-11. <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/projectrecomMS>
3. Grinevich VB. Abdominal'noe ozhirenie: kliniko-social'nye aspekty problemy [Abdominal obesity: clinical and social aspects of the problem]. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2012; 2: 28-29.
4. Kazyzaeva AS. Tabakokurenije i ozhirenie kak faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij u zhitelej Barnaula [Tobacco smoking and obesity as risk factors for cardiovascular disease among residents of Barnaul]. Izvestija Altajskogo gosudarstvennogo universiteta [News of Altai State University]. 2013; 1 (3: 79): 31-32.
7. Starodubova AV. Ozhirenie kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij: obzor literatury [Obesity is a risk factor for cardiovascular disease: literature review]. Farmateka [Farmateka]. 2015; 17: 28-34.
8. Bojcov SA. Arterial'naja gipertonija sredi lic 25-64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol': po materialam issledovanija JeSSE [Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control: according to studies ESSAY]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2014; 13 (4): 4-14.
9. Kondrat'eva NV. Ocenka serdechno-sosudistogo riska v hode periodicheskikh medicinskih osmotrov i ego korekcija v uslovijah mediko-sanitarnoj chasti krupnogo predprijatija [Assessment of cardiovascular risk through periodic medical examinations and its correction in the conditions of health of the large enterprise]. Moscow. 2016; 153 p.
10. Sumin AN. Vzaimosvjaz' tipa lichnosti D i metabolicheskogo sindroma po dannym issledovanija JeSSE-RF v Kemerovskoj oblasti [The relationship type D personality and metabolic syndrome, according to research essay in the Kemerovo region of the Russian Federation]. Arterial'naja gipertenzija [Arterial hypertension]. 2016; 22 (1): 73-85.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ
АТЕРОГЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(совместный проект Национального общества
по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства
«Национальный совет экспертов по редким болезням»)**

СОКОЛОВ АЛЕКСЕЙ АЛЬБЕРТОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, исполнительный директор НП «Национальный совет экспертов по редким болезням», Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж, e-mail: dr.sokolov@list.ru
АЛЕКСАНДРОВА ОКСАНА ЮРЬЕВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры основ законодательства в здравоохранении ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2, e-mail: aou18@mail.ru

КАШТАЛАП ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, докт. мед. наук, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: v_kash@mail.ru

БАРБАРАШ ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: olb61@mail.ru

ЕЖОВ МАРАТ ВЛАДИСЛАВОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, президент Национального общества по изучению атеросклероза, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Реферат. Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе вызванные атеросклерозом и тромбозом, занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения экономически развитых стран мира.

Цель — продемонстрировать возможные подходы в организации маршрутизации пациентов с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в рамках существующих нормативно-правовых документов. **Материал и методы.** В рекомендациях рассмотрены этапы оказания медицинской помощи данной группе пациентов. **Результаты и их обсуждение.** Для каждого этапа приведены возможные виды медицинской помощи, условия ее оказания и учреждения, на базе которых она может предоставляться, а также способы ее оплаты. Рассмотрены критерии направления на углубленное обследование пациентов с подозрением на наследственные атерогенные нарушения липидного обмена. **Заключение.** Представленные основные положения «Методических рекомендаций по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации» предназначены для организаторов здравоохранения, главных врачей, врачей-кардиологов, терапевтов, врачей других специальностей.

Ключевые слова: маршрутизация пациентов, наследственные атерогенные нарушения липидного обмена, порядок и виды оказания медицинской помощи.

Для ссылки: Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации (совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства «Национальный совет экспертов по редким болезням») / А.А. Соколов, О.Ю. Александрова, В.В. Кашталап [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.83—88. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).83-88.

GUIDELINES ON THE MEDICAL CARE ORGANIZATION TO THE PATIENTS WITH HEREDITARY ATHEROGENIC LIPID DISORDERS IN THE REGIONS OF RUSSIA (joint project of the National society for the research on atherosclerosis and non-profit partnership «The National council of experts on rare diseases»)

SOKOLOV ALEKSEY A., D. Med. Sci., professor of the Department of nephrology and efferent therapy of S.M. Kirov Military Medical Academy, executive director of the National Board of Experts on Rare Diseases, Russia, 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6, lit. J, e-mail: dr.sokolov@list.ru

ALEXANDROVA OKSANA YU., D. Med. Sci., professor of the Department of the principles of legislation in health care of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2, e-mail: Aou18@mail.ru

KASHTALAP VASILII V., D. Med. Sci., Head of the laboratory of pathophysiology of multifocal atherosclerosis of Research Institute of Cardiovascular Diseases Complex Problems, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy ave., 6, e-mail: v_kash@mail.ru

BARBARASH OLGA L., corresponding member of Russian Academy of Science, D. Med. Sci., professor, Director of Research Institute of Cardiovascular Diseases Complex Problems, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy ave., 6, e-mail: olb61@mail.ru

YEZHOV MARAT V., D. Med. Sci., professor, leading researcher of the Department of atherosclerosis of Russian Cardiology Research and Production Complex, president of the National Atherosclerosis Research Society, Russia, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya, 15a, e-mail: Marat_ezhov@mail.ru

Abstract. Cardiovascular diseases, including those caused by atherosclerosis and thrombosis, take a leading place in the structure of adult mortality of the population of economically developed countries. **Aim.** Guidelines are designed to demonstrate possible approaches to routing organization for the patients with hereditary atherogenic lipid disorders according to existing legal documents. **Material and methods.** The stages of care for this group of patients were considered in the recommendations. **Results and discussion.** Possible types of medical care, conditions of its provision and institutions, on the basis of which it can be performed, as well as the options of payment were considered for each stage. Detailed examination criterion was considered for the group of patients with suspected hereditary atherogenic lipid metabolism. **Conclusion.** The main statements of the guidelines on the organization of medical care to patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the Russian regions presented are intended for health managers, head physicians, cardiologists, internists and other physicians.

Key words: patient routing, inherited atherogenic lipid disorders, procedures and types of medical care.

For reference: Sokolov AA, Alexandrova OYu, Kashtalap VV, Barbarash OL, Yezhov MV. Guidelines on the medical care organization to the patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the Regions of Russia (Joint project of the national society for the research on atherosclerosis and non-profit partnership @The national council of experts on rare diseases@). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 83—88. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1). 83-88.

Введение. Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе вызванные атеросклерозом и тромбозом, занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения экономически развитых стран мира. Основной вклад в высокие показатели сердечно-сосудистой смертности в России вносят ишемическая болезнь сердца (ИБС), острые нарушения мозгового кровообращения и атеросклеротические заболевания периферических артерий. Так, по данным Росстата, в 2014 г. показатель смертности от болезней системы кровообращения составил 653,7 случая на 100 тыс. населения, что в разы выше, чем в развитых странах мира.

Развитие атеросклероза у пациентов в трудоспособном возрасте (до 50 лет), как правило, связано с наследственными нарушениями липидного обмена. При гетерозиготных формах, по данным Национального общества атеросклероза (встречаемость 1 на 250 чел.), клинически значимый атеросклероз развивается в возрасте 30—40 лет, а при гомозиготных формах (редкие заболевания — встречаемость 1—2 на 1 000 000 чел.) — уже в возрасте 15—20 лет. Хирургические операции в этом случае, как правило, не приводят к стойкому результату, атеросклероз продолжает быстро прогрессировать.

За рубежом лечение таких пациентов происходит в специализированных липидных центрах (в Лондоне при населении 7,5 млн чел. их не менее 30). В нашей стране такие центры, способные на современном уровне оказывать медицинскую помощь больным с наследственными нарушениями липидного обмена, отсутствуют.

ЭТАПЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Оказание медицинской помощи пациентам с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена (НАНЛО) включает несколько этапов:

1-й этап — выявление пациентов, у которых возможно наличие НАНЛО (скрининг).

2-й этап — углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО с целью исключения или подтверждения заболевания (диагностика).

3-й этап — подбор терапии (лечение) пациентов с выявленным НАНЛО.

4-й этап — диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с НАНЛО — мониторинг (оценка эффективности) терапии.

Углубленное обследование с целью выявления НАНЛО включает диагностику:

- клиническую;
- лабораторную;
- биохимическую;
- молекулярно-генетическую;
- инструментальную.

Триада лечения пациентов с НАНЛО включает:

- диету;
- медикаментозную гиполипидемическую терапию;

а при их недостаточной эффективности и прогрессировании атеросклероза:

- инвазивную терапию;
- хирургические операции на сосудах (аортокоронарное шунтирование и др.);
- малоинвазивные хирургические операции на сосудах (ангиопластика, стентирование);
- экстракорпоральную гемокоррекцию — аферез липопротеидов.

Хирургические операции позволяют быстро восстановить кровоснабжение, но, по сути, являются паллиативом, так как никак не влияют на патогенез атеросклероза.

«**Аферез липопротеидов**» является обобщенным названием группы селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих эффективное удаление из крови атерогенных липопротеидов. Существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарининдуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ

1-й этап. Выявление пациентов, у которых возможно наличие НАНЛО, должно осуществляться во всех медицинских организациях (МО) субъекта, оказывающих медицинскую помощь в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в субъекте. При соответствии пациента определенным критериям (табл. 1) он должен направляться на углубленное обследование для исключения или подтверждения НАНЛО на 2-й этап оказания медицинской помощи.

2-й этап. Углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО должно осуществляться в МО, оказывающих *первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях*, имеющих материально-технические и кадровые возможности для проведения углубленного обследования пациентов с подозрением на наличие НАНЛО:

1) в МО субъекта Российской Федерации (РФ), оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь населению (крупные поликлиники);

2) в клиничко-диагностических центрах (поликлиниках) субъектов РФ;

3) в кардиодиспансерах субъектов РФ;

4) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и оказывающих первичную врачебную и (или) первичную специализированную медико-санитарную помощь населению.

Если данный этап оказания медицинской помощи совмещается с подбором лечения, он может осуществляться *в условиях дневного стационара:*

1) в МО, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в условиях дневного стационара (вышеперечисленные МО при наличии дневного стационара);

2) в рамках специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара;

3) в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь и имеющих дневной стационар;

4) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь и имеющих дневной стационар.

«Углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО» должно быть тарифицировано в виде комплексной медицинской услуги.

Таблица 1

Критерии направления пациента на углубленное обследование для исключения или подтверждения наследственного атерогенного нарушения липидного обмена

Необходимо наличие по крайней мере одного критерия:

1. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови > 10 ммоль/л, **и/или** уровень холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови > 8,5 ммоль/л, **и/или** уровень триглицеридов сыворотки (плазмы) крови > 11 ммоль/л.
2. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови > 7,5 ммоль/л **и/или** уровень холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови > 5,0 ммоль/л, **и/или** уровень триглицеридов > 5,0 ммоль/л, **и/или** уровень липопротеида (а) > 500 мг/л при сочетании с **семейным анамнезом** раннего (до 50 лет у мужчин и до 55 лет у женщин) сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза.
3. Неэффективность (снижение холестерина липопротеидов низкой плотности менее чем на 30%) комплексной медикаментозной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах длительностью не менее 3 мес, в том числе из-за ее непереносимости.
4. Ранний **индивидуальный анамнез** (до 40 лет) сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом.
5. Все родственники первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственным атерогенным нарушением липидного обмена

«Лечение и углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО» может быть тарифицировано в качестве законченного случая лечения в дневном стационаре.

3-й этап. Подбор терапии и лечение пациентов с выявленным НАНЛО должен осуществляться в МО, оказывающей *первичную специализированную медико-санитарную помощь* или *специализированную медицинскую помощь* (указаны выше).

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться в рамках первичной специализированной медико-санитарной медицинской помощи *в амбулаторных условиях*:

1) в МО субъекта РФ, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь населению (крупные поликлиники);

2) в клиничко-диагностических центрах (поликлиниках) субъектов РФ;

3) в кардиодиспансерах субъектов РФ;

4) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и оказывающих первичную врачебную и (или) первичную специализированную медико-санитарную помощь населению.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться *в условиях дневного стационара*:

1) в рамках первичной специализированной медико-санитарной помощи в МО, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в условиях дневного стационара (вышеперечисленные МО при наличии дневного стационара);

2) в рамках специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара;

3) в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь и имеющих дневной стационар;

4) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь и имеющих дневной стационар.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться в рамках специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь *в условиях стационара*:

1) в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь;

2) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и оказывающих специализированную медицинскую помощь.

Лечение с использованием афереза липопротеидов должно осуществляться в рамках специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях стационара и/или дневного стационара (в центрах или отделениях экстракорпоральной гемокоррекции, экстракорпоральной детоксикации, гравитационной хирургии крови).

4-й этап. Диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с НАНЛО должно осуществляться в МО, оказывающей первичную врачебную или первичную специализированную медико-санитарную помощь в МО, оказывающих помощь пациентам с НАНЛО. На 2-м, 3-м и 4-м этапах оказания медицинской помощи медицинская организация должна иметь необходимое материально-техническое и кадровое обеспечение (диагностическое оборудование для проведения углубленной диагностики, врач, прошедший соответствующее усовершенствование).

Медицинскую помощь пациентам с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена должен оказывать специалист, обладающий дополнительными компетенциями в области липидологии и нарушений липидного обмена (*табл. 2*).

Таблица 2

Квалификационные требования для врача-специалиста в области наследственных атерогенных нарушений липидного обмена

Уровень профессионального образования	Высшее профессиональное образование по одной из специальностей: 060101 — лечебное дело, 060103 — педиатрия
Послевузовское профессиональное образование или дополнительное образование	Послевузовское профессиональное или дополнительное образование по одной из специальностей: кардиология, детская кардиология, эндокринология, педиатрия, генетика, клиническая лабораторная диагностика, трансфузиология, терапия, клиническая фармакология
Общее или тематическое усовершенствование	Липидология и нарушения липидного обмена

В должностные обязанности такого специалиста должны входить:

1. Проведение скрининга на наследственные нарушения липидного обмена.

2. Диагностика нарушений липидного обмена, в том числе наследственных, включая СГХС.

3. Лечение пациентов с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными, включая СГХС.

4. Диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными, включая СГХС.

5. Консультирование по вопросам назначения гиполипидемических препаратов в случае их неэффективности или непереносимости (выбор препарата, контроль переносимости, назначение в составе многокомпонентной терапии с учетом лекарственных взаимодействий, диагностика и коррекция побочных эффектов, выбор гиполипидемического

препарата в случае непереносимости, отбор пациентов для лечения новыми гиполипидемическими препаратами) как пациентов, так и врачей других специальностей.

6. Ведение регистра пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена.

7. Организация и проведение школ для больных с наследственными нарушениями липидного обмена.

Специалист должен знать:

1. Метаболизм липидов и патофизиологию нарушений липидного обмена.

2. Классификацию нарушений липидного обмена. Нарушения липидного обмена по Международной классификации болезней.

3. Эпидемиологию нарушений липидного обмена.

4. Патогенез клинических проявлений при различных нарушениях липидного обмена.

5. Общую клиническо-биохимическую характеристику и особенности течения различных наследственных нарушений липидного обмена.

6. Дифференциальную диагностику первичных и вторичных дислипидемий.

7. Клинические, биохимические и молекулярно-генетические подходы в диагностике различных нарушений липидного обмена.

8. Показания для проведения молекулярно-генетических исследований при нарушениях липидного обмена.

9. Показания для селективного (каскадного) скрининга на наследственные нарушения липидного обмена.

10. Диагностические шкалы при постановке диагноза СГХС.

11. Основы наследования генетически детерминированных заболеваний и медико-генетического консультирования пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

12. Правила взятия, хранения, транспортировки и утилизации биологического материала для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований.

13. Диетотерапию при нарушениях липидного обмена.

14. Немедикаментозные подходы (физические упражнения, борьба с курением) профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц с тяжелыми нарушениями липидного обмена.

15. Основные группы гиполипидемических препаратов — механизм действия, фармакодинамику, фармакокинетику, показания, противопоказания, побочные эффекты, правила назначения.

16. Принципы подбора липидоснижающей терапии при различных нарушениях липидного обмена.

17. Особенности лечения нарушений липидного обмена у отдельных групп пациентов: беременные женщины и женщины в период лактации; женщины, планирующие беременность; дети и подростки; лица с заболеваниями печени; с патологией почек; лица инфицированные вирусом иммунодефицита человека; пациенты пожилого возраста.

18. Принципы мониторинга и критерии оценки эффективности, неэффективности, непереносимости медикаментозной липидоснижающей терапии.

19. Принципы диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с наследственными нарушениями липидного обмена.

20. Меры профилактики и коррекции осложнений и побочных эффектов медикаментозной липидоснижающей терапии.

21. Характеристики различных методов афереза липопротеидов. Показания, противопоказания. Выбор метода. Особенности комбинированного лечения с использованием методов афереза липопротеидов.

22. Показания и противопоказания к хирургическому лечению сердечно-сосудистых заболеваний, коррекцию терапии при подготовке больных к операциям и в послеоперационном периоде.

Специалист должен уметь:

1. Организовать и участвовать в осуществлении скрининга нарушений липидного обмена, в том числе наследственных.

2. Провести опрос больного, применить объективные методы обследования, выявить общие и специфические признаки нарушения липидного обмена.

3. Определить необходимость специальных методов исследования (биохимических, молекулярно-генетических, инструментальных и др.).

4. Организовать забор, хранение и транспортировку биологического материала для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований.

5. Осуществлять диагностику, дифференциальную диагностику нарушений липидного обмена, в том числе наследственных.

6. Интерпретировать результаты лабораторной (биохимической, молекулярно-генетической) и инструментальной диагностики.

7. Назначить диетотерапию при нарушениях липидного обмена, в том числе наследственных.

8. Назначить терапию липидоснижающими препаратами при различных нарушениях липидного обмена, в том числе у отдельных групп пациентов (беременные женщины и женщины в период лактации; женщины, планирующие беременность; дети и подростки; лица с заболеваниями печени; лица с вирусом иммунодефицита человека).

9. Осуществлять мониторинг липидоснижающей терапии. Оценить ее эффективность, неэффективность, переносимость.

10. Уметь выявлять и купировать осложнения и побочные эффекты липидоснижающей терапии.

11. Осуществлять диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными.

12. Определить показания, противопоказания к аферезу липопротеидов. Проводить комбинированное лечение с использованием афереза липопротеидов.

13. Осуществлять медико-генетическое консультирование пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

Специалист должен владеть:

1. Методикой обследования пациента с нарушением липидного обмена, в том числе наследственным.

2. Алгоритмом диагностики, дифференциальной диагностикой нарушений липидного обмена, в том числе наследственных.

3. Алгоритмами подбора липидоснижающей медикаментозной терапии в зависимости от типа нарушений липидного обмена и особенностей пациента.

4. Алгоритмами диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с наследственными нарушениями липидного обмена, мониторинга липидоснижающей терапии.

5. Навыками диагностики и лечения осложнений и побочных эффектов медикаментозной липидоснижающей терапии.

6. Навыками медико-генетического консультирования пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

В случае если в МО, оказывающей медицинскую помощь пациентам с НАНЛО, отсутствуют материально-технические возможности для проведения всего спектра углубленной диагностики, данная МО должна иметь договорные отношения с другими МО, в которых данные возможности имеются.

СПОСОБЫ ОПЛАТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Способами оплаты медицинской помощи, оказываемой в вышеуказанных МО, могут быть следующие.

1. При оказании первичной врачебной и первичной специализированной медико-санитарной помощи пациентам с НАНЛО в амбулаторных условиях:

- за единицу объема медицинской помощи;
- за медицинскую услугу;
- за посещение;
- за обращение (законченный случай).

2. При оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи и/или специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара, за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний).

3. При оказании специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях стационара, за законченный случай лечения (госпитализация при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний).

4. Способом оплаты медицинской помощи, включающей аферез липопротеидов, оказанной в условиях дневного стационара или стационара, может быть:

- законченный случай лечения (случай госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний), если аферез липопротеидов включен в законченный случай лечения;

- законченный случай лечения (случай госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний), в сочетании с медицинской услугой «аферез липопротеидов», если аферез липопротеидов не включен в законченный случай лечения. Так как существует 6 методов афереза липопротеидов, каждый из этих методов может быть тарифицирован как отдельная медицинская услуга.

теидов», если аферез липопротеидов не включен в законченный случай лечения. Так как существует 6 методов афереза липопротеидов, каждый из этих методов может быть тарифицирован как отдельная медицинская услуга.

Заключение. Каждый субъект РФ, исходя из своих материально-технических, кадровых, финансовых и прочих возможностей, сложившихся региональных особенностей системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения, может создать оптимальную для себя систему маршрутизации пациентов с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена, создать липидные кабинеты и липидные центры в качестве структурного подразделения в медицинских организациях, оказывающих специализированную медико-санитарную помощь и/или специализированную медицинскую помощь.

При отсутствии возможностей в субъекте РФ углубленного обследования и лечения пациентов с НАНЛО данная медицинская помощь может быть оказана в МО, находящихся на территории другого субъекта РФ, с оплатой оказанной медицинской помощи системой межтерриториальных расчетов.

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.

Состав комитета экспертов по разработке рекомендаций: С.А. Бойцов (Москва), С.С. Бажан (Новосибирск), М.И. Воевода (Новосибирск), А.С. Гальявич (Казань), В.С. Гуревич (Санкт-Петербург), М.А. Другова (Пермь), Д.В. Дупляков (Самара), А.И. Ершова (Москва), Е.Ю. Захарова (Москва), Ю.А. Карпов (Москва), Н.А. Козиолова (Пермь), Г.А. Коновалов (Москва), В.О. Константинов (Санкт-Петербург), В.А. Корнева (Петрозаводск), Е.Д. Космачева (Краснодар), В.В. Кухарчук (Москва), С.А. Макаров (Кемерово), А.Н. Мешков (Москва), С.А. Наумов (Пермь), С.Н. Покровский (Москва), И.В. Сергиенко (Москва), О.Г. Смоленская (Екатеринбург), И.А. Урванцева (Сургут), И.И. Шапошник (Челябинск).

The composition of the expert committee on the development of Guidelines: SA Boytsov (Moscow), SS Bazhan (Novosibirsk), MI Voevoda (Novosibirsk), AS Galyavich (Kazan), VS Gurevich (St. Petersburg), MA Drugova (Perm), DV Duplyakov (Samara), AI Ershova (Moscow), EYu Zakharova (Moscow), YuA Karpov (Moscow), NA Koziolova (Perm), GA Konovalov (Moscow), VO Konstantinov (St. Petersburg), VA Korneva (Petrozavodsk), ED Kosmacheva (Krasnodar), VV Kukharchuk (Moscow), SA Makarov (Kemerovo), AN Meshkov (Moscow), SA Naumov (Perm), SN Pokrovsky (Moscow), IV Sergienko (Moscow), OG Smolenskaya (Ekaterinburg), IA Urvantseva (Surgut), II Shaposhnik (Chelyabinsk).

ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПУЛЬМОНОЛОГА

БОРОДУЛИНА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Пионерская, 48, тел. +7-846-332-57-35, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

ПОВАЛЯЕВА ЛЮДМИЛА ВИКТОРОВНА, канд. мед. наук, зам. главного врача по лечебной работе ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4», доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443056, Самара, ул. Мичурина, 125, тел. +7-846-312-55-18

БОРОДУЛИНА ЭЛЬВИРА ВЯЧЕСЛАВОВНА, аспирант кафедры организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-пульмонолог ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4», Россия, 443056, Самара, ул. Мичурина 125, тел. +7-846-312-55-10

ВДОУШКИНА ЕЛИЗАВЕТА СЕРГЕЕВНА, аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-пульмонолог ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4», Россия, 443056, Самара, ул. Мичурина 125, тел. +7-846-312-55-10

БОРОДУЛИН БОРИС ЕВГЕНЬЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Пионерская, 48

Реферат. Диагностика туберкулеза в общей лечебной сети является актуальной, и чаще всего с этим сталкиваются врачи-пульмонологи. **Цель** — на примере клинического случая выявления туберкулеза легких у пациента с деструктивной пневмонией после трех месяцев неспецифического лечения показать актуальность проблемы дифференциальной диагностики. Диагностический минимум для выявления туберкулеза в общей лечебной сети не всегда позволяет диагностировать туберкулез. При назначении антибактериальной терапии для лечения пневмонии нередко назначаются респираторные фторхинолоны и антибиотики широкого спектра действия, «смазывающие» клинику туберкулеза. **Материал и методы.** Клиническое наблюдение. **Результаты и их обсуждение.** В клиническом примере у пациента в результате длительной неспецифической терапии в разных лечебных учреждениях произошло уменьшение инфильтрации с формированием туберкулезной каверны. Данный случай считается несвоевременным выявлением туберкулеза. Поэтому необходим новый подход к стратификации ведения пациентов с подозрением на туберкулез. **Заключение.** Рекомендуется создание диагностических отделений и расширение 0-Б группы диспансерного наблюдения у врача-фтизиатра для улучшения диагностики туберкулеза.

Ключевые слова: пневмония, туберкулез, диагностика, сахарный диабет, диаскинтест, рентгенография, компьютерная томография, бактериологическое исследование.

Для ссылки: Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмолога / Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева, Э.В. Бородулина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С. 89—93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.

PROBLEM OF TUBERCULOUS DETECTION IN PULMONOLOGIST'S PRACTICE

BORODULINA ELENA A., D. Med. Sci, professor, Head of the Department of phthysiology and pulmonology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Pionerskaya str., 48, tel. 8-846-332-57-35, e-mail: Borodulinbe@yandex.ru

POVALYAIEVA LYUDMILA V., C. Med. Sci, deputy Head physician of Samara City Hospital № 4, associate professor of the Department of phthysiology and pulmonology of Samara State Medical University, Russia, 443056, Samara, Michurin str., 125, tel. 8-846-312-55-18

BORODULINA ELVIRA V., postgraduate student of the Department of public health and health management with economics course of Samara State Medical University, pulmonologist of Samara City Hospital № 4, Russia, 443056, Samara, Michurin str., 125, tel. +7-846-312-55-10

VDOSHKINA ELIZAVETA S., postgraduate student of the Department of phthysiology and pulmonology of Samara State Medical University, pulmonologist of Samara City Hospital № 4, Russia, 443056, Samara, Michurin str., 125, tel. +7-846-312-55-10

BORODULIN BORIS E., D. Med. Sci, professor of the Department of phthysiology and pulmonology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Pionerskaya str., 48

Abstract. Diagnosis of tuberculosis is an important problem in general health care. Pulmonologists deal with this problem more often. **Aim.** To indicate the importance of the problem of differential diagnosis at present using clinical case of pulmonary tuberculosis detection in patient with destructive pneumonia with a background of 3 month non-specific treatment (ABT broad-spectrum). Initial screening usually does not allow detecting tuberculosis. Respiratory

fluoroquinolones and broad-spectrum antibiotics prescribed for pneumonia can often imply masking tuberculosis clinic. **Material and methods.** Clinical observation. **Results and discussion.** In the clinical example the infiltration has decreased turning into tuberculosis cavity formation as a result of long-term treatment in different hospitals. This case is considered to be an example of late untimely tuberculosis detection. Finger pointing does not help; a new approach to potential tuberculosis patient stratification is needed. **Conclusion.** Creating diagnostic departments and O-B group medical follow-up extension will imply better diagnostics.

Key words: pneumonia, cavernous tuberculosis, diagnostics, diabetes, Diaskintest, radiography, CT, direct microscopic study for *Mycobacterium tuberculosis*

For reference: Borodulina EA, Povalyaeva LV, Borodulina EV, Vdoushkina ES, Borodulin BE. Problem of tuberculous detection in pulmonologist's practice. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 89—93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.

Вывявление туберкулеза по клиническим данным в общей лечебной сети является актуальной проблемой здравоохранения [1, 2]. Чаще всего с этим сталкиваются врачи-пульмонологи [3]. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии имеет трудности [4]. В процессе дифференциальной диагностики синдромосходных заболеваний органов дыхания, проявляющихся возникновением инфильтративных изменений, сложности диагностики обусловлены в основном сходством клинической картины на ранних стадиях заболевания [5].

Кто виноват в несвоевременной диагностике туберкулеза и что делать для улучшения возможности диагностировать туберкулез?

Для примера сложности диагностики представлен **клинический случай** несвоевременного выявления туберкулеза легких у пациента.

Пациент Е., 53 лет, охранник, поступил в пульмонологическое отделение № 2 ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4» (СГБ № 4) 10.06.2016 г. с жалобами на повышение температуры до 38,2—38,5°C, преимущественно в вечерние и ночные часы, одышку при физической нагрузке средней интенсивности (подъем по лестнице, быстрая ходьба), сухой кашель, общую слабость, быструю утомляемость, недомогание.

Анамнез жизни и заболевания. Рос и развивался без особенностей. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа (с 2008 г. состоит на дис-

пансерном учете у эндокринолога в поликлинике по месту жительства, с 2012 г. получает инсулин «Регуляр 30» ED подкожно 3 раза в день перед едой, инсулин «Хумулин НПХ 30 ED» подкожно утром и вечером). Уровень гликемии контролирует 1 раз в день утром, отмечает обычно уровень гликемии 7,0—8,0 ммоль/л. Страдает гипертонической болезнью. На учете в группе риска по туберкулезу не состоял, кратность проведения флюорографического обследования — 1 раз в 12 мес.

По данным анамнеза туберкулез, вирусные гепатиты, венерические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Курит в течение 30 лет по 10—15 сигарет в сутки, алкоголем не злоупотребляет, наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, по хроническим неспецифическим заболеваниям легких не отягощена.

В марте 2016 г. вечером повысилась температура до 39°C, продолжающаяся в ночное время, появилась одышка при физической нагрузке, малопродуктивный кашель. Лечился самостоятельно: принимал противовирусные препараты (ингавирин), жаропонижающие (парацетомол). Через 10 дней после начала заболевания пациент впервые обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства, где была выполнена рентгенография органов грудной клетки. На рентгенограмме выявлена инфильтрация в верхней доле правого легкого (рис. 1).

Пациент направлен в Самарскую областную клиническую больницу, госпитализирован в отделение

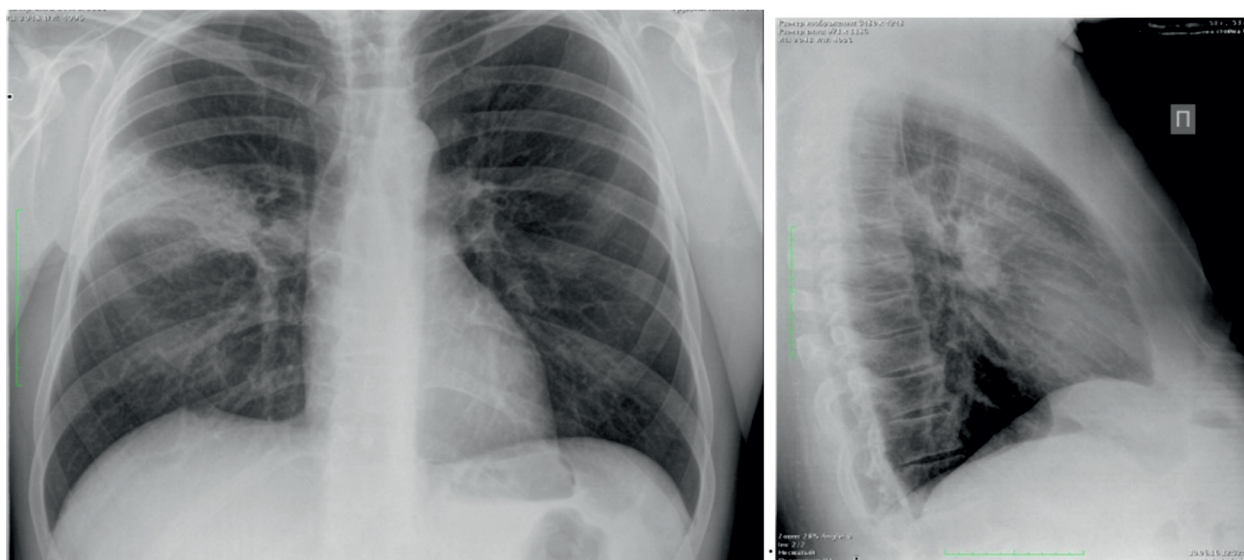


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки

торакальной хирургии с диагнозом «внебольничная деструктивная пневмония верхней доли справа». В первый день поступления выполнен диагностический минимум для исключения туберкулеза. По результатам в мокроте при трехкратном бактериоскопическом исследовании микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены, в промывных водах бронхов кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) также не обнаружены, проба с препаратом «Диаскинтест» 21 марта 2016 г. была отрицательной. Данных по туберкулезу не выявлено.

Больному проводилась антибактериальная терапия широкого спектра (левофлоксацин, ампициллин, отхаркивающие препараты, инфузионная терапия) с 16 по 30 марта 2016 г. После проведенного лечения отмечена положительная клиническая и рентгенологическая динамика. Пациент выписан с улучшением состояния: нормализовалась температурная реакция, уменьшились кашель и одышка. Так как на рентгенограмме сохранялись изменения, то 4 апреля 2016 г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с контрастным усилением. Заключение рентгенолога: правосторонняя верхнедолевая деструктивная пневмония. Пациент был повторно направлен торакальным хирургом на консультацию в противотуберкулезный диспансер, где 8 апреля 2016 г. повторно выполнено бактериоскопическое исследование мокроты (КУМ методом бактериоскопии не обнаружены), молекулярно-генетические методы не использовались. Дано заключение: правосторонняя верхнедолевая деструктивная пневмония, данных по туберкулезу не выявлено, рекомендовано продолжать лечение у терапевта по месту жительства в течение двух недель.

После окончания рекомендованного лечения пациент начал отмечать у себя эпизоды повышения температуры сначала до субфебрильных цифр, а с 7 мая 2016 г. до 38,2—38,5°C. Пациент самостоятельно сделал МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением 10 мая 2016 г., в описании отмечены изменения с незначительной положительной динамикой по сравнению с предыдущим исследованием (от 4 апреля 2016 г.).

По месту жительства пациент получал амбулаторное лечение антибактериальными препаратами из группы респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин 400 мг по 1 табл. 1 раз в день утром через 1,5 ч после еды 15 дней, отхаркивающие препараты). Однако, несмотря на проводимое лечение, пациент продолжал отмечать у себя субфебрилитет в вечерние часы, выраженную общую слабость. Пациент был направлен в пульмонологическое отделение с заключением фтизиатра об отсутствии данных по туберкулезу.

На стационарное лечение в пульмонологическое отделение № 2 СГБ № 4 пациент поступил 10 июня 2016 г. Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Положение больного активное, кожные покровы бледные, влажные, видимые слизистые оболочки бледные, суховатые, лимфатические узлы не увеличены, безболезненные, температура тела — 38,1°C, частота дыхательных движений — 24—26 в

мин. Грудная клетка правильной формы, в акте дыхания участвует равномерно. Подвижность нижнего края легких с обеих сторон 4 см. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, ослабленное в верхних отделах справа, единичные хрипы при покашливании. Сатурация кислорода — 96%. Тоны сердца тихие, ритм правильный, ЧСС — 78 уд/мин, АД — 130/90 мм р.ст. Язык чистый, влажный. Живот округлой формы, увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки, в акте дыхания участвует равномерно. Ожирение 2—3-й степени (индекс массы тела — 42,2 кг/м²). Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный. Стул, диурез не нарушены. Неврологический статус без особенностей, лор-органы без патологии.

Результаты дополнительных исследований. Общий анализ крови: лейкоциты — $9,4 \times 10^9$ /л; эритроциты — $4,66 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин — 142 г/л; тромбоциты — 254×10^9 /л; лейкоцитарная формула: палочкоядерные — 4%; сегментоядерные — 54%; лимфоциты — 28%; моноциты — 14%; СОЭ — 26 мм/час; глюкоза крови 3-кратно: 8.00 — 8,8 ммоль/л, 12.00 — 12,8 ммоль/л, 17.00 — 9,1 ммоль/л.

Биохимический анализ крови: билирубин — 9,4 мкмоль/л; общий белок — 72,9 г/л; АЛТ — 13,6 Ед/л; АСТ — 9,9 Ед/л; мочевины — 5,9 ммоль/л; креатинин — 102,1 мкмоль/л. Микрореакция на сифилис (RW) отрицательная. Кровь на антитела к ВИЧ-инфекции методом ИФА — отрицательно. Маркеры к вирусным гепатитам (В, С) отрицательные.

При ультразвуковом исследовании мочевыделительной системы 20 июня 2016 г. выявлены диффузные изменения паренхимы почек по типу диабетической нефропатии. При рентгенографии органов грудной клетки 10 июня 2016 г. в двух проекциях определяется наличие двух полостей в верхней доле справа (2,5×2,5 мм и 3,5×3,5 мм) без уровня жидкости с тонкими стенками (рис. 2). Слева легочные поля без патологии. Тень сердца не расширена. Бактериоскопическое исследование мокроты на МБТ при поступлении — результат отрицательный.

Во время стационарного лечения пациент получал комбинированную антибактериальную терапию (цефалоспорины 3-го поколения, макролиды), инсулинотерапию (короткого действия и пролонгированного действия). На фоне проводимого лечения произошла декомпенсация гликемического обмена (глюкоза крови на 17 июня 2016 г. составила 8.00 — 16,7 ммоль/л, 12.00 — 17,4 ммоль/л, 17.00 — 16,5 ммоль/л), больной проконсультирован эндокринологом, произведена коррекция инсулинотерапии.

В результате проводимого лечения по данным рентгенографии органов грудной клетки 17 июня 2016 г. отмечается незначительная положительная динамика. В связи с затяжным течением пневмонии и отсутствием эффекта от лечения, характерными изменениями рентгенологической картины назначена фибробронхоскопия с забором бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) для анализа на КУМ. В промывных водах бронхов 22 июня 2016 г. обнаружены микобактерии туберкулеза в количестве 5—8 в поле зрения. Поставлен диагноз «инфильт-

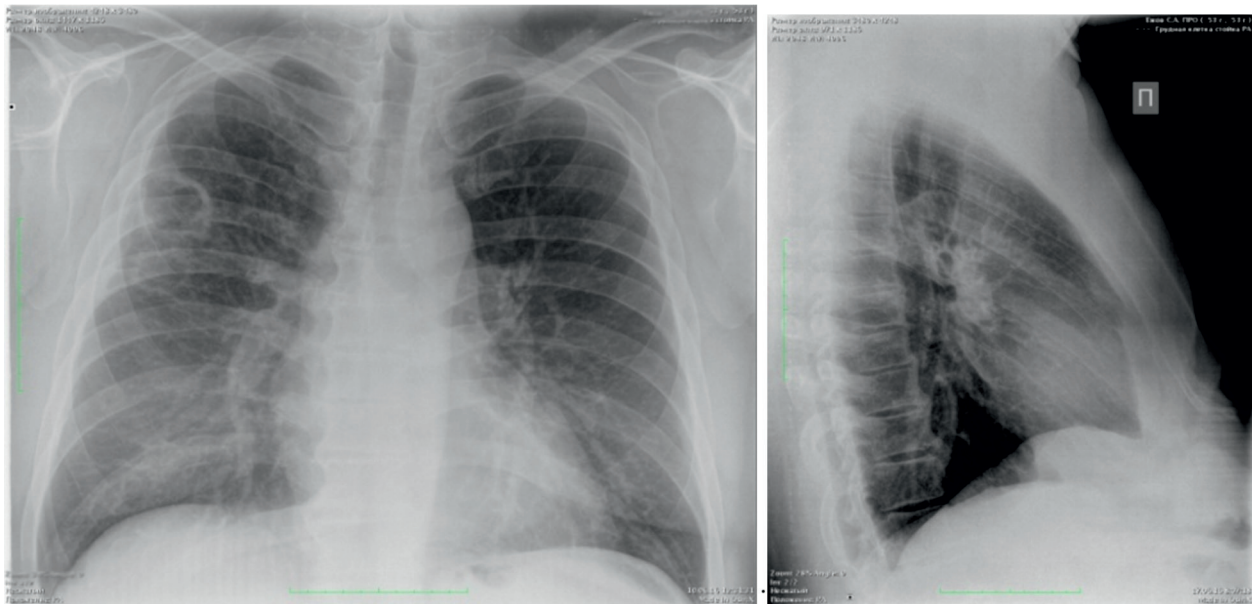


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки 10 июня 2016 г.

ративный туберкулез легких верхней доли правого легкого в фазе распада, БК+». Пациент переведен в туберкулезную службу ГБУЗ СОКПТД ТСО № 2 для стационарного лечения.

Заключение. В современных условиях имеющиеся возможности диагностики туберкулеза в общей лечебной сети не всегда являются информативными, что делает диагностику туберкулеза сложной.

В представленном клиническом случае туберкулез был установлен через 3 мес после первичного обращения к врачу. Возможно, это связано с тем, что пациент не имел выраженных факторов риска по туберкулезу (клинических, эпидемиологических), но относился к группе риска по туберкулезу по соматической патологии (сахарный диабет). Пациенту диагноз «туберкулез» исключался на основании отрицательного анализа на МБТ методом скопии и отрицательного результата пробы с препаратом «Диаскинтест» трехкратно в противотуберкулезном диспансере, что дало основание для назначения антибактериальной терапии, включающей респираторные фторхинолоны, действующих, в том числе, на микобактерии туберкулеза. Проводимое лечение в непрофильном учреждении способствует «стертости» клиники туберкулеза и осложняет диагностику.

Стратификация ведения пациентов с подозрением на туберкулез требует новых подходов. Создание диагностических отделений и расширение 0-Б группы диспансерного наблюдения у врача-фтизиатра позволит держать пациента в поле зрения. Оснащение общей лечебной сети современным диагностическим оборудованием по обнаружению МБТ позволит повысить возможности диагностики туберкулеза в более ранние сроки.

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. Визель, А.А. Пневмония: к вопросу диагностики и лечения в современных условиях / А.А. Визель, Г.В. Лысенко // Практическая медицина. — 2012. — № 1(56). — С.22—25.
2. Дейкина, О.Н. Проблемы дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких в общесоматическом стационаре / О.Н. Дейкина, В.Ю. Мишин, А.Г. Малявин // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — Т. 88, № 4. — С.122—123.
3. Белова, И.Б. Дифференциальная диагностика осложненной пневмонии, туберкулеза легких, рака легких / И.Б. Белова, Т.А. Сотникова // Ученые записки Орловского государственного университета. Сер. Естественные, технические и медицинские науки. — 2015. — № 4. — С.292—299.
4. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких диаскинтестом / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Л.В. Поваляева [др.] // Пульмонология. — 2010. — № 3. — С.89—91.
5. Лишманов, Ю.Б. К вопросу о лучевой дифференцировке синдромосходной патологии легких: возможности использования вентиляционно-перфузионной пульмоноосцинтиграфии / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева // Лучевая диагностика и терапия. — 2010. — № 2. — С.4—11.

REFERENCES

1. Vigel AA, Lyisenko GV. Pnevmoniya: k voprosu diagnostiki i lecheniya v sovremennyih usloviyah [Pneumonia: the question of diagnosis and treatment in modern conditions]. *Prakticheskaya meditsina* [Preserving Medicine]. 2012; 1 (56): 22-25.
2. Deykina ON, Mishin VYu, Malyavin AG. Problemy differentsialnoy diagnostiki vnebolnichnoy pnevmonii i tuberkuleza legkih v obschesomaticheskom stacionare [Problems of differential diagnosis of community-acquired

- pneumonia and pulmonary tuberculosis in somatic hospital]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and Lung Disease]. 2011; 88 (4): 122-123.
3. Belova IB, Sotnikova TA. Differentsialnaya diagnostika oslozhnennoy pnevmonii, tuberkuleza legkih, raka legkih [Differential diagnosis of complicated pneumonia, pulmonary tuberculosis, lung cancer]. Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta; seriya: estestvennyie, tehicheskie i meditsinskie nauki [Scientific notes of Oryol State University; series: natural, technical and medical sciences]. 2015; 4: 292-299.
 4. Borodulina EA, Borodulin BE, Povalyaeva LV, Viktor NN, Kalinkin AV, Amosova EA, Huzhin NA. Differentsialnaya diagnostika vnebolnichnoy pnevmonii i infiltrativnogo tuberkuleza legkih diaskintestom [Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and infiltrative pulmonary tuberculosis Diaskintest]. Pulmonologiya [Pulmonology]. 2010; 3: 89-91.
 5. Lishmanov YuB, Krivonogov NG, Ageeva TS. K voprosu o luchevoy differentsirovke sindromoshodnoy patologii legkih: vozmozhnosti ispolzovaniya ventilyatsionno-perfuzionnoy pulmonostsintigrafii [On the question of radiation differentiation sindromoskhodnoy lung diseases: the possibility of using the ventilation-perfusion lung scintigraphy]. Luchevaya diagnostika i terapiya [Radiation diagnostics and therapy]. 2010; 2: 4-11.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 10, выпуск 1, 2017

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Техническая редакция и верстка *Ю.Р. Валиахметовой*
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать 17.02.2017. Усл.печ.л. 10,93. Тираж 3000 экз. Заказ 17-10

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 10, issue 1, 2017

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer — *C.F. Safarova*. Technical editing — *Ju.R. Valiakmetova*.
Page make-up — *Ju.R. Valiakmetova*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication 17.02.2017. Conventional printer's sheet 10,93.
Circulation — 3000 copies. Order 17-10

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC.
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125