

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Федосеев Глеб Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

Учредитель и издатель

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

Генеральный директор

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бакулина Аделя
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
 ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
 ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-3



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ИЮНЬ 2019 (№ 3(47))

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Maliavin Andrey Georgievich — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Matveevskii Alexander S. — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Medvedev Vladimir Ernestovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikitin Igor Gennadiyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Hohlacheva Natalia Alexandrovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yury Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Ignatenko Grigory Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yury Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentyev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Troshina Ekaterina Anatolievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Fedoseev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru
JUNE 2019 (№ 3(47))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Bakulina Adelya
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ⓐ copyrighted material

Ⓟ as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-3

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И.И. Ларина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, А.А. Рослякова, Д.Г. Бельцевич, Л.С. Селиванова, М.Ю. Юкина, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева, А.Н. Тюльпаков, Л.Д. Ковалевич
Синдром фон Гиппеля-Линдау: особенности лечения и наблюдения. Клинический случай и краткий обзор литературы 165

Г.М. Каримова, Л.Ж. Миндубаева, А.Р. Абашев, А.Ш. Билалова, А.А. Зиннатуллина
Феномен нейропластичности в механизмах рефлексотерапии 172

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Д.Н. Зайцев
Состав жирных кислот липидов сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в стадию декомпенсации в зависимости от тяжести диабетического кетоацидоза 182

Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин, Д.В. Турчанинов, О.Е. Лопатина, Т.В. Третьякова, А.П. Ахрамович, Т.С. Гордиенко
Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита 188

Ю.А. Перова, N. Ramos Vicente, L. Alandete German, J.Izquierdo Alabau, G.Fernando Lascurain, J.Martinez Mendieta, D.M. Sánchez Escobedo
Лихорадка неясного происхождения: описательное исследование 194

Н.А. Хохлачева, О.Д. Михайлова, А.В. Быстрова
Обучение пациентов с I стадией желчнокаменной болезни в школе здоровья 201

В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, Л.Н. Беликов
Динамика липидного профиля и гемореологии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на этапах пред- и послеоперационного периода 206

Н.М. Леонтьева, И.В. Демко, Е.А. Собко, О.П. Ищенко, И.А. Соловьева
Метод импульсной осциллометрии в диагностике ранних изменений функционального состояния респираторной системы у больных бронхиальной астмой легкого течения 213

В.С. Петров
Сопоставление распространенности и динамики тревоги, депрессии и качества жизни у больных с хронической ревматической болезнью сердца 222

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Г.Ш. Сафуанова, Н.Р. Рябчикова, Г.А. Гайсарова, Е.Г. Царева, Д.Р. Сафуанова
Клинический случай терапии пациента хроническим миелолейкозом с мутацией *BCR-ABL* Y253H и сопутствующей патологией 229

К.А. Гамаюнова, А.П. Ребров, Я.В. Галстян, Т.Г. Каменских
Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с дебютом в ювенильном периоде у пациентки с рецидивирующим увеитом 235

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

REVIEW ARTICLES

- I.I. Larina, N.M. Platonova, E.A. Troshina, A.A. Roslyakova, D.G. Belzevich, L.S. Selivanova, M.Yu. Ukina, L.V. Nikankina, N.M. Malysheva, A.N. Tyulpakov, L.D. Kovalevich*
Von Hippel-Lindau syndrome: aspects of treatment and management. Case report and literature review 165

- G.M. Karimova, L.G. Mindubaeva, A.R. Abashev, A.Sh. Bilalova, A.A.Zinnatullina*
The phenomenon of neuroplasticity in the mechanisms of reflexotherapy 172

ORIGINAL ARTICLE

- N.V. Mukha, A.V. Govorin, E.B. Perevalova, D.N. Zajtsev*
Fatty acid composition of serum lipids in patients with decompensated type 1 diabetes mellitus depending on the diabetic ketoacidosis severity 182

- G.R. Bikbavova, M.A. Livzan, V.I. Sovalkin, D.V. Turchaninov, O.E. Lopatina, T.V. Tretyakova, A.P. Ahramovich, T.S. Gordienko*
Modern lifestyle and its impact on the ulcerative colitis incidence 188

- Yu.A. Perova, N. Ramos Vicente, L. Alandete German, J.Izquierdo Alabau, G.Fernando Lascurain, J.Martinez Mendieta, D.M. Sánchez Escobedo*
Fever of unknown origin: descriptive study 194

- N.A. Khokhlacheva, O.D. Mikhaylova, A.V. Bystrova*
Education of patients with stage I cholelithiasis at the health school 201

- V.A. Lazarenko, E.A. Bobrovskaya, L.N. Belikov*
Lipid profile and hemorheology dynamics in patients with lower extremity peripheral artery disease in the preoperative and postoperative period 206

- N.M. Leontieva, I.V. Demko, E.A. Sobko, O.P. Ishchenko, I.A. Solov'yova*
Impulse oscillometry for diagnosis of early changes in the respiratory system functional state in patients with mild asthma 213

- V.S. Petrov*
Comparison of the prevalence and dynamics of anxiety, depression and quality of life in patients with chronic rheumatic heart disease 222

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- G.Sh. Safuanova, N.R. Ryabchikova, G.A. Gaisarova, E.G. Tsareva, D.R. Safuanova*
Clinical case of treatment of a patient with chronic myeloid leukemia with a mutation BCR-ABL Y253H and comorbidities 229

- K.A. Gamayunova, A.P. Rebrov, Y.V. Galstyan, T.G. Kamenskikh*
Case of severe juvenile-onset ankylosing spondylitis in a patient with recurrent uveitis 235

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

И.И. Ларина*, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, А.А. Рослякова,
Д.Г. Бельцевич, Л.С. Селиванова, М.Ю. Юкина, Л.В. Никанкина,
Н.М. Малышева, А.Н. Тюльпаков, Л.Д. Ковалевич

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России,
Москва, Россия

СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

I.I. Larina*, N.M. Platonova, E.A. Troshina, A.A. Roslyakova,
D.G. Belzevich, L.S. Selivanova, M.Yu. Ukina, L.V. Nikankina,
N.M. Malysheva, A.N. Tyulpakov, L.D. Kovalevich

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: ASPECTS OF TREATMENT AND MANAGEMENT. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Резюме

Неуклонно растущий интерес к изучению генетических аспектов эндокринных заболеваний обусловлен не столько поиском новых патологий, сколько стремлением разработать методы ранней диагностики, а также необходимостью подбора оптимального алгоритма лечения и наблюдения пациентов. Хотя 20% пациентов с синдромом фон Гиппеля-Линдау и не имеют семейного анамнеза заболевания, в рамках данной патологии наследственная предрасположенность более закономерна и сопряжена с определёнными фенотипическими проявлениями. Несмотря на неагрессивное течение, относительная непредсказуемость манифестации компонентов синдрома и отсутствие регулярного динамического контроля могут повысить риск осложнений хирургического лечения и стать причиной инвалидизации в раннем возрасте. Представленный клинический случай отражает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациента с синдромом фон Гиппеля-Линдау. Персональные медицинские данные публикуются с письменного согласия пациента.

Ключевые слова: *факоматоз, синдром фон Гиппеля-Линдау, феохромоцитома, гемангиобластома, VHL*

Для цитирования: Ларина И.И., Платонова Н.М., Трошина Е.А. и др. СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 165-171. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171

Abstract

The steadily growing interest in studying of endocrine genetics is driven not only by the search for new pathologies but also by the most pressing need to develop methods for early diagnosis, treatment and management of patients. Though 20% of all the patients with von Hippel-Lindau syndrome do not have a family history of the disease; a genetic basis is a natural characteristic of the disease and determinates a phenotype. Despite the non-aggressive course, in general, a relative unpredictability of the syndrome signs onset and the lack of regular monitoring can increase the risk of surgery complications and cause a disability at a young age. The presented clinical case shows the need for a multidisciplinary approach to management of the patients with von Hippel-Lindau syndrome.

Key words: *facomatosis, Von Hippel-Lindau syndrome, pheochromocytoma, hemangioblastoma, VHL*

For citation: Larina I.I., Platonova N.M., Troshina E.A. et al. VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: ASPECTS OF TREATMENT AND MANAGEMENT. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 165-171. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171

*Контакты/Contacts. E-mail: irina.larina1993@mail.ru

Anti-VEGF — ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов, VHL-синдром, VHL — синдром фон Гиппеля-Линдау, КТ-компьютерная томография, МИБГ — ^{123}I -MIBG, метайодбензилгуанидин, МРТ-магнитно-резонансная томография, ПКР — почечно-клеточный рак, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радиофармпрепарат, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФГБУ НМИЦЭ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, ЦНС — центральная нервная система

Актуальность

Синдром фон Гиппеля-Линдау представляет собой факоматоз с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющийся формированием ангиоматозных, ангиоретикулематозных и кистозных образований сетчатки глаз, центральной нервной системы и внутренних органов. В основе патогенеза лежит мутация в участке *3p25-26*, где локализован ген-супрессор опухолевого роста *VHL*. Продукт мутировавшего гена приводит к сверхрегулированию генов, индуцирующих системную гипоксию, ускоряющих ангиогенез, иницирующих аномальный рост капилляров и формирование мультисистемных новообразований, обладающих доброкачественным и, реже, злокачественным потенциалом [1]. В зависимости от клинических проявлений в рамках VHL-синдрома выделяются два фенотипа: тип 1 протекает без феохромоцитомы, включает в себя ангиомы (сосудистые опухоли) сетчатки глаза, гемангиобластомы, почечно-клеточный рак (ПКР), панкреатические, почечные и селезёночные кисты, солидные панкреатические опухоли, реже аденокарциномы, цистаденомы эпидидимуса и опухоль эндолимфатического мешочка; тип 2 — с феохромоцитомой, подразделяется на подтипы: 2А — с низким риском рака почки, 2В — с высоким риском рака почки, 2С — представлен только феохромоцитомой [2-4]. Благодаря успехам генетического тестирования, верификация мутаций стала доступной, вследствие чего обеспечивается своевременная диагностика и медицинское вмешательство, предупреждающие инвалидизацию и смерть в молодом возрасте от VHL-синдрома. Однако последующее ведение пациента требует мультидисциплинарного подхода в целях активного мониторинга компонентов заболевания и выявления «спящих» опухолей, потенциально обладающих агрессивным ресурсом (метастазирование, компрессионный синдром). В данной статье мы приводим описание клинического случая пациента с синдромом фон Гиппеля-Линдау 2 типа, демонстрирующего сложность динамического ведения пациента с данной патологией, несмотря на классическую закономерность эволюции его составляющих.

Описание клинического случая

Пациент Б., 25 лет впервые поступил в отдел терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в мае 2017 года

с жалобами на боли в сердце, ощущение сердцебиения, слабость, тошноту, рвоту, снижение аппетита до отвращения к пище, ухудшение сна. Из анамнеза известно, что с 2005 года (с возраста 14 лет) отмечал эпизодическое повышение артериального давления до 160/100 мм рт.ст., сердцебиения, в связи с чем осенью 2006 года был госпитализирован в отделение детской эндокринологии ЭНЦ РАМН для исключения эндокринной причины гипертензии. При расспросе пациента и родственников выяснено, что у бабушки (матери отца) в 1968г (в возрасте 24 лет) диагностирована двусторонняя феохромоцитома надпочечников с метастазированием (по поводу которого проводилась рентгенотерапия без положительного эффекта, оперативное лечение), в 1984г — параплегия нижних конечностей (при МРТ — множественные образования спинного мозга). В 1996г отец пациента оперирован по поводу двусторонней феохромоцитомы надпочечников, а в 2005г с появлением неврологической симптоматики (боли, парестезии) в нижних конечностях при дообследовании выявлены гемангиобластомы спинного мозга (впоследствии манифестирующие развитием стойкого тетрапареза), по данным генетического исследования — мутация *Trp157Ile* в экзоне 3 гена *VHL*. Учитывая отягощенный наследственный анамнез с последовательными проявлениями множественного опухолевого роста и сердечно-сосудистых событий, в целях генетической верификации заболевания методом полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования по Сэнгеру был проведен анализ нуклеотидной последовательности экзона 3 гена *VHL*: выявлена гетерозиготная мутация *Trp157Ile* в экзоне 3 гена, подтверждающая наличие у пациента вышеупомянутого синдрома. Наряду с этим по результатам комплексного обследования диагностировано образование правого надпочечника размерами 1,5×1,4×1,1 см, с преимущественно характерным для синдрома фон Гиппеля-Линдау норадреналиновым типом секреции: повышение норметанефрина — 673 мкг/сут (при норме 35-445 мкг/сут), при нормальном уровне метанефрина 167 мкг/сут (норма 25-312 мкг/сут). Для исключения вненадпочечникового расположения параганглиомы была проведена скintiграфия с ^{123}I -MIBG по результатам которой очаг аномального накопления РФП отмечался только в правой супраренальной области. При УЗИ, МРТ органов брюшной полости и почек, а также скintiграфии, левый надпочечник был интактен. При офтальмологическом осмотре выявлены: ангиоматозный узел в нижне-наружном квадранте сетчатки левого глаза, ангиоматозный узел в нижне-наружном квадранте и зоне экватора сетчатки право-

го глаза, в связи с чем пациенту был проведен сеанс лазерной фотокоагуляции. Данных МРТ мозга не представлено. Таким образом, на основании клинической картины, результатов генетического и лабораторно-инструментального исследований окончательный клинический диагноз был сформулирован следующим образом: синдром фон Гиппеля-Линдау. Феохромоцитома правого надпочечника. Гемангиомы сетчатки обоих глаз. После предоперационной подготовки доксазолином в дозе 8 мг/сутки с достижением стабильных показателей гемодинамики (АД в пределах 120/70-80 мм рт.ст.) 08.04.2007 в хирургическом отделении ФГБУ НМИЦЭ пациенту была выполнена правосторонняя лапароскопическая адреналэктомия с опухолью, без формирования надпочечниковой недостаточности впоследствии. После выписки пациент продолжил наблюдаться в клинике микрохирургии глаза им. С.Н. Федорова, где неоднократно проводилась лазерокоагуляция сетчатки по поводу новообразованных гемангиобластом (без субъективного ухудшения зрения). В 2008г при проведении МРТ головного и спинного мозга выявлены очаговые образования мозжечка, шейного, грудного отделов спинного мозга, по поводу чего в Германии получил 2 сеанса Cyberknife в 2008г и в 2013г. С 2014 года впервые отметил появление эпизодов сердцебиения, повышенную потливость. При проведении МРТ органов брюшной полости выявлено образование левого надпочечника размерами 2,7×2,3×2,5 см с характерным для феохромоцитомы гиперинтенсивным на T2-взвешенных изображениях сигналом (по отношению к ткани надпочечника); при гормональном исследовании подтверждена гиперсекреция метилированных катехоламинов в суточной моче, в связи с чем в апреле 2015г в хирургическом отделении пациенту была выполнена левосторонняя адреналэктомия. При гистологическом исследовании препаратов надпочечников от 2007г и от 2015г выявлена аналогичная картина: ткань надпочечников с гиперплазией и узловатой перестройкой коркового слоя. В мозговом слое надпочечников обнаружена опухоль из крупных полиморфных клеток с гиперхромными ядрами и ядерными включениями со смешанным характером роста: альвеолярным, образующим, в основном, крупные гнезда, переходящим в диффузный, без признаков прорастания капсулы. В центральных отделах опухоли определялись кровоизлияния (рис. 1-3).

Выполнено иммуногистохимическое исследование на срезах с парафиновых блоков в автоматическом режиме в иммуностейнере Bond max Leica с антителами к хромогранину А, синаптофизину, S100, Ki-67. По его результатам подтверждена диффузная позитивная реакция с антителами против хромогранина А и синаптофизина (рис. 4), что доказывает нейроэндокринную природу образований; отрицательная реакция с маркерами коркового слоя надпочечника: белками меланом А и альфа-ингибином; отмечена позитивная реакция с антителами против S-100

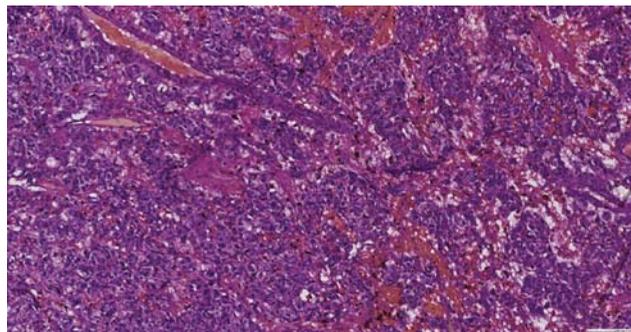


Рисунок 1. Микропрепарат. Феохромоцитома правого надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

Figure 1. Pheochromocytoma of the right adrenal gland. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 100×

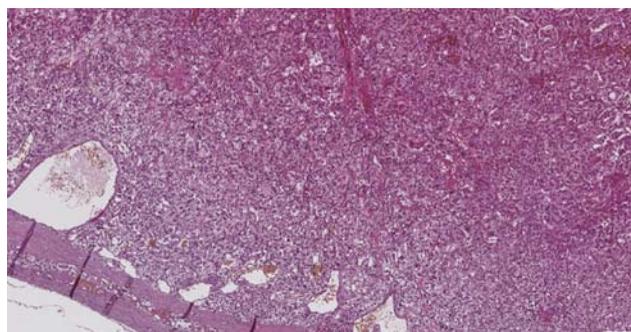


Рисунок 2. Микропрепарат. Феохромоцитома левого надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином, ×100.

Figure 2. Pheochromocytoma of the left adrenal gland. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 100×



Рисунок 3. Позитивная реакция опухолевых клеток с синаптофизинном ×100.

Figure 3. Positive reaction of tumor cells with synaptophysin. Magnification 100×

(рис.5), однако индекс пролиферации Ki-67 составил менее 1 %, что в сумме прямо указывает на низкий злокачественный потенциал обеих опухолей.

В послеоперационном периоде была назначена заместительная терапия надпочечниковой недостаточности гидрокортизоном 60 мг/сутки. После выписки, по месту жительства пациент самостоятельно



Рисунок 4. Позитивная реакция sustentоцитов с S100, $\times 100$.

Figure 4. Positive reaction sustentacular cells with anti-S100 antibodies. Magnification 100 \times

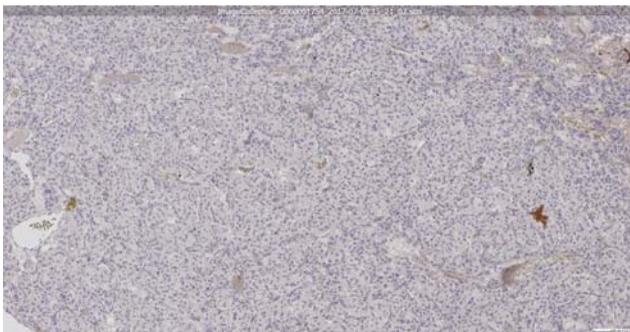


Рисунок 5. Отсутствие реакции с антителами против Ki67 (индекс пролиферации) $\times 100$.

Figure 5. No reaction with antibodies against the Ki-67 protein (cellular marker for proliferation). Magnification 100 \times

корректировал дозу препарата, к врачу не обращался. С ноября 2016г возвращение приступов сердцебиения и потливости, сохраняющиеся несмотря на увеличение дозы гидрокортизона. С апреля 2017г присоединились боли в сердце сжимающего характера, по поводу чего кардиологом по месту жительства назначен калия + магния аспарагинат 4 таблетки в сутки — субъективно отмечал положительную динамику в виде стихания болей. В мае 2017г с жалобами на боли в сердце, выраженную слабость, тошноту, рвоту, отвращение к пище, сердцебиение до 130/минуту на фоне приема 60 мг гидрокортизона в сутки пациент обратился на амбулаторный прием в КДО ФГБУ НМИЦЭ. Суммируя клинические проявления и данные представленных анализов (гиперкалиемия до 5,2 ммоль/л (3,5-5,1), гипонатриемия 134 ммоль/л (136-145)), состояние пациента было расценено как выраженная декомпенсация надпочечниковой недостаточности, в связи с чем он был госпитализирован в отдел терапевтической эндокринологии. При осмотре рост и вес пациента составил 184 см и 82 кг соответственно, отмечались явные клинические признаки надпочечниковой недостаточности: выраженная слабость, тошнота, артериальное давление снижено до 90/60 мм рт.ст., тахикардия 100 уд/минуту, поло-

жительная динамика по самочувствию при введении 100 мг гидрокортизона в инъекционной форме. Учитывая двустороннюю адреналэктомию в анамнезе, типичный водно-электролитный дисбаланс (гиперкалиемия в сочетании с гипонатриемией), повышение ренина более 500 мкМЕ/мл (2,8-39,9) и снижение альдостерона до 26,9 пмоль/л (54,5-57,0), состояние пациента было расценено как тяжелое, вызванное минералокортикоидной недостаточностью. На фоне терапии флудрокортизоном 0,1 мг с коррекцией дозы гидрокортизона до 30 мг/сутки было достигнуто состояние компенсации первичной надпочечниковой недостаточности. Учитывая генетически подтвержденный синдром фон Гиппеля-Линдау, дальнейший план обследования составлен с акцентом на динамический контроль за состоянием органов-мишеней. В суточной моче уровни метаболитов катехоламинов сохранялись в пределах нормы: норметанефрин 435,42 мкг/сут при норме до 445 и метанефрин 82,08 мкг/сут при норме до 312. Однако, принимая во внимание анамнез метастазирующей феохромоцитомы у бабушки, состояние после двусторонней адреналэктомии, уровень норметанефрина на верхней границе нормы расценен как подозрительный в отношении вероятной вненадпочечниковой локализации параганглиом и метастазов. Несмотря на редкую встречаемость вненадпочечниковой локализации феохромоцитомы при VHL-синдроме и результаты гистологических исследований, была выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -MIBG: данных за рецидив нет. При УЗИ органов брюшной полости и почек без очаговой патологии, при урологическом исследовании выявлены кисты правого яичка и кисты придатка левого яичка. На глазном дне новых гемангиом не обнаружено, старые полностью запустели на фоне лечения. При МРТ головного и спинного мозга — образование левого полушария мозжечка, интрамедуллярные объемные образования шейного отдела без динамики роста; обнаружена умеренно выраженная отрицательная динамика: на уровне Th 6-7 образование 6 \times 5мм, с перифокальным отеком на протяжении 3 см — что, согласно консультации нейрохирурга, требовало МРТ-контроля в динамике через 6 месяцев. По итогам госпитализации 2017г пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по лечению и плану амбулаторного наблюдения. В последующем пациент поступил в отделение повторно через год на динамику с жалобами на эпизодически возникающие приступы учащенного сердцебиения. С учетом повышенного риска формирования опухолей из хромаффинной ткани при обследовании был исключен, в первую очередь, рецидив параганглиомы: в суточной моче норметанефрин 531,13 мкг/сут (до 445), метанефрин 64,532 мкг/сут (до 312). Состояние глазного дна по данным офтальмоскопии сохранялось стабильным: поля зрения на белый цвет сохранены, новых гемангиом не диагностировано. При обследовании поджелудочной железы данных

за наличие объемных образований не получено. При УЗИ органов мошонки сохраняются кисты придатков обоих яичек — справа до 17 мм, слева до 5 мм — без значительной динамики по сравнению с маем 2017г. Отрицательная динамика была верифицирована по результатам МРТ спинного и головного мозга в сравнении с 2017г: на уровне Th 6-7 образование размерами 9×6 мм, с перифокальным отеком на протяжении 6 см (от мая 2017г размеры 6×5мм, с перифокальным отеком на протяжении 3 см); на уровне Th12-L1 определяются три расположенные на небольшом расстоянии друг от друга образования размерами 6 мм, 5 мм и 3 мм, с умеренно выраженным перифокальным отеком (в мае 2017г — на уровне Th12 образования 5 мм, 3 мм и 2 мм, соответственно, с умеренным перифокальным отеком); в левом полушарии мозжечка очаг диаметром 5 мм, с окружающей зоной, гиперинтенсивной на f1air и T2-взвешенных изображениях размером 8×19 мм (в мае 2017г — очаг диаметром 4 мм, с окружающей зоной, гиперинтенсивной на f1air и T2-взвешенных изображениях размером 10×19 мм), новый очаг до 2 мм в левой теменной доле, интенсивно накапливающий контрастный препарат, с периферическим отеком. Учитывая прогрессию МРТ-картины, согласно рекомендациям нейрохирурга центра, пациент был направлен в НМИЦ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко для решения вопроса о радиохирургическом лечении. Сопутствующей клинической проблемой в данном эпизоде выступило впервые выявленное при УЗИ почек объемное образование правой почки размерами 3,8×3,9 см, в ходе дообследования по МРТ забрюшинного пространства — картина кистозно-солидного объемного образования размерами 44×42×46мм в области нижнего полюса правой почки с признаками кровоизлияния (Bosniak II) при интактной паранефральной клетчатке. Ввиду того, что ПКР в 30% случаев представляет собой часть фенотипических проявлений VHL-синдрома и выступает основной причиной смерти носителей мутантного гена, пациент был проконсультирован онкологом — урологом. По заключению специалиста данный тип кисты по Bosniak имеет злокачественный потенциал с вероятностью не более 20%, в связи с чем было рекомендовано продолжить наблюдение с повторением КТ через 6 месяцев.

Обсуждение

Генетически запрограммированное формирование у носителей мутации гена *VHL* доброкачественных и злокачественных новообразований на протяжении всей жизни позволяет отметить, что сложности в наблюдении данной когорты пациентов, главным образом, обусловлены полисистемностью поражения с вовлечением ЦНС, висцеральных органов, таких как почки, поджелудочная железа, надпочечники, и органов репродуктивные системы, а также

необходимостью строгого динамического контроля за прогнозируемой манифестацией «молчащих» опухолей широкого спектра локализации. Феохромоцитомы может быть дебютом синдрома VHL, особенно в детском возрасте. В 70 % случаев — это доброкачественные образования надпочечниковой локализации, в 50 % случаев двусторонней топики, обладающие исключительно норадреналиновым типом секреции [5]. Вненадпочечниковые параганглиомы при синдроме VHL встречаются в 30 % случаев [2]. Особенностью биохимического фенотипа таких опухолей является более выраженная экспрессия тирозинкиназы, индуцирующая более высокие концентрации непрерывно секретируемых катехоламинов. Диагностика проводится с использованием МРТ, КТ с контрастированием, ПЭТ с 6-18F –фтордопамином, ¹²³I МИБГ-сцинтиграфия. Несмотря на то, что ¹²³I МИБГ-сцинтиграфия является среди всех функциональных методов «золотым стандартом» для визуализации феохромоцитомы, при VHL относительная нехватка гранул хранения или уменьшенная экспрессия мембранного норадреналина и везикулярных моноаминных транспортеров может приводить к ложноотрицательному результату. Основным методом лечения — хирургический, при условии обязательной предоперационной подготовки альфа-адреноблокаторами [6]. У 60-80 % пациентов клинические проявления синдрома фон Гиппеля-Линдау во многом обусловлены возникновением гемангиобластом в центральной нервной системе — доброкачественных новообразований кровеносных сосудов. Основным диагностическим методом выступает МРТ головного мозга и позвоночника с контрастированием. В нервной ткани рост опухоли, окруженной тонкой оболочкой, провоцирует развитие компрессионного синдрома с экссудацией окружающих структур. Краниоспинальная локализация поражения подлежит хирургическому лечению, но поскольку гемангиобластомы ЦНС характеризуются хаотичным ростом, оно не применяется до появления клинической симптоматики. Стереотаксическая радиохирurgia используется для лечения небольших новообразований ЦНС (диаметром менее 3 см), а также, в неоперабельных случаях [7, 8]. Для верификации гемангиобластомы сетчатки требуется регулярный осмотр глазного дна, поскольку у 5-8 % больных их развитие приводит к слепоте и тяжелым нарушениям зрения. Основным методом лечения является безотлагательная лазерная коагуляция или криотерапия (наиболее эффективна при опухолях диаметром менее 3 мм), витреоретинальная хирургия применяется в случаях отслоения сетчатки. Опухоли, локализующиеся вблизи зрительного нерва, подлежат анти-VEFG-терапии, что помогает уменьшить отек и образование экссудата [9, 10]. При VHL-синдроме типа 1 или 2В формируются доброкачественные кисты печени, кисты почек или ПКР, который проявляется у 45 % пациентов, характеризуется бессимптомным течением и диагностируется

ся с использованием КТ. Причем у 60 % пациентов с VHL к 60 годам манифестирует ПКР и является основной причиной смерти в этой группе пациентов. Метастазирование коррелирует с размером образования, в связи с чем при опухолях более 3 см (стандарт США) / 5 см (стандарт Европы) показано хирургическое лечение [5, 11]. «Золотой стандарт» лечения ПКР — органосохраняющая операция: открытая и лапароскопическая частичная нефрэктомия. В настоящее время наиболее перспективны альтернативные методы — криотерапия и радиочастотная абляция [3, 11]. 12-77% пациентов с синдромом VHL имеют как доброкачественные, так и злокачественные новообразования, включая кисты и, в 7-12 % случаев нейроэндокринные опухоли [12]. Большая часть подобных новообразований относится к медленно растущим. Диагностика проводится с помощью МРТ и эндоскопического ультразвука. При опухоли более 2,8 см и отсутствия метастазов, показано хирургическое лечение. Если опухоль не превышает 2,8 см, необходим динамический контроль [13]. Опухоль эндолимфатического мешка внутреннего уха обнаруживается у 11 % пациентов, являясь доброкачественной, нередко двусторонней и клинически проявляется глухотой, шумом в ушах, головокружениями и нарушением равновесия. Лечение хирургическое [14, 15]. У 25-60 % мужчин при УЗИ визуализируется папиллярная цистаденома придатка яичка, а у женщин опухоль широкой связки матки (описаны единичные случаи). Образования, как правило, являются доброкачественными и не требуют лечения [16]. Около 20 % пациентов с мутацией *de novo* в гене *VHL* не имеют семейного анамнеза, в то время как в преобладающем проценте случаев (до 80%) прослеживается наследственный анамнез, для большинства пациентов открывающий возможности проведения регулярного скрининга [12]. Согласно рекомендациям, ведение больных с подтвержденным VHL-синдромом с раннего возраста (2-5 лет) должно включать ежегодный офтальмологический осмотр, исследование уровня метилированных катехоламинов, с возраста 11 лет — МРТ головного и спинного мозга не реже 2 раз в год и ежегодное УЗИ органов брюшной полости, заменяемое на КТ с 20 лет. При отсутствии проявлений синдрома частота обследований урежается: МРТ мозга каждые 3-5 лет и КТ брюшной полости каждые 2 года [2, 6, 17]. По мере взросления пациентов при планировании ими семьи немаловажное значение обретает генетическое консультирование на этапе предгравидарной подготовки с разъяснением возможных рисков, а также решением вопроса о проведении преимплантационной генетической диагностики [3, 18]. Хирургическое лечение отдельных компонентов синдрома, таких как опухоли поджелудочной железы и почек, требуют совместного послеоперационного наблюдения эндокринологом и хирургом, в целях своевременной оптимальной коррекции возможных осложнений: нарушений углеводного обмена

и вторичного гиперпаратиреоза на фоне почечной недостаточности после резекции почки. Наиболее опасным следствием двусторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы несомненно является надпочечниковая недостаточность, когда требуется комплексная терапия с включением не только глюко-, но и минералокортикоидов [19].

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает тот факт, что синдром фон Гиппеля-Линдау является тяжелой сочетанной патологией, требующей мультидисциплинарного подхода к обследованию, лечению и наблюдению. Ввиду высокой пенетрантности патологического гена, раннее генетическое обследование и выявление носителей мутации позволяет проводить регулярный скрининг спектра составляющих его патологий для обеспечения своевременной диагностики и лечения.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Wang Y., Liang G., Tian J., et al. Pedigree analysis, diagnosis and treatment in Von Hippel-Lindau syndrome: A report of three cases. *Oncology Letters*. 2018; 15(4): 4882-4890. doi:10.3892/ol.2018.7957.
2. Ершова Е.В., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., и др. Синдром фон Хиппеля-Линдау. Ожирение и метаболизм. 2011; 2(8): 65-68. doi:10.14341/2071-8713-4955. Ershova E.V., Yukina M.Yu., Troshina E.A., et al. Von Hippel-Lindau syndrome. *Obesity and metabolism*. 2011; 2(8): 65-68. doi:10.14341/2071-8713-4955. [In Russian].
3. Varshney N., Kebede A.A., Owusu-Dapaah H., et al. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017; 4(3): 20-29. doi:10.15586/jkcvhl.2017.88.
4. Сафронова Ю.В., Глухов Д.В., Струкова С.С., и др. Болезнь фон Хиппеля — Линдау. Поволжский онкологический вестник. 2016; 4(26): 72-75. Safronova Yu.V., Glukhov D.V., Strukova S.S., et al. Hippel-Lindau Disease. *Oncology bulletin of the Volga Region*. 2016; 4(26): 72-75 [In Russian].
5. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Феохромоцитомы/параганглиомы: клинико-генетические аспекты. *Проблемы эндокринологии*. 2013; 3(59):19-26. doi:10.14341/probl201359319-26. Yukina M.Yu., Troshina E.A., Beltsevich D.G., et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects. *Problems of endocrinology*. 2013; 3(59): 19-26. doi:10.14341/probl201359319-26. [In Russian].
6. Chittiboia P., Lonser R.R. Von Hippel-Lindau disease. *Handbook of clinical neurology*. 2015; 132: 139-56. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X.

7. Vortmeyer A.O., Alomari A.K. Pathology of the Nervous System in Von Hippel-Lindau Disease. *Journal of kidney cancer and VHL*. 2015; 2(3): 114-129. doi:10.15586/jkcvhl.2015.35.
8. Lonser R.R., Butman J.A., Huntuon K., et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Journal of neurosurgery*. 2014; 5(120): 1055-62. doi:10.3171/2014.1.JNS131431.
9. Crespijgo J., Berbel L.C. L., Dias M.A., et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *Journal of endocrinological investigation*. 2018; 41(1): 21-31. doi: 10.1007/s40618-017-0683-1.
10. Girmens J.F., Erginay A., Massin P., et al. Treatment of von Hippel—Lindau retinal hemangioblastoma by the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor SU5416 is more effective for associated macular edema than for hemangioblastomas. *American Journal of Ophthalmology*. 2003; 136(1): 194—196. doi:10.1016/S0002-9394(03)00101-6
11. Chretien Y., Chauveau D., Richard S., et al. Treatment of von Hippel—Lindau disease with renal involvement. *Progrès en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 1997; 7: 939—947. doi:10.1053/gast.2000.18143.
12. Maher E.R., Neumann H.P., Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics*. 2011; 19(6): 617-23. doi:10.1038/ejhg.2010.175.
13. Krauss T, Ferrara AM, Links TP et al. Preventive medicine for von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 25(9): ERC-18-0100 2018. doi:10.1530/ERC-18-0100.
14. Blansfield J.A., Choyke L., Morita S.Y., et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery*. 2007; 142: 814–818. doi:10.1016/j.surg.2007.09.012.
15. Yaghobi J.A., Azadeh P. Von Hippel-Lindau Disease With Multi-Organ Involvement: A Case Report and 8-Year Clinical Course With Follow-Up. *The American journal of case reports*. 2017; 18: 1220-1224. doi:10.12659/AJCR.907356.
16. Ward TL, Zarrin-Khameh N. Papillary Cystadenoma: An Incidental Finding in Tubal Ligation. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018; 2018: 7964238. 2018 Apr 23. doi:10.1155/2018/7964238
17. Choyke P.L., Glenn G.M., Walther M.M., et al. von Hippel—Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995; 194: 629—642. doi:10.1148/radiology.194.3.7862955
18. Simpson J.L., Carson S.A., Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2005; 34: 87–90. doi:10.1093/jncimonographs/lgi027.
19. Grossman A., Johannsson G., Quinkler M., et al. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *European journal of endocrinology*. 2013;169(6): R165-75. doi:10.1530/EJE-13-0450

A

Статья получена/Article received 03.04.2019 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication
 09.04.2019 г.

Частота выявления различных поражений у пациентов с VHL-синдромом*

Опухоли при синдроме VHL	Частота выявления, %
Кисты поджелудочной железы	75
Гемангиобластомы ЦНС	44—72
Ангиомы сетчатки	45—60
Карцинома почки	40—70
Поликистоз почек	45
Феохромоцитома	7—26
Папиллярная цистаденома придатка яичка у мужчин и широкой связки у женщин	26
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы	17
Опухоли внутреннего уха	10

* — Юркина М.Ю., Тюльпаков А.Н., Трошина Е.А. и др. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром). *Проблемы эндокринологии*. 2012; 2: 34-41.

**Г.М. Каримова*^{1,2}, Л.Ж. Миндубаева¹, А.Р. Абашев^{1,2},
А.Ш. Билалова², А.А. Зиннатуллина³**

¹— Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, Казань, Россия

²— Казанский федеральный университет, медико-санитарная часть, Университетская клиника, Казань, Россия

³— ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16», Казань, Россия

ФЕНОМЕН НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В МЕХАНИЗМАХ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ

**G.M. Karimova*^{1,2}, L.G. Mindubaeva¹, A.R. Abashev^{1,2},
A.Sh. Bilalova², A.A. Zinnatullina³**

¹— Department of Neurology, KSMA-branch Federal ministry of health of the Russian Federation Russian medical academy of continuous professional education; Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

²— Kazan Federal University, University Clinic; Russian Federation, Kazan, Russia

³— Public autonomous Health Institution Kazan City Clinical Hospital № 16, Kazan, Russia

THE PHENOMENON OF NEUROPLASTICITY IN THE MECHANISMS OF REFLEXOTHERAPY

Резюме

Рефлексотерапия (Чжень-Цзю, акупунктура) является одним из важных и ценных наследий человечества. Рефлексотерапия имеет многовековую историю и формировалась как практический лечебный метод. К методам рефлексотерапии относятся: иглоукальвание (Чжень, иглорефлексотерапия, акупунктура); метод Цзю (прижигание или прогревание акупунктурных точек посредством полынных или угольных сигар); многоигльчатое воздействие специальным молоточком; вакуум-воздействие на точки акупунктуры; точечный массаж; Цубо-терапия; гирудорефлексотерапия. Применяются современные модификации рефлексотерапии: электроакупунктура, электропунктура, лазерорефлексотерапия, краниопунктура, магнитопунктура, криотерапия, цвето- и светотерапия и другие. Теорий о механизме действия рефлексотерапии достаточно много. Основное внимание казанской школы отведено роли сенсорного взаимодействия на разных уровнях нервной системы в реализации эффектов рефлексотерапии. Рефлекторный механизм развития лечебного эффекта рассматривается в этой связи как часть универсального способа обработки информации — сенсомоторного взаимодействия. Лечебные эффекты рефлексотерапии реализуются за счет формирования локального и фонового сенсорного потока и взаимодействия его на разных уровнях нервной системы. Аfferentный поток подвергается обработке на периферическом, спинально-сегментарном, ствольном, подкорковом уровнях, а также на уровне коры. Реализация лечебных эффектов рефлексотерапии происходит, в том числе благодаря феномену нейропластичности. Методы рефлексотерапии могут запускать феномен нейропластичности мозга, ведущий к структурно-функциональным изменениям, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: рефлексотерапия, нейропластичность

Для цитирования: Каримова Г.М., Миндубаева Л.Ж., Абашев А.Р. и др. ФЕНОМЕН НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В МЕХАНИЗМАХ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(3): 172-181. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-172-181

Abstract

Reflexotherapy (acupuncture) is one of the most important and valuable part of mankind's heritage. Reflexotherapy has a long history and was formed as a practical healing method. Reflexotherapy methods include: acupuncture (Chen); Chiu-method (cauterization or warming of acupuncture points by means of wormwood or coal cigars); multi-needle stimuli by a special hammer; vacuum effect on acupuncture points; acupressure; tsubo-therapy; and hirudotherapy. Modern modifications of reflexotherapy are applied: electroacupuncture, electropuncture, laser reflexotherapy, craniopuncture, magnetopuncture, cryotherapy, color and light therapy, and others. There are many theories about the mechanism of action of this method. The focus of the Kazan school is on the role of sensory interaction at different levels of the nervous system in the implementation of the reflexotherapy effects. The reflex mechanism for the development of therapeutic effect is considered in this

*Контакты/Contacts. E-mail: altermed2004@mail.ru

connection as part of a universal method of information processing — sensorimotor interaction. The therapeutic effects of reflexotherapy are realized through the formation of a local and background sensory flow, and their interaction at different levels of the nervous system. Afferent flow is processed at the peripheral, spinal-segmental, stem, subcortical levels, as well as at the level of the cortex. The realization of the positive effects of reflexotherapy occurs, including due to the phenomenon of neuroplasticity, which is implemented at the peripheral and central levels. Reflexotherapy methods can activate the phenomenon of brain neuroplasticity, leading to structural and functional changes that require further research in this direction.

Key words: *reflexotherapy, neuroplasticity*

For citation: Karimova G.M., Mindubaeva L.G., Abashev A.R. et al. THE PHENOMENON OF NEUROPLASTICITY IN THE MECHANISMS OF REFLEXOTHERAPY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 172-181. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-172-181

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-172-181

Рефлексотерапия (Чжень-Цзю, акупунктура) является одним из важных и ценных наследий, как народной восточной медицины, так и человечества в целом. Это единственный метод лечения, который, возникнув тысячелетия назад, сохранился и применяется сейчас в форме, очень близкой к исходной. Рефлексотерапия имеет многовековую историю и формировалась как практический лечебный метод. С глубокой древности было замечено, что уколы в некоторые точки не только облегчали течение ряда заболеваний, но порой даже полностью излечивали людей. Поэтому рекомендуется не пренебрегать эмпирикой древних, из нее нередко можно почерпнуть существенное для современной науки и практики [4]. Совместное использование физической стимуляции и ментальных нагрузок давно известно в традиционной медицине. Лишь теперь ученые начинают понимать, как можно объяснить эффективность этих традиционных практик в терминах западной медицины. Западная медицина долго игнорировала восточную медицину, хотя последняя использовалась миллионами людей на протяжении тысячи лет [2].

Предполагается, что рефлексотерапия возникла в буддийских храмах в Непале или Тибете. Развитие данного метода продолжалось несколько столетий. Далее чжень-цзю (рефлексотерапия) получила распространение не только в Китае, но и в Корее, Японии, Бирме, Монголии, Вьетнаме, Индии. В Европу, в частности во Францию, метод проник примерно в XIII веке. Врачи описывали свои наблюдения о хороших результатах использования рефлексотерапии при лечении ряда хронических заболеваний внутренних органов, невралгиях, миозите, ревматизме, акупунктурной анестезии (обезболивании). В России метод рефлексотерапии был применен в 1828 году профессором Медико-хирургической академии П. Чаруковским, который отметил положительный терапевтический эффект при ревматизме и люмбаго [3]. Интерес к рефлексотерапии в нашей стране возрос в середине XX века. На сегодняшний день эффективность данного метода продолжает изучаться современной медициной и очевидно, что метод рефлексотерапии имеет большие успехи в лечении людей с различными заболеваниями. Рефлексотерапию применяют в своей практической деятельности врачи в основном терапевтических специальностей.

К методам рефлексотерапии относятся: иглоукалывание (Чжень, иглорефлексотерапия, акупунктура); метод цзю (прижигание или прогревание акупунктурных точек посредством полынных или угольных сигар); многоигольчатое воздействие специальным молоточком; вакуум-воздействие на точки акупунктуры; точечный массаж; Цубо-терапия; гирудорефлексотерапия. Применяются современные модификации рефлексотерапии: электроакупунктура, электропунктура, лазерорефлексотерапия, краниопунктура, магнитопунктура, криотерапия, цвето- и светотерапия и другие.

Теорий о механизмах действия рефлексотерапии достаточно много. Врачи Востока, издревле применяющие метод Чжень-Цзю, стремились понять его сущность, объяснить механизмы действия. Теоретические концепции мыслителей Древнего Востока стали основополагающими для толкования многих явлений природы и для объяснения механизма рефлексотерапии. Во все виды научной деятельности народов Древнего Востока, в том числе и медицину, вошли, став ее теоретической основой, две основополагающие философские концепции: теория Инь-Ян и теория пяти первоэлементов (У-Син) [4, 5]. Для современных ученых эти концепции выглядят архаично, но это проверенные в течение многих веков факты, концепции, гипотезы, базирующиеся на стихийно-материалистических воззрениях древних врачей.

Большинство исследований западноевропейских ученых направлено, главным образом, на изучение механизма отдельных сторон акупунктурного воздействия на организм человека. Поэтому существует значительное количество теорий, объясняющих механизмы рефлексотерапии. Большинство теорий строятся на определенных, конкретных фактах: капиллярная теория, тканевая теория, гистаминная теория, флокуляционная теория, электрическая теория, термоэлектрическая теория, ионная теория. Уделяется внимание вопросам органно-нейрокожных взаимоотношений и обратным кожно-нейроорганным связям. Большинство авторов, высказывают предположение, что в основе лечебного эффекта рефлексотерапии лежит воздействие на центральную нервную систему, посредством которой осуществляется регулирующее и трофическое влияние на нарушенные функции организма [6].

Многочисленные исследования отечественных рефлексотерапевтических школ также предлагали достаточное количество теорий. Основное внимание казанской школы отведено роли сенсорного взаимодействия на разных уровнях нервной системы в реализации эффектов рефлексотерапии. Рефлекторный механизм развития лечебного эффекта рассматривается в этой связи как часть универсального способа обработки информации — сенсомоторного взаимодействия [7]. Впервые принцип сенсорного взаимодействия был сформулирован Р.А. Дуриняном для объяснения механизмов аурикулярной рефлексотерапии [8].

Практическая основа акупунктуры — управляемый сенсорный поток. Из существующих пяти сенсорных анализаторов — экстрацептивно-проприоцептивного, зрительного, слухового, вкусового и обонятельного — в практической акупунктуре используется экстрацептивно-проприоцептивный. Воздействие на акупунктурную точку с помощью различных методов приводит к возбуждению сенсорного афферентного потока. Лечебные эффекты рефлексотерапии реализуются за счет формирования локального и фонового сенсорных потоков, и взаимодействия их на разных уровнях нервной системы. Согласно Иваничеву Г.А. [7], выделяют следующие основные уровни сенсорных систем:

- периферический уровень,
- спинально-сегментарный уровень,
- стволовой уровень,
- подкорковый уровень,
- корковый уровень.

Периферический уровень сенсорных систем представлен рецепторами. В рецепторах точки акупунктуры осуществляется регистрация раздражения и кодирование его для передачи в другие отделы нервной системы. В рецепторах осуществляется трансформация энергии раздражителя в нервный импульс сенсорного волокна. Раздражение точки акупунктуры вызывает местную реакцию в виде изменения цвета кожи, ее кровенаполнения, температуры, влажности, чувствительности. В анатомическом и гистологическом отношении акупунктурная точка представляет собой наиболее концентрированное скопление нервных элементов, расположенных на разной глубине и разных тканях. В реализации лечебных эффектов акупунктуры принимают участие ограниченное количество рецепторов, располагающихся на разной глубине в коже, фасциях, надкостнице, мышцах, сосудах и нервах, доступных раздражению с поверхности тела. В рецепторах акупунктурной точки регистрируется раздражение (потенциал действия сенсорного волокна), кодирование данного раздражения и передача его в сегментарный аппарат спинного мозга.

Второй реакцией является сегментарный ответ на стимуляцию точки воздействия. Таким образом, возникший в рецепторах нервный импульс (потенциал действия сенсорного волокна) доходит до

первой релейной станции обработки афферентного (чувствительного) потока в центральной нервной системе — спинного мозга с периферическими сенсорными нервами — **спинально-сегментарный уровень**. Серое вещество спинного мозга представлено телами нейронов, которые являются структурной, функциональной и генетической единицей нервной системы. Отростки нейронов обеспечивают проведение нервного импульса от рецепторов или других нейронов до следующих нейронов, а также на периферию до эфферентных исполнительей. Спинной мозг с периферическими сенсорными нервами является первой релейной станцией обработки афферентного потока. Здесь осуществляется рецепция, воротный контроль, и дальнейшее проведение первичного продукта обработки до следующего отдела нервной системы [7].

Сегментарная реакция выражается непосредственной реакцией сегмента с включением волокон автономной нервной системы к различным образованиям (внутренние органы, сосуды, мышцы и т. д.). Для получения устойчивой сегментарной реакции необходимо определенное время воздействия, так как кратковременная стимуляция может закончиться быстрым затуханием рефлекса. В классической акупунктуре речь идет в таких случаях о тормозных методиках. По-видимому, в некоторых случаях такой ответ является основным в рефлексотерапии, особенно если это местносегментарное влияние точек. Возможно также, что лечебный эффект воздействия с точек-глашатаев, зон Захарьина — Геда, просто болевых точек имеет в своей основе подобную связь. В процессе эволюции человека принцип сегментарной иннервации значительно изменился (он наблюдается лишь на ранних стадиях эмбрионального развития). Появление головного мозга значительно усложнило сегментарные взаимоотношения, хотя основной принцип сегментарной иннервации сохранился. Причем в процессе эволюции природа «перестраховала себя», каждый метамер стал иннервироваться не за счет одного сегмента, а перекрывался еще соседними (верхним и нижним). Подобные явления чрезвычайно важны в клинике. Взаимоотношения на уровне сегментарного аппарата являются чрезвычайно сложными, многие вопросы в их детальном функционировании не до конца изучены. Так, например, мало изучена роль так называемых переходных сегментов. Известно, что вегетативные центры находятся в боковых рогах спинного мозга и располагаются на уровне $C_8 - L_2$ (симпатический отдел) и $S_2 - S_5$ (парасимпатический) [9, 10]. По данным W. Schneidt, 1952; G. Bachmann, 1964, через эти сегменты (C_8 и S_2) может осуществляться связь вверху — с двигательными волокнами блуждающего нерва, а внизу — с *tractusparendimalis*. При этом G. Bachmann отмечает, что главные точки акупунктуры (тонизирующие, тормозные, точки-источники, ло-пункты и др.) расположены в зонах иннервации этих

сегментов или же вблизи них. Такая трактовка роли переходных сегментов заслуживает внимания. Если учесть, что блуждающий нерв эволюционно имел значительную соматическую часть, частично сохранившуюся, а также тесную связь с тройничным нервом (их общее ядро — *nucleus ambiguus*), то действительно, возможны взаимные влияния и передача информации, минуя классические проводящие пути головного и спинного мозга.

От сегментарных образований нервные импульсы по специфическим и неспецифическим проводящим путям спинного мозга направляются к подкорково-стволовым структурам (ретикулярной формации, таламусу и гипоталамусу, гипофизу, лимбической системе и другим образованиям) и, наконец, к коре большого мозга. Имеются также и обратные связи между всеми этими образованиями. Восприятие раздражения различными структурами большого мозга зависит от специфичности самих структур и зоны, где наносится раздражение. Характерно, что чем более важен в функциональном отношении орган или область тела, тем более широко он представлен. Это относится, например, к лицу, языку, полости рта, рукам, особенно кисти, и отчасти к стопам. Вероятно, следует ожидать, что раздражение участков тела функционально более дифференцированных, с более высокой плотностью нервных окончаний (конечности, лицо) воспримется значительно полнее, чем, например, в менее дифференцированных зонах (спина).

В практической рефлексотерапии это предположение полностью подтверждается. Известные главные точки акупунктуры (тонизирующие, тормозные, шлюзовые и т. д.) располагаются главным образом в дистальных отделах конечностей. Это же относится и к точкам «скорой помощи», расположенным в области рта и на кончиках пальцев. Естественно, что функционально-дифференцированное «массивное» представительство отмеченных областей тела будет сильнее влиять, чем раздражение малодифференцированных участков. Отсюда дистальные точки главные и обладают общерегулирующим действием (по традиционным представлениям, регуляцией «энергии» в целом). Они действуют сильнее, чем, например, точки спины (в классическом варианте — точки сочувствия), обладающие местно-сегментарным характером воздействия [11].

Стволовой уровень сенсорных систем структурно представлен задним, включающим продолговатый мозг и мозжечок, средним и промежуточным мозгом. Возникновение продолговатого мозга связано с развитием органов статики, акустики и жабберного аппарата, участвующего в формировании системы дыхания и кровообращения. Через продолговатый мозг осуществляются многие жизненно важные вегетативные рефлексы с участием ретикулярной формации, ядра четырех пар нижних черепных нервов (IX, X, XI, XII) и других структур.

Вещество ретикулярной формации содержит жизненно важные дыхательный и сосудодвигательный центры, функционально тесно связанные с блуждающим нервом. Сенсорная входная система продолговатого мозга представлена афферентными путями блуждающего, языкоглоточного и преддверно-улиткового нервов [7, 8, 10]. С точки зрения акупунктуры важны IX, X пары, на афферентные каналы которых имеется возможность оказывать влияние. Рецептивное поле блуждающего и языкоглоточного нервов, доступное акупунктурному воздействию, располагается на ухе в области наружного слухового прохода, чаши (*cymbala conchae*) и полости раковины (*savum conchae*). К данным областям относятся точки следующих зон: XIV — прилежащая к ножке завитка, XV — чаша раковины, XVI — полость раковины [6, 8]. Важной сенсорной зоной является трехсторонняя ямка (зона X) — по рефлекторным воздействиям на ряд висцеральных реакций мало чем уступающая конхе, что объясняется ее происхождением, формированием и иннервацией (V, VII, IX, X пары черепных нервов). Рефлекторные реакции, вызываемые из этой области ушной раковины, должны быть по своей природе близки к тем, которые вызываются из области конхи, и отличаются лишь по топографии своей реализации. Если конха является областью рефлекторных реакций на функции органов грудной и брюшной полостей, то трехсторонняя ямка — область рефлекторных реакций на функции органов малого таза, в частности на терминальные функции половых и выделительных органов, регуляция которых связана не только с вегетативной нервной системой, но и соматической. Наличие соматической афферентной иннервации области трехсторонней ямки веточками тройничного нерва (в отличие от области конхи, где этого практически нет) необходимо в связи с тем, что функция органов малого таза достаточно сильно кортикализована и хорошо поддаются произвольному (сознательному) контролю. Для воздействия на эти функции необходимо вовлекать в активность таламокортикальные проекции, что легко достигается при активации тригеминальной системы, благодаря ее мощным таламокортикальным проекциям [8].

Большое значение в реализации эффектов рефлексотерапии отводится системе тройничного нерва, с помощью которой осуществляется функциональная многосторонняя связь с различными афферентными системами ствола мозга. Сенсорная входная система заднего мозга включает большое многообразное рецептивное поле тройничного нерва (голова и часть шеи) и ограниченное экстрацептивное лицевого нерва (чаша ушной раковины). Основная афферентная система головы — мощно организованная анатомо-функциональная структура тройничного нерва. Восходящий афферентный поток с туловища контролируется тройничным нервом, поэтому акупунктурные точки в системе тройнич-

ного нерва обладают большей активностью в сравнении с точками, расположенными на туловище [7, 8].

Средний мозг является образованием, собравшим все афферентные пути, и имеющим большое значение в контроле сенсорного потока. Особую роль, оказывающую на активацию и угнетение мозговой деятельности, играет ретикулярная формация. Генерализованная ретикулярной формацией фоновая активность поддерживается конвергированным афферентным потоком, формируемым всеми видами анализаторов. При этом ретикулярная формация может избирательно активизировать или тормозить моторные, сенсорные, висцеральные, поведенческие системы мозга. Ретикулярная формация контролирует передачу сенсорной информации, идущей через ядра таламуса. Следует подчеркнуть, что в реализации эффектов рефлексотерапии, особенно общих реакций, функциям среднего мозга принадлежит важное место [7, 9, 10].

Структурой промежуточного мозга, обеспечивающей интегрирование гомеостатических реакций организма, оформление поведенческих и эмоциональных реакций является гипоталамус. Мощные афферентные связи гипоталамуса с обонятельным мозгом, базальными ганглиями, таламусом, гиппокампом, орбитальной, височной и теменной корой определяют его информированность о состоянии практически всех структур мозга. Сам гипоталамус обеспечивает информацией таламус, ретикулярную формацию, вегетативные центры ствола и спинного мозга. За счет большого количества входных и выходных связей, полифункциональности структур гипоталамус выполняет интегрирующую функцию вегетативной, эндокринной и соматической деятельности [9, 10]. В практической рефлексотерапии для воздействия на функциональное состояние гипоталамуса используются точки шейно-воротниковой зоны и аурикулярные точки зоны козелка, межкозелковой вырезки, задней ушной бороздки и противокзелка. Точки общего действия, повышающие активность неспецифических систем мозга, определяют устойчивость многочисленных процессов, реализуемых гипоталамусом [7].

Структурой, в которой происходит обработка и интеграция практически всех сигналов, идущих в кору головного мозга от нейронов спинного мозга, среднего и продолговатого мозга, мозжечка, бледного шара, от зрительного, слухового, вкусового, кожного, проприоцептивного анализаторов, от ядер черепных нервов, является таламус. Возможность получать информацию о состоянии множества систем организма позволяет около 120 разнофункциональных ядерных групп таламуса. Неспецифические и ассоциативные ядра составляют основную массу нейронного вещества таламуса. Основной поток информации обрабатывается ядерными образованиями и до коры головного мозга доставляется наиболее значимая часть. Деятельности спец-

ифических ядер таламуса принадлежит особое место в реализации многих эффектов рефлексотерапии. Корпоральный сенсорный поток собирается в заднем вентролатеральном ядерном комплексе, а с лица по системе тройничного нерва в задний вентромедиальный ядерный комплекс. Тем самым, два афферентных потока имеют относительно самостоятельное существование для последующих преобразований [5, 7, 12]. Таким образом, таламус является высшим центром контроля сенсорной информации.

Подкорковый уровень афферентной организации функций базальных ганглиев в основном ориентирован на обеспечение функции по организации экстрапирамидной моторики. К лимбической системе относится наиболее древняя часть коры головного мозга, расположенная на внутренней стороне больших полушарий. К ней относятся: гиппокамп, поясная извилина, миндалевидные ядра, грушевидная извилина. Лимбические образования относятся к высшим интегративным центрам регуляции вегетативных функций организма. Нейроны лимбической системы получают импульсы с коры, подкорковых ядер, таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации и всех внутренних органов. Лимбическая система участвует в афферентном синтезе, в контроле электрической активности мозга, регулирует процессы обмена веществ и обеспечивает ряд вегетативных реакций. Характерным свойством лимбической системы является наличие хорошо выраженных кольцевых нейронных связей, объединяющих различные ее структуры. Таким образом, структуры лимбической системы принимают участие в осуществлении таких сложных функций мозга как поведение, эмоции, обучение, память. В реализации лечебных эффектов акупунктуры лимбическая система участвует в комплексе с таламусом, гипоталамусом, ретикулярной формацией [5, 7]. Среди структур, ответственных за память и обучение, главную роль играют гиппокамп и связанные с ним задние зоны лобной коры. Их деятельность важна для перехода кратковременной памяти в долговременную. Комплекс гиппокампа высокочувствителен к гипоксии и в то же время характеризуется уникальной пластичностью, что позволяет объяснить важную роль этой структуры в генезе эпилептических припадков, а также в обучении и памяти. Кроме того, это основной центр нейрогенеза зрелого мозга.

Нейрогенез во взрослом мозге — это явление, относительно недавно признанное научным сообществом, которое опровергло существовавшую долгое время научную теорию о статичности нервной системы и её неспособности к клеточной регенерации. Сейчас общепризнанным является тот факт, что нейрогенез постоянно происходит в двух ограниченных областях мозга — в субгранулярной зоне (СГЗ) гиппокампа и субвентрикулярной зоне (СВЗ) боковых желудочков. Новые нейроны, образующи-

еся в СГЗ, мигрируют в слой гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа [13]. Нейроны, образующиеся в СВЗ, поступают в ассоциативную новую кору, энторинальную кору и обонятельные луковицы [14, 15]. Недавние исследования показали, что вновь образовавшиеся нейроны во взрослом мозге встраиваются в существующие нейронные сети и получают функциональные входы [16]. Нейрогенез во взрослом мозге регулируется физиологическими и патологическими факторами на всех уровнях, а новые нейроны могут быть необходимы для определенных функций мозга, например, обучения и памяти. Последние работы демонстрируют нейрогенез и в ряде других структур мозга: в хвостатом ядре, фронтальной коре, первичной и вторичной моторной и соматосенсорной коре [17, 18]. Недавно было показано, что у приматов новообразованные нейроны из субвентрикулярной зоны могут мигрировать в полосатое тело (стриатум), отвечающее за сложные двигательные реакции и формирование условных рефлексов [19]. Таким образом, через мозговой ствол в кору мозга проходят две афферентные системы: одна — специфическая — это все специфические чувствительные проводящие пути, несущие импульсы от всех рецепторов (экстро-, интеро- и проприоцепторов) и заканчивающиеся на телах клеток преимущественно 4-го слоя коры; другая — неспецифическая, образованная ретикулярной формацией и заканчивающаяся на дендритах всех слоев коры. Взаимодействие обеих этих систем обуславливает окончательную реакцию корковых нейронов.

Корковый уровень сенсорных систем включает в себя соматосенсорные и ассоциативные зоны коры головного мозга. На этом уровне происходит сознательная обработка сенсорного потока, в том числе и ноцицептивного. Сенсорные области коры — зоны, в которые проецируются сенсорные раздражители. Они расположены преимущественно в теменной, височной и затылочной долях. Афферентные пути в сенсорную кору поступают преимущественно от специфических сенсорных ядер таламуса (центральных, задних латерального и медиального). Сенсорная кора имеет хорошо выраженные 2 и 4 слоя (гранулярные). Зоны сенсорной коры, раздражение или разрушение которых вызывает четкие и постоянные изменения чувствительности организма, называются первичными сенсорными областями (ядерными частями анализаторов, как полагал И.П. Павлов). Они состоят преимущественно из мономодальных нейронов и формируют ощущения одного качества. В первичных сенсорных зонах обычно имеется четкое пространственное (топографическое) представление частей тела, их рецепторных полей. Вокруг первичных сенсорных зон находятся менее локализованные вторичные сенсорные зоны, полимодальные нейроны, которые отвечают на действие нескольких раздражителей. Важнейшей сенсорной

областью является теменная кора постцентральной извилины и соответствующая ей часть постцентральной долики на медиальной поверхности полушарий (поля 1 — 3), которую обозначают как соматосенсорную область. Здесь имеется проекция кожной чувствительности противоположной стороны тела от тактильных, болевых, температурных рецепторов, интероцептивной чувствительности и чувствительности опорно-мышечного аппарата, от мышечных, суставных, сухожильных рецепторов. Проекция участков тела в этой области характеризуется тем, что проекция головы и верхних отделов туловища расположена в нижнелатеральных участках постцентральной извилины, проекция нижней половины туловища и ног — в верхнемедиальных зонах извилины, а проекция нижней части голени и стоп — в коре постцентральной долики на медиальной поверхности полушарий. При этом проекция наиболее чувствительных участков (язык, гортань, пальцы рук и т.д.) имеет относительно большие зоны по сравнению с другими частями тела. Основная часть информации об окружающем мире и внутренней среде организма, поступившая в сенсорную кору, передается для дальнейшей обработки в ассоциативную кору.

Ассоциативные области коры включают участки новой коры большого мозга, которые расположены рядом с сенсорными и двигательными зонами, но не выполняют непосредственно чувствительных или двигательных функций. Ассоциативная кора является филогенетически наиболее молодой областью новой коры, получившей наибольшее развитие у приматов и человека. У человека она составляет около 50% всей коры или 70% неокортекса. Основной физиологической особенностью нейронов ассоциативной коры, отличающей их от нейронов первичных зон, является полисенсорность (полимодальность). Они отвечают с практически одинаковым порогом не на один, а на несколько раздражителей — зрительные, слуховые, кожные и другие. Полисенсорность нейронов ассоциативной коры создается как ее кортикокортикальными связями с разными проекционными зонами, так и главным ее афферентным входом от ассоциативных ядер таламуса, в которых уже произошла сложная обработка информации от различных чувствительных путей. В результате этого ассоциативная кора представляет собой мощный аппарат конвергенции различных сенсорных возбуждений, позволяющий произвести сложную обработку информации о внешней и внутренней среде организма и использовать ее для осуществления высших психических функций. Таким образом, сенсорное обеспечение центральных механизмов нервной регуляции имеет решающее значение в интеграции многочисленных функциональных физиологических систем организма. Функции мозга организованы так, что чем сложнее функция, тем разветвленнее нейронные сети, участвующие в ее организации.

Возможно, реализация эффектов рефлексотерапии на корковом уровне происходит благодаря феномену нейропластичности (модуляции нейрогенеза). Применение иглокальвания, цзю, многоигольчатого раздражения, краниопунктуры, а также других методов воздействия на дистальные, местные, лицевые, аурикулярные точки, а также системы чудесных меридианов вызывают управляемый афферентный поток, с помощью которого можно воздействовать на различные зоны коры головного мозга. Афферентный поток подвергается обработке на периферическом, спинально-сегментарном, стволовом, подкорковом уровнях, а также сенсорное взаимодействие происходит на уровне коры. Благодаря свойствам нейропластичности, организм человека включает собственный ресурс самовосстановления. Мы предполагаем, что рефлексотерапия за счет сенсорного взаимодействия на разных уровнях нервной системы приводит к активизации и включению в процесс функционирования ранее неактивных нейрональных связей; возможно, тот положительный эффект при применении рефлексотерапии ведет к формированию новых синапсов посредством спраутинга волокон сохранившихся клеток, новых нервных клеток (нейрогенез); миграции глиальных элементов; реорганизация нейрональных цепей с формированием новых последовательных связей, обеспечивающих выполнение утраченных функций (неонейрогенез).

Процессы нейропластичности в значительной мере определяются афферентной составляющей, которая также влияет на обеспечение, видоизменение и реализацию моторного контроля и определяет его гибкость/динамичность в зависимости от текущей необходимости [20-23]. Это обуславливает тот факт, что зоны коркового представительства могут меняться в зависимости от поступающей сенсорной информации [22, 24]. Афферентная система имеет значительный потенциал компенсации, что в немалой степени связано со значительной протяженностью, широкой распространенностью сенсорных волокон даже на церебральном уровне [25]. Основой данного биологического феномена является способность различных отделов центральной нервной системы к реорганизации как за счет структурных изменений вещества мозга, в том числе качественных и количественных нейрональных перестроек, так и за счет функциональных систем центральной нервной системы, изменения нейрональных связей и глиальных элементов [21, 23, 26], а также развитие новых сенсомоторных путей и интеграций в центральной нервной системе в процессе восстановления [27].

Процессы нейропластичности в центральной нервной системе происходят на разных уровнях (молекулярном, клеточном, синаптическом и анатомическом) с вовлечением больших групп нейронов в корковых и подкорковых структурах [23]. Исследования показали, что мозг изменяется с каждым

совершаемым нами действием, преобразуя свои схемы так, чтобы они лучше соответствовали решаемой задаче. Если одни мозговые структуры дают сбой, в действие вступают другие. Мозг не является механизмом, состоящем из жестко сцепленных частей. Мозг способен менять собственную структуру и функционирование [2].

Наиболее распространенным является определение [28], в котором нейропластичность рассматривают как способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные стимулы адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки. Это обеспечивает приспособление организма и эффективную его деятельность в условиях изменяющейся внешней и внутренней среды [29, 30].

На протяжении многих десятилетий в медицине и нейробиологических науках господствовало представление о неизменности морфологической и функциональной структуры взрослого сформированного мозга и неспособности нервных клеток к самовосстановлению [31, 32]. Способность нервной ткани к структурным и функциональным изменениям нейрональных сетей и элементов на протяжении всей жизни была обнаружена несколько десятилетий назад и в дальнейшем продемонстрирована в многочисленных экспериментальных, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследованиях. Множество экспериментов, проведенных на животных, показали, что функциональная организация нейрональных структур коры головного мозга может быть подвержена модуляции в процессе обучения, а также при повреждениях периферической или центральной нервной систем [32-36].

Знания патофизиологических механизмов на макро- и микроскопическом уровнях, лежащих в основе нейропластичности, позволяют совершенствовать терапевтические подходы к восстановлению утраченных функций и улучшению качества жизни пациентов с различными заболеваниями. Для достижения максимально возможного эффекта следует придерживаться реабилитационной стратегии, основанной на результатах изучения роли нейропластичности в восстановлении нарушенных функций. Необходимо учитывать важную роль социально-гигиенических факторов образа жизни, оказывающих влияние на процессы нейропластичности, и, соответственно, оказывающие несомненное влияние на эффективность проводимых реабилитационных мероприятий [37]. Нейропластичность имеет большое значение для физиологического развития и обучения, для выработки адаптационных способностей и восстановления утраченных нейронных связей в случае их повреждения [23, 35, 38-40].

Даже в тех случаях, когда в конечности отсутствуют спонтанные движения, физическая реабилитация может благоприятно сказываться на восстановле-

нии головного мозга. Длительная проприоцептивная стимуляция путем совершения пассивных движений паретичной конечности, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии, приводит к повышению активности сенсомоторной и дополнительной моторной коры [41].

Реабилитация, по своей сути, представляет повторное выполнение определенных заданий, целью которых является стимуляция нейропластичности, что приводит в итоге к закреплению стереотипа одного движения и ингибированию другого. С помощью методов функциональной нейровизуализации было показано, что активация сенсомоторных областей коры головного мозга может быть вызвана наблюдением за каким-либо двигательным актом, его мысленным образом или же пассивной тренировкой [42]. В то же время представляет интерес раннее начало более комплексной реабилитации, включающей такие элементы, как кинезиотерапия, терапия с индуцированным ограничением (*constraint-induced movement therapy*), электромиостимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, различные логопедические методы [43]. Интерес представляют активно развивающиеся методики физической реабилитации, связанные с применением механотренажеров, технологии виртуальной реальности, оптимизации лечебной гимнастики с применением изометрических физических упражнений, использования лечебных костюмов, методов биологически обратной связи, а так же более широкое применение ортопедических изделий [44].

Для естественной стимуляции нейрогенеза в пожилом возрасте следует рассмотреть естественные позитивные стимулы в качестве «тренировочных» и «поддерживающих» нейрогенез факторов: благоприятная среда, умственная активность, физическая активность, низкокалорийное сбалансированное питание [45-47].

Малочисленной группой исследований являются работы по изучению нейропластических механизмов рефлексотерапии. В работах приводятся данные влияния на нейропластичность иглоукалывания [48-50], электроакупунктуры [51], китайских лекарственных растений [52, 53], краниопунктуры [54].

В последние годы большой интерес представляет использование в практической рефлексотерапии метода краниопунктуры. При проведении краниопунктуры воздействие проводится не изолированно на одну точку, а на целую зону. Известно более 20 зон скальпа, стимуляция которых оказывает терапевтический эффект. Полагают, что при воздействии на зоны скальпа происходит раздражение рецепторов и возникает афферентная импульсация (преимущественно ноцицептивная и протопатическая) с вовлечением структур продолговатого мозга, подкорковых ядер, коры головного мозга и последующим влиянием на различные системы организма. Следует подчеркнуть, что локализация рефлектор-

ных зон в определенной мере совпадает с анатомической проекцией структур головного мозга. Так, например, сенсорные и моторные зоны соответствуют сенсорным и моторным областям коры, которые локализованы в прецентральной и постцентральной извилинах. Зоны скальпа иннервируются структурами тройничного нерва и верхних шейных спинальных сегментов С2-С3, поэтому их раздражение обуславливает целенаправленное влияние на сегментарные и супрасегментарные структуры головного мозга, при этом особое значение имеет избирательная активация различных отделов лимбико-ретикулярного комплекса, обеспечивающих адаптивные функции путем интеграции эмоционально-мотивационных, вегетативных и соматических реакций [8, 55]. Многие ведущие рефлексотерапевты считают, что краниальная терапия оказывает прямое воздействие на корковые структуры мозга.

Несмотря на активное изучение проблемы нейропластичности, на современном этапе исследований остается открытым вопрос о том, с помощью каких механизмов можно влиять на процесс формирования новых нейронов в мозге, а также — на какие этапы нейрогенеза эти эффекты распространяются. Достаточный уровень адекватной афферентации с периферии является условием и базой нормальных реакций целостного мозга в реализации долговременных процессов нервной регуляции, обеспечивая функциональный резерв надежности. С учетом этого можно рассчитывать на возможность воздействия на эти механизмы методами рефлексотерапии.

Изучение нейропластических механизмов рефлексотерапии пока не получило должного развития в клинических рандомизированных исследованиях. Вместе с тем данные методики нуждаются в подтверждении не только катанестическими результатами, но и высокотехнологическими методами контроля, такими как позитронно-эмиссионная томография и функциональная магнитно-резонансная томография. Применение нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования позволяет наблюдать процессы реорганизации и пластические изменения в центральной нервной системе [56].

Высокая клиническая эффективность рефлексотерапии в лечении и реабилитации больных открывает широкие границы для дальнейших научных исследований. Для эффективного использования, развития и создания новых методов рефлексотерапии необходима разносторонняя научная разработка ее основ. И такие тщательные научные исследования позволят открыть новые возможности рефлексотерапии. Нами планируется проведение исследований и изучение нейропластических механизмов рефлексотерапии, так как перспективы теории нейропластичности чрезвычайно велики как для здоровых людей, так и для людей, страдающих тяжелыми

заболеваниями. Возможно, с помощью методов рефлексотерапии можно оказывать воздействие на механизмы нейропластичности, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Табеева Д.М. Иглотерапия. Интегративный подход. М.: Издательство ФАИР. 2010; 368 с.
Tabeeva D.M. Acupuncture. Integrative approach. M.: FAIR. 2010; 368 p. [in Russian].
2. Дойдж Н. Пластичность мозга. Потрясающие факты о том, как мысли способны менять структуру и функции нашего мозга. М: Издательство «Э». 2018; 544 с.
Doidge N. Brainplasticity. Stunning facts about how thoughts can change the structure and function of our brain. 2018; 544 p. [in Russian].
3. Табеева Д.М. Практическое руководство по иглорефлексотерапии. М.: МЕДпресс. 2001; 456 с.
Tabeeva D.M. A practical guide to acupuncture. M.: MEDpress. 2001; 456 p. [in Russian].
4. Лувсан Гаваа. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. М.: Наука. 1990; 576 с.
Luvsan Gavaa. Traditional and modern aspects of oriental reflexology. M.: Science. 1990; 576 p. [in Russian].
5. Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Акупунктура. М.: АСТ-Пресс. 1994; 541с.
Samosyuk I.Z., Lysenyuk V.P. Acupuncture. M: AST-press. 1994; 541p. [in Russian].
6. Табеева Д.М. Руководство по иглорефлексотерапии. М.: Медицина. 1982; 560 с.
Tabeeva D.M. A Manual of Acupuncture Reflexotherapy. M.: Medicina. 1980; 560 p. [in Russian].
7. Иваничев Г.А. Механизмы акупунктуры. Казань. 2004; 144 с.
Ivanichev G.A. Acupuncture mechanisms. Kazan. 2004; 144p. [in Russian].
8. Дуринян Р.А. Физиологические основы аурикулярной рефлексотерапии. Ер.: Айастан. 1983; 240 с.
Duryanian R.A. Physiological basis of auricular reflexology. Yerevan.: Hayastan.1983; 240 p. [in Russian].
9. Скоромец А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Рук-во для врачей. СПб: Политехника. 2014; 624 с.
Skoromets A.A. Topical diagnosis of diseases of the nervous system: A manual for doctors. St.Petersburg: Polytechnic. 2014; 624 p. [in Russian].
10. Дусс П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. М.: ИПЦ «Вазар-Ферро». 1996; 400 с.
Duss P. Topical diagnosis in neurology. Anatomy. Physiology. Clinic. M.: Publishing and Production Center «Vazar-Ferro». 1996; 400 p. [in Russian].
11. Ахмеров Н.У. Наука акупунктуры: руководство для врачей. Казань: РИЦ «Школа». 2015; 424 с.
Akhmerov N.U. Science of acupuncture: Physicians manual. Kazan. 2015; 424 p. [in Russian].
12. Анохин П.К. Общие принципы компенсации нарушенных функций и их физиологическое обоснование. М: Медицина, 1977; 200 с.
Anokhin P.K. General principles of compensation for impaired functions and their physiological rationale. M.: Medicina. 1977; 200 p. [in Russian].
13. Altman J., Bayer, S.A. Migration and distribution of two populations of hippocampal granule cell precursors during the perinatal and postnatal periods. J. Comp. Neurol. 1990; 301: 365-81.
14. Bedard A., Parent A. Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. Brain Res Dev Brain Res. 2004; 151: 159-68.
15. Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S. et al. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. Science. 1999; 286: 548-52
16. Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell 2008; 132: 645-60.
17. Sachs B.D., Caron M.G. Chronic fluoxetine increases extra-hippocampal neurogenesis in adult mice. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014; Oct 31; 18(4). pii: pyu029. doi: 10.1093/ijnp/pyu029.
18. Yuan T.F., Liang Y.X., So K.F. Occurrence of new neurons in the piriform cortex. Front. Neuroanat. 2015; Jan 21; 8: 167. doi: 10.3389
19. Ernst A., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Perl S., Tisdale J. et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. Cell. 2014; 156: 1072-1083.
20. Ghez C. The control of movement. Motor system of the brain. In: Handbook of Neurophysiology. Eds. F. Boller and J. Grafman. Amsterdam: Elsevier. 1997: 533-547.
21. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. Русский медицинский журнал. 2003; 11(25): 1390-4.
Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Rehabilitation after stroke. Russkii Medicinskii Journal. 2003; 11(25): 1390-4. [in Russian].
22. Bannister L.C., Crewther S.G., Gavrilesco M., Carey L.M. Improvement in touch sensation after stroke is associated with resting functional connectivity changes. Frontiers in Neurology. 2015; 6: 165: doi:10.3389/fneur.2015.00165.
23. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(12-2): 35-41.
Ekusheva E.V., Damulin I.V. Rehabilitation after stroke: the role of neuroplasticity and sensorimotor integration. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakova. 2013; 113(12-2): 35-41. [in Russian].
24. Johansson B.B. Brain plasticity in health and disease. Keio J. Med. 2004; 53 (4): 231-246.
25. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. Nature Rev. Neurosci. 2009; 10: 861-872.
26. Черникова Л.А. Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007; 2 (1): 4-11
Chernikova L.A. Brain plasticity and modern rehabilitation technologies. Annals of Clinical and Experimental Neurology..2007; 2 (1): 4-11. [in Russian].
27. Popovich D.B., Popovich M.B., Sinkjaer T. Neurorehabilitation of upper extremities in humans with sensory-motor impairment. Neuromodulation. 2002; 5 (1): 54-67.
28. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004; 104(3): 73-9.

- Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plasticity of nervous system. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakova*. 2004; 104(3): 73–9. [in Russian].
29. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Вознесенская Т.Г. Пластичность мозга и нервно-психические расстройства. Когнитивные нарушения при старении: мат. науч.–практ. конф. с международ. участием. Киев. 2007; 79–80.
- Yahno N.N., Damulin I.V., Voznesenskaya T.G. Brain plasticity and neuropsychiatric disorders. *Cognitive impairment during aging: math. nauch.–pract. conf. with international. participation*. Kiev. 2007; 79–80. [in Russian].
30. Шахпаронова Н.В. Постинсультные нарушения высших функций: феноменология, прогноз, реабилитация: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: М., 2011; 48 с.
- Shakhparonova N.V. Post-stroke disorders of higher functions: phenomenology, prognosis, rehabilitation: abstract of the dissertation of the doctor of medical sciences: M. 2011; 48 p. [in Russian].
31. Hebb D. *The Organization of Behaviour*. New York: Wiley. 1949; 34–46.
32. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 4: 78–85.
- Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Neuroplasticity: pathophysiological aspects and possibilities of therapeutic modulation. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a.. S.S. Korsakova*. 2009; 4: 78–85. [in Russian].
33. Merzenich M. Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers and experience. *J Hand Ther*. 1993; 6: 89–104.
34. Bischoff-Grethe A., Goedert K., Willingham D. Neural substrates of responsebased sequence learning using fMRI. *J Neurosci*. 1994; 14: 3775–3790.
35. Nudo R.J., Wise B. et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*. 1996; 272: 1791–1794
36. Sanes J., Donoghue J. Plasticity and primary motory cortex. *Ann Rev Neurosci*. 1998; 21: 141–186.
37. Костенко Е.В. Нейропластичность — основа современной концепции нейрореабилитации. *Медицинский алфавит*. 2016; 14(2): 5–11.
- Kostenko Ye.V. Neuroplasticity — the basis of the modern concept of neurorehabilitation. *Medical alphabet*. 2016; 14(2): 5–11. [in Russian].
38. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: НИИ Биомедицинской химии РАМН. 2014; 86 с.
- Gomazkov O.A. Neurogenesis as an adaptive function of the brain. М.: Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 86 p. [in Russian].
39. Johansson B.V. Brain plasticity in health and disease. *Keio J. Med*. 2004; 53 (4): 231–246.
40. Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eur. Medicophys*. 2007; 43: 241–254.
41. Weiller C., Rijntjes M. Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Experimental brain research. Experimentally Hirnforschung. Experimentation cerebrale*. 1999 Sep; 128 (1–2): 134–138.
42. Liepert J., Graef S., Uhde I. et al. Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *ActaNeuroScand*. 2000; 101: 321–326.
43. Сидякина И.В., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В. Механизмы нейропластичности и реабилитация в острейшем периоде инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(1): 52–56.
- Sidyakina I.V., Shapovalenko T.V., Lyadov K.V. Mechanisms of neuroplasticity and rehabilitation in the acute period of stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 7(1): 52–56. [in Russian].
44. Поздняков С.О., Шкробко А.Н., Некоркина О.А. Физиологические аспекты физической реабилитации в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта у пациентов с наличием двигательного дефицита. *Ярославский педагогический вестник*. 2013; 3(4): 217–225.
- Pozdnyakov S.O., Shkrebko A.N., Nekorkina O.A. Physiological aspects of physical rehabilitation in the early recovery period of ischemic stroke in patients with motor deficit. *Yaroslavl Pedagogical Gazette*. 2013; 3(4): 217–225. [in Russian].
45. Jakubs K. et al. Inflammation regulates functional integration of neurons born in adult brain. *J Neurosci*. 2008; 19; 28(47): 12477–88
46. Taupin P. Nootropic agents stimulate neurogenesis. *Expert OpinTher Pat*. 2009; 19(5):727–30.
47. Medvedeva E.V., Dmitrieva V.G., Stavchansky V.V. et al. *Int J Pept Res Ther*. 2016; 22: 197.
48. Kovalenko O. et al. The Phenomenon of Neuroplasticity and Neurophysiological aspects of Acupuncture in Clinical Practice. *ICMART-iSAMS World Congress on Medical Acupuncture 2018*; 235.
49. YihuiShi, Renfu Quan, Changming Li. et al. The study of traditional Chinese medical elongated-needle therapy promoting neurological recovery mechanism after spinal cord injury in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016; 187: 28–41.
50. Spinal QianqianFan, Omer Cavus, LizeXiong, Yun Xia et al. *Cord Injury: How Could Acupuncture Help?* *J. Acupunct Meridian Stud*2018; 11(4): 124–132.
51. Xuke Han, Huangan Wu, Ping Yin et al. Electroacupuncture restores hippocampal synaptic plasticity via modulation of 5-HT receptors in a rat model of depression. *Brain Research Bulletin*. 2018; 139: 256–262.
52. Lin Li, Xiang Fan, Xi-Ting Zhang, Shao-QianYue. The effects of Chinese medicines on cAMP/PKA signaling in central nervous system dysfunction. *Brain Research Bulletin*. 2017; 132: 109–117.
53. Ting Zhang, Xuangao Wu, Shihua Cao et al. Efficacy of the Oriental herbal medicine, Jie Yu Dan, for alleviating poststroke aphasia: A Systematic eview and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018; 24: 35–48.
54. Lu Xiaolin, Hau Jishun, Sun Zhongren et al. Treatment of cerebral palsy with Chinese scalp acupuncture. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion (WJAM)*. 2017; 27(2): 62–73.
55. Якупов Р.А. и соавт. Метод краниопунктуры: учеб. пособ. для врачей. Казань. 2009; 26 с.
- Yakupov R.A. et al. *Method of craniopuncture. A manual for doctors*. Kazan. 2009; 26 p. [in Russian].
56. Zorowitz R., Brainin M. *Advances in brain recovery and rehabilitation 2010*. *Stroke*. 2011; 42 (2): 294–297.

A

Статья получена/Article received 20.03.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
23.03.2019 г.

Н.В. Муха*, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Д.Н. Зайцев

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
кафедра факультетской терапии, Чита, Россия

СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СТАДИЮ ДЕКОМПЕНСАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

N.V. Mukha*, A.V. Govorin, E.B. Perevalova, D.N. Zajtsev

Chita State Medical Academy, Department of Internal Medicine, intermediate course, Chita, Russia

FATTY ACID COMPOSITION OF SERUM LIPIDS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 1 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE DIABETIC KETOACIDOSIS SEVERITY

Резюме

Введение. При диабетическом кетоацидозе развиваются существенные метаболические нарушения во всех органах и тканях, в том числе и миокарде. Основным энергетическим субстратом в миокарде являются жирные кислоты. **Целью исследования** явилось изучение фракционного состава липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложнённым диабетическим кетоацидозом в зависимости от степени тяжести кетоацидоза. **Материалы и методы.** Определение жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови проведено в следующих группах обследованных: 68 больных сахарным диабетом 1 типа в стадии компенсации (1 группа), 54 пациента с сахарным диабетом 1 типа, осложнённым кетоацидозом легкой степени (2 группа); 42 пациента с сахарным диабетом, осложненным кетоацидозом умеренной и тяжелой степени (3 группа). Экстракцию липидов из сыворотки крови проводили по методу, разработанному J. Folh и соавт. (1957), после чего осуществляли метилирование жирных кислот по методу, предложенному К.М. Сняк и соавт., с последующим анализом на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия). **Результаты.** У всех больных с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с группой здоровых лиц выявлено повышение показателя суммарного содержания насыщенных жирных кислот, снижение величины суммарной концентрации ненасыщенных жирных кислот, а также увеличение коэффициента насыщенные жирные кислоты/ненасыщенные жирные кислоты. При этом выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами. Максимально выраженные изменения выявлены в группе больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом умеренной и тяжелой степени. **Выводы.** Данные изменения развиваются как часть общих системных нарушений метаболического обмена у данной когорты пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, жирные кислоты

Для цитирования: Муха Н.В., Говорин А.В., Перевалова Е.Б. и др. СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СТАДИЮ ДЕКОМПЕНСАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 182-187. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-182-187

Abstract

Summary. In diabetic ketoacidosis, significant metabolic disorders develop in all organs and tissues, including the myocardium. The main energy substrate in the myocardium are fatty acids. **The objective** was to study the fractional composition of serum lipids in patients with T1DM, complicated by diabetic ketoacidosis, depending on the severity ketoacidosis. **Materials and methods.** Determination of fatty acid spectrum of serum lipids was carried out in the following groups of patients: 68 patients with compensated type 1 diabetes mellitus (group 1), 54 patients with type 1 diabetes complicated by mild ketoacidosis (group 2); and 42 patients with diabetes mellitus complicated by moderate and severe ketoacidosis (3 group).

*Контакты/Contacts. E-mail: mushanatasha@inbox.ru

Extraction of lipids from serum was performed according to the method developed by J. Folh et al. (1957), after which methylation of fatty acids was carried out according to the method proposed by K.M. Sinyak et al., with subsequent analysis using the Crystal-2000M gas chromatograph (Russia). **Results.** All patients with type 1 diabetes mellitus compared with a group of healthy individuals showed an increase in the total content of saturated fatty acids, a decrease in the total concentration of unsaturated fatty acids, as well as an increasing in the ratio of saturated / unsaturated fatty acids. At the same time, a significant difference between the studied groups was revealed. The most pronounced changes were found in the group of patients with type 1 diabetes mellitus complicated by moderate to severe ketoacidosis. **Conclusions.** These changes develop as part of a general systemic metabolic disorder in a given cohort of patients.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, fatty acids

For citation: Mukha N. V., Govorin A. V., Perevalova E. B. et al. FATTY ACID COMPOSITION OF SERUM LIPIDS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 1 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE DIABETIC KETOACIDOSIS SEVERITY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 182-187. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-182-187

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-182-187

ДКА — диабетический кетоацидоз, ЖК — жирные кислоты, СД — сахарный диабет, СД-1 — сахарный диабет 1 типа, НЖК — насыщенные жирные кислоты, ННЖК — ненасыщенные жирные кислоты

В течение последних лет отмечается тенденция к снижению смертности из-за «истинных диабетических» причин, таких как кетоацидотической и гипогликемической комы [2, 3]. Согласно представленных в регистре сахарного диабета (СД) данных, по состоянию на 2017 г., этот показатель снизился до 4,5% [2, 3]. Но среди других причин смерти пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД-1), ведущие позиции продолжает занимать сердечно-сосудистая патология (39,8%). Это число составляют следующие заболевания: инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и острые сердечно-сосудистые события, такие как нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок [2, 3].

При диабетическом кетоацидозе (ДКА) в разных тканях и органах наблюдаются нарушения метаболизма. Не исключением является и миокард [4-6]. Безусловно, основным субстратом энергии в кардиомиоцитах являются жирные кислоты [4, 5, 7]. По данным литературы, 60-70% энергетической потребности миокарда приходится именно на них [4, 5, 7]. В медицинской литературе довольно полно освещены изменения, происходящие в пуле сывороточных липидов, при различных заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дистрофические и воспалительные заболевания миокарда, острое алкогольное поражение сердца и т.д. [1]. Но вопрос о том, как изменяется состав жирных кислот у больных с СД-1, осложненным ДКА в зависимости от тяжести ДКА, остается недостаточно изученным. Одним из предполагаемых механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных СД-1, осложненным ДКА может быть нарушение обмена и состава жирных кислот (ЖК).

Цель исследования: изучить фракционный состав липидов сыворотки крови у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости от степени тяжести последнего.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 164 пациента с СД-1. Нами выделены три группы. В 1-й группе было 68 больных СД-1 в стадии компенсации, во 2-й — 54 пациента с СД-1, осложненным ДКА легкой степени и в 3-й группе — 42 пациента с ДКА умеренной и тяжелой степени. Клинический диагноз СД-1 и степень тяжести ДКА в ходе динамического наблюдения верифицировали на основании диагностических критериев СД и других нарушений гликемии [2]. Средний возраст больных составил 29,2±8,7 лет. Больные 2 и 3-й групп поступали в стационар в состоянии декомпенсации заболевания. Контрольную группу составили 32 здоровых лица, без нарушений углеводного обмена и наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сопоставимых по полу и возрасту с больными, включенными в 1, 2 и 3-й группы. Кровь (венозная) для исследования у пациентов забирали в 1-е сутки госпитализации в стационар. У пациентов 1-й группы компенсация углеводного обмена подтверждена показателями суточной гликемии, уровнем гликолизированного гемоглобина. По методу, разработанному J. Folh и соав. (1957), осуществляли экстракцию липидов из сыворотки крови. Далее проводили метелирование жирных кислот (ЖК) по методу, предложенному К.М. Синяк и соавт. (1976), с последующим анализом на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия). Для калибровки прибора использовали стандартные смеси метиловых эфиров ЖК фирмы «Sigma» (США). Обсчет проводили с помощью программно-аппаратного комплекса «Analyticator Windows», используя IBM Pentium IV 1800.

Определяли концентрации следующих высших ЖК: миристиновой (С14:0), пальмитиновой (С16:0), стеариновой (С18:0), пальмитолеиновой (С16:1), олеиновой (С18:1), линолевой (С18:2ω6), α-линоленовой (С18:3ω3), γ-линоленовой (С18:3ω6), дигомо-γ-линоленовой (С20:3ω6), арахидоновой (С20:4ω6).

Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ

«Statistica 6.0»). Полученные данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили]. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Как показывают наши наблюдения, при анализе концентраций ЖК в сыворотке крови у больных СД-1 в зависимости от тяжести течения ДКА, существуют сдвиги в жирно-кислотном статусе, представленные в таблице.

Обращают на себя внимание изменение следующих параметров: показателя суммарной концентрации ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), повышение величины суммарного содержания насыщенных жирных кислот (НЖК), увеличение коэффициента НЖК/ННЖК у всех больных с СД-1 по сравнению с группой здоровых лиц. При этом выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами. Так, суммарное содержание НЖК в группе пациентов с СД-1, осложненным легким ДКА, увеличивалось на 12,9% по сравнению с таковым показателем у больных СД-1, без ДКА ($p=0,003$). Аналогичный показатель в группе пациентов с СД-1, осложненным умеренным ДКА увеличивался на 19,8% по сравнению с таковым параметром у больных СД-1 без ДКА и на 6% по сравнению с пациентами СД-1, осложненным легким ДКА ($p < 0,004$).

Анализируя содержание отдельных НЖК, можно заметить, что статистически значимо по сравнению с пациентами СД-1 без ДКА, изменялась лишь концентрация пальмитиновой (С16:0) и стеариновой кислот (С18:0) в группе больных СД-1, осложненным легким ДКА. Данные показатели увеличивались на 6,6% ($p=0,008$) и на 26,1% ($p < 0,004$) соответственно аналогичным значениям 1 группы. Необходимо отметить, что по концентрации стеариновой кислоты не выявлено статически значимой разницы между группой пациентов с СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Наиболее выраженные сдвиги по всем исследуемым НЖК определялись в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Так содержание миристиновой кислоты (С14:0) было на 87,8% выше, чем в группе у пациентов с СД-1 без ДКА и на 91,1% аналогичного параметра больных с СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p < 0,001$). Что касается пальмитиновой (С16:0) и стеариновой кислот (С18:0), то их концентрация в 3 группе была значительно выше исследуемых показателей 1-й и 2-й групп. Для пальмитиновой кислоты (С16:0): на 13,2% и 6,3% выше соответственно таковых значений группы пациентов с СД-1 без ДКА ($p < 0,004$) и больных СД-1, осложненным легким ДКА ($p=0,008$). Для стеариновой

кислоты (С18:0): на 35% и 7% соответственно выше указанным исследуемым группам ($p < 0,004$; $p=0,003$ для параметров 2 и 3 групп). У всех изучаемых групп показатель миристиновой кислоты (С14:0) был выше аналогичного параметра контрольной группы. Но по данному результату не было статистической разницы между пациентами СД-1 без ДКА и легким ДКА. Напротив, в группе больных умеренного и тяжелого ДКА концентрация миристиновой кислоты (С14:0) превышала таковое значение 1 и 2 групп на 87,8% и 91,1% соответственно, а разница с контрольной группой составила 163,4% ($p < 0,001$).

Общее содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у больных СД-1 без ДКА составило 94,8% от уровня, зарегистрированного в контроле, и было на 6,6% выше, чем у пациентов СД-1, осложненным легким ДКА и на 13,9% выше таковых показателей больных с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Анализ уровня отдельных ННЖК липидов сыворотки крови показал разнонаправленность происходящих изменений.

Необходимо отметить, что по концентрации пальмитолеиновой (С 16:1) и олеиновой (С 18:1) кислот между контрольной группой и больными с СД-1, без ДКА не выявлено статистически значимой разницы. Напротив, в 1-й группе уровни линолевой (С 18:2ω6), α-линоленовой (С 18:3ω3) и арахидоновой (С 20:4ω6) кислот были ниже на 17%, 11% и 17,9% соответственно по сравнению с здоровыми лицами ($p < 0,004$), а показатели γ-линоленовой (С 18:3ω6) и дигомо-γ-линоленовой (С 20:3ω6) выше на 120% и 29,3% соответственно.

Статистически значимо по сравнению с контрольной группой и пациентами СД-1, без ДКА, изменялись концентрации пальмитолеиновой (С 16:1), олеиновой (С 18:1), линолевой (С 18:2ω6), α-линоленовой (С 18:3ω3), дигомо-γ-линоленовой кислот (С 20:3ω6) в обеих группах СД-1, осложненным ДКА. Уровень пальмитолеиновой (С16:1) кислоты снизился на 12,8% и 14% соответственно в группе пациентов СД-1, осложненного легким ДКА и на 20,6% и 21,7% соответственно у больных с СД-1 с ДКА умеренной и тяжелой степени ($p < 0,004$). Концентрация олеиновой кислоты (С18:1) в липидах сыворотки крови исследуемых 2 и 3 групп был ниже таковых показателей пациентов с СД-1 без ДКА на 9% и 17,1% соответственно ($p < 0,001$). Процент снижения для α-линолеата (С 18:3ω3) составил 19% и 24,8% соответственно для больных с СД-1, осложненного легким ДКА ($p=0,024$) и ДКА умеренной и тяжелой степени ($p=0,007$). Максимально выраженные изменения выявлены в пуле ННЖК, относительно концентрации γ-линоленовой (С18:3ω6) и дигомо-γ-линоленовой кислоты (С20:3ω6). Их концентрация в группах больных с СД-1, осложненного легким ДКА и умеренно-тяжелым ДКА, напротив, возрастала. Так, полученный результат для γ-линоленовой кислоты (С18:3ω6) был на 39,8%

Таблица 1. Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у больных СД-1, осложненным ДКА
(Me (25-й; 75-й))

Table 1. Fatty acid composition of serum lipids in patients with type 1 diabetes complicated by diabetic ketoacidosis
(Me (25th; 75th))

Параметр/ Parameter	Контроль (здоровые)/ Control (healthy) (n=31)	Сахарный диабет 1 типа/ Type 1 diabetes mellitus		
		Без ДКА/ No DKA (n=68)	Легкий ДКА/ Mild DKA (n=54)	Умеренный и тяжелый ДКА/ Moderate and severe DKA (n=42)
C14:0,%	0,92 (0,67;1,19)	1,15 (1,04;1,92) $\rho < 0,001$	1,13 (1,09; 1,46) $\rho < 0,001$	2,16 (2,15; 2,36) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,001$
C16:0,%	24,37 (21,69; 27,29)	28,96 (25,97; 30,09) $\rho < 0,001$	30,86 (26,37; 32,68) $\rho < 0,001$ $\rho_1 = 0,008$	32,8 (29,94; 35,68) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,001$
C18:0,%	7,17 (5,66; 8,37)	6,88 (6,12; 8,26)	8,68 (7,52; 9,24) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$	9,29 (8,55; 9,55) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 = 0,003$
C16:1,%	3,19 (2,89; 4,82)	3,23 (2,51; 4,64)	2,78 (2,58; 3,48) $\rho < 0,001$ $\rho_1 = 0,017$	2,53 (2,31; 2,78) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,001$
C18:1,%	23,66 (20,62; 25,2)	23,85 (21,95; 25,37)	21,71 (20,31; 24,54) $\rho_1 < 0,001$	19,77 (18,92; 21,4) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,001$
C18:3 ω 3,%	1,72 (1,35; 2,91)	1,53 (1,1; 1,71) $\rho < 0,001$	1,24 (0,74; 1,6) $\rho = 0,004$ $\rho_1 = 0,024$	1,15 (0,8; 1,29) $\rho < 0,001$ $\rho_1 = 0,007$
C18:2 ω 6,%	31,74 (26,95; 34,32)	26,33 (24,45; 30,59) $\rho < 0,001$	26,22 (24,54; 28,59) $\rho < 0,001$	24,21 (23,59; 25,38) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,001$
C18:3 ω 6,%	0,45 (0,33; 0,71)	0,95 (0,50; 1,53) $\rho < 0,001$	1,32 (0,76; 1,42) $\rho < 0,001$	2,07 (1,82; 2,36) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,001$
C20:3 ω 6,%	0,92 (0,78; 1,09)	1,19 (0,96; 1,65) $\rho < 0,001$	1,63 (1,22; 1,76) $\rho < 0,001$ $\rho_1 = 0,007$	1,99 (1,39; 2,1) $\rho < 0,001$ $\rho_1 = 0,003$ $\rho_2 < 0,001$
C20:4 ω 6,%	4,17 (3,77; 7,28)	3,42 (2,69; 5,41) $\rho < 0,001$	3,58 (2,9; 5,15) $\rho = 0,001$	2,88 (2,57; 3,22) $\rho < 0,001$ $\rho_1 < 0,001$ $\rho_2 < 0,001$

Таблица 1. (Окончание)
Table 1. (The end)

Параметр/ Parameter	Контроль (здоровые)/ Control (healthy) (n=34)	Сахарный диабет 1 типа/ Type 1 diabetes mellitus		
		Без ДКА/ No DKA (n=68)	Легкий ДКА/ Mild DKA (n=54)	Умеренный и тяжелый ДКА/ Moderate and severe DKA (n=42)
Σ полиеновых/ polyene	39,77 (37,02; 45,55)	34,5 (32,0; 39,75) $p < 0,001$	33,67 (31,24; 37,04) $p < 0,001$	32,1 (30,84; 33,94) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,01$
Σ моноеновых/ monoenic	27,51 (23,6; 29,03)	23,36 (25,78; 31,22) $p < 0,001$	24,67 (23,03; 27,5) $p < 0,001$	22,31 (21,5; 23,58) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Σ ННЖК/ unsaturated fatty acids	66,9 (65,9; 69,24)	63,47 (61,84; 65,08) $p < 0,001$	59,93 (56,6; 62,6) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	54,62 (53,68; 55,65) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Σ НЖК/ saturated fatty acids	33,08 (30,76; 34,4)	36,64 (33,8; 37,7) $p < 0,001$	41,4 (35,56; 43,66) $p < 0,001$ $p_1 = 0,003$	43,9 (42,35; 47,34) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Σ ω6 кислот/ acid	38,45 (35,8; 43,59)	33,1 (30,47; 37,23) $p < 0,001$	32,33 (30,74; 35,95) $p < 0,001$	31,23 (29,96; 32,44) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Σ ω3 кислот/ acid	1,72 (1,35; 2,94)	1,53 (1,14; 1,71) $p < 0,001$	1,24 (0,74; 1,6) $p = 0,004$ $p_1 = 0,024$	1,11 (0,8; 1,29) $p < 0,001$ $p_1 = 0,007$ $p_2 < 0,001$
НЖК/ННЖК, ед./ Saturated fatty acids/ unsaturated fatty acids	0,49 (0,44; 0,52)	0,57 (0,53; 0,64) $p < 0,001$	0,7 (0,58; 0,76) $p < 0,001$ $p_1 = 0,005$	0,81 (0,75; 0,87) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Поли/моно, ед./ Polyene/ monoenic, un.	1,32 (1,04; 1,54)	1,32 (1,04; 1,54) $p = 0,016$	1,37 (1,37; 1,54) $p = 0,001$	1,42 (1,37; 1,58) $p < 0,001$ $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,034$
ω3/ω6, ед./un.	0,04 (0,03; 0,06)	0,05 (0,03; 0,05)	0,05 (0,03; 0,05) $p = 0,006$ $p_1 = 0,037$	0,05 (0,03; 0,04) $p = 0,006$ $p_1 = 0,006$
НЖК/поли, ед./ saturated fatty acids/ polyene, un.	0,81 (0,72; 0,94)	1,06 (0,94; 1,16) $p < 0,001$	1,13 (1,03; 1,27) $p < 0,001$ $p_1 = 0,003$	1,11 (1,26; 1,48) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примечание: n — число обследованных; p — уровень значимости различий по сравнению с контролем; p_1 — уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой без кетоза; p_2 — уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой кетоацидоза
Note: n — number examined; p — level of significance of differences compared to control; p_1 — level of significance of differences compared with the group without ketoacidosis; p_2 — level of significance of differences compared with the group of mild ketoacidosis

и 117,8% выше аналогичного показателя пациентов СД-1 без ДКА и на 206,9% и 381,3% соответственно с таковыми показателями здоровых лиц ($p < 0,001$). Исследования уровня дигомо- γ -линоленовой кислоты (С 20:3 ω 6) в этих же группах показали разницу в 36,9% и 67,2% соответственно по сравнению с пациентами 1-й группы, и 77,1% и 116,3% соответственно с таковыми показателями здоровых лиц.

По концентрации моноеновых кислот больные с СД-1 без ДКА статистически не отличались от второй группы, и данный показатель был ниже на 15,1% и 10,3% соответственно по сравнению с здоровыми лицами. Уровень полиеновых кислот был также снижен у пациентов в вышеперечисленных исследуемых группах и составил в среднем 86,7% и 88,3% от аналогичного показателя у здоровых лиц ($p < 0,001$). Сдвиги по моноеновым и полиеновым кислотам определялись и в группе пациентов СД-1, осложненного ДКА умеренной и тяжелой степени. Процент снижения для моноеновых кислот составил 9,6%, 4,5% и 18,9% соответственно по сравнению с больными с СД-1, осложненного легким ДКА, СД-1 без ДКА и здоровыми лицами ($p < 0,001$). Процент снижения для полиеновых кислот в 3 группе составил 4,6%, 6,9% и 19,2% соответственно по сравнению с вышеперечисленными группами.

Коэффициент, характеризующий соотношение полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в липидах крови, повышался во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Но наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с СД-1, осложненным умеренным и тяжелым ДКА. Так, данный показатель у больных 3 группы был выше на 3,6% и 7,5% соответственно по сравнению с пациентами СД-1 с легким ДКА и больными СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Обращает на себя внимание тот факт, что не было выявлено статически значимой разницы по данному параметру между группами пациентов с СД-1, осложненным легким ДКА и без ДКА.

При этом отмечается статистически значимое увеличение соотношения НЖК/ННЖК за счет преимущественного повышения миристиновой (С14:0) и в меньшей степени стеариновой (С18:0) кислот и снижения γ -линоленовой (С18:3 ω 6) и дигомо- γ -линоленовой кислоты (С 20:3 ω 6).

Коэффициент, рассчитываемый как соотношение ω -3 к ω -6 полиненасыщенным жирным кислотам в липидах крови, был статистически значимо снижен у больных СД-1, осложненным ДКА независимо от степени тяжести ДКА по сравнению с пациентами СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Различий между исследуемым параметром внутри группы СД-1 с ДКА в зависимости от тяжести ДКА не выявлено. Снижение коэффициента ω 3/ ω 6 зарегистрировано за счет существенного снижения концентрации ω -3 жирных кислот и относительного возрастания доли γ -линоленовой (С18:3 ω 6) и дигомо- γ -линоленовой кислоты (С20:3 ω 6) ЖК.

Выводы

Таким образом, проведенные нами исследования указывают на значимые сдвиги в фракционном составе жирно-кислотного спектра крови у больных с СД-1, осложненным ДКА. В основе выявленных нарушений находится дисбаланс в системе ЖК, реализующийся снижением пула ННЖК и увеличением пула НЖК. Данные изменения развиваются как часть общих системных нарушений метаболического обмена у исследуемой когорты пациентов.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск: «Наука». 2010; 231 с.
Govorin A.V. Non-coronary myocardial damage. Novosibirsk: «Science». 2010; 231 p. [in Russian].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144-159.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. The prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the federal diabetes mellitus registry, status 2017. Diabetes mellitus. 2018; 21 (3): 144-159. [in Russian].
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104-112.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes. 2016; 19 (2): 104-112. [in Russian].
4. Коткина Т.И., Титов В.Н., Пархимович Р.М. Иные представления о β -окислении жирных кислот в пероксисомах, митохондриях и кетоновые тела. Диабетическая, ацидотическая кома как острый дефицит ацетил-КоА и АТФ. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 3: 14-23.
Kotkina, T.I., Titov, V.N., Parkhimovich R.M. Other ideas on the β -oxidation of fatty acids in peroxisomes, mitochondria and ketone bodies. Diabetic, acidotic coma as an acute deficiency of acetyl CoA and ATP. Clinical laboratory diagnosis. 2014; 3: 14-23. [in Russian].
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 1072 с.
Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology: national leadership. M.: GEOTAR-Media. 2008; 1072 p. [in Russian].
6. Энерт А.В., Кравец Е.Б., Иванов С.Н. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2009; 2(4): 77-84.
Enert A.V., Kravets E.B., Ivanov S.N. Cardiovascular disorders in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents (literature review). Siberian Medical Journal. 2009; 2 (4): 77-84. [in Russian].
7. Horrabin D., Mancy M., Hyang Y. Effect of essential fatty acids on prostaglandin biosynthesis. Biomed. Biohim. Acta. 1984; 72(8/9): 114 — 120.

Ⓐ

Статья получена/Article received 16.01.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
09.04.2019 г.

**Г.Р. Бикбавова*¹, М.А. Ливзан², В.И. Совалкин¹,
Д.В. Турчанинов³, О.Е. Лопатина¹, Т.В. Третьякова⁴,
А.П. Ахрамович⁴, Т.С. Гордиенко⁵**

¹ — ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»,
кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, Омск, Россия

² — ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»,
кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, Омск, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»,
кафедра гигиены, питания человека, Омск, Россия

⁴ — БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск, Россия

⁵ — БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр», Омск, Россия

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОВРЕМЕННОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

**G.R. Bikbavova*¹, M.A. Livzan², V.I. Sovalkin¹, D.V. Turchaninov³,
O.E. Lopatina¹, T.V. Tretyakova⁴, A.P. Ahramovich⁴, T.S. Gordienko⁵**

¹ — Omsk State Medical University, General Medicine, Advanced Course, and Endocrinology Department, Omsk, Russia

² — Omsk State Medical University, General Medicine, Intermediate Course, and Occupational Diseases Department,
Omsk, Russia

³ — Omsk State Medical University, Hygiene and Human Nutrition Department, Omsk, Russia

⁴ — Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

⁵ — Omsk Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

MODERN LIFESTYLE AND ITS IMPACT ON THE ULCERATIVE COLITIS INCIDENCE

Резюме

Цель исследования. Оценить значимость суррогатных маркеров «гигиенической гипотезы», «теории старых друзей» и гипотезы «истощения биомов» в развитии язвенного колита у населения региона Западной Сибири. **Материалы и методы:** проведено активное анкетирование (интервью) 81 больного язвенным колитом и 39 здоровых респондентов. Исследованы основные суррогатные маркеры «гигиенической теории», гипотезы «старых друзей» и гипотезы «истощения биомов»: перенесенные глистные инвазии, домашние животные в детстве, применение антибиотиков, грудное вскармливание, размер семьи (количество братьев/сестер), посещение детских дошкольных учреждений, проживание в общежитии во время учебы, проживание в городе или селе, вид питьевого водоснабжения и какую воду респонденты используют для питья; в рамках теории «истощения биомов» помимо перечисленных выше маркеров, проводилось исследование частоты употребления сахара. Потребление простых углеводов рассчитывалось, исходя из количества выпиваемых в неделю чашек чая и/или кофе и числа чайных ложек или кубиков сахара, которое опрошенный кладет в одну чашку. **Результаты.** Из исследуемых косвенных маркеров «гигиенической гипотезы» и теории «старых друзей» оказывают влияния на риск возникновения язвенного колита у населения Омского региона лишь один — посещение детских дошкольных учреждений ($ZI=4,59$, $p < 0,05$). Из исследуемых косвенных признаков гипотезы «истощения биомов» статистически значимые отличия выявлены по количеству употребляемых простых углеводов: больные язвенным колитом употребляли в период до появления первых признаков заболевания большее количество сахара с чаем и/или кофе по сравнению со здоровыми респондентами ($U=1214,0$; $Z=2,0$; $p=0,04$). **Заключение.** В нашем исследовании продемонстрирована статистическая значимость таких факторов, как редкое посещение детских дошкольных учреждений и употребление большого количества сахара больными язвенным колитом в период до возникновения первых симптомов заболевания по сравнению со здоровыми респондентами.

Ключевые слова: язвенный колит, «гигиеническая гипотеза», теория «истощения биомов»

*Контакты/Contacts. E-mail: galiya1976@mail.ru

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И. и др. ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОВРЕМЕННОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 188-193. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193

Abstract

The aim of the study. To assess the significance of surrogate markers of the «hygienic hypothesis», the «old friends theory» and the hypothesis of «depletion of biomes» in the development of ulcerative colitis among the population of Western Siberia. **Materials and methods:** an active survey (interviewing) of 81 patients with ulcerative colitis and 39 healthy respondents was conducted. The main surrogate markers of the «hygienic theory», the hypotheses of «old friends» and «depletion of biomes» were studied: past infestations, pets in childhood, use of antibiotics, breastfeeding, family size (number of siblings), attendance at pre-school institutions, accommodation in a dormitory while studying, accommodation in a city or a village, type of drinking water supply and the type of water respondents use for drinking; in the framework of the «biome depletion» theory, in addition to the markers listed above, a sugar consumption rate was assessed. Consumption of simple carbohydrates was calculated based on the number of cups of tea and/or coffee drunk per week and the number of teaspoons or cubes of sugar that the respondent puts in one cup. **Results.** Among the indirect markers of the «hygiene hypothesis» and the theory of «old friends» examined, only one effect the risk of ulcerative colitis among the population of the Omsk region — visiting preschool institutions ($ZI = 4,59$, $p < 0,05$). Of the indirect signs of the «biome depletion» hypothesis examined, significant differences were found in the amount of simple carbohydrates consumed: patients with ulcerative colitis consumed more sugar with tea and/or coffee in the period before the first signs of the disease than healthy respondents ($U = 1214,0$; $Z = 2,0$; $p = 0,04$). **Conclusion.** In our study, the statistical significance of such factors as rare visits to kindergartens and the consumption of large amount of sugar by patients with ulcerative colitis in the period before the onset of the disease in comparison with healthy respondents was demonstrated.

Key words: *ulcerative colitis, «hygienic hypothesis», the hypothesis of «depletion of biomes»*

For citation: Bikbavova G.R., Livzan M.A., Sovalkin V.I. et al. MODERN LIFESTYLE AND ITS IMPACT ON THE ULCERATIVE COLITIS INCIDENCE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 188-193. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ЯК — язвенный колит

Введение

Основной теорией патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в настоящее время считается нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц под воздействием определенных факторов внешней среды. По мнению некоторых ученых [1], эпидемиологическая тенденция роста распространенности ВЗК связана с улучшением общих гигиенических условий современного общества. Одной из теорий, объясняющей рост заболеваемости аутоиммунной патологией и различными аллергическими реакциями, является «гигиеническая гипотеза», которая была сформулирована английским эпидемиологом Дэвидом Страчаном [2]. В рамках этой теории рассматривается влияние размера семьи в детском возрасте, посещение детских дошкольных учреждений и присутствие домашних животных в детстве, проживание в детстве с братьями и сестрами, что предполагает больший контакт с различными микроорганизмами [3]. Использование централизованного водоснабжения, фильтров для повседневных нужд, антибактериальных салфеток, мыла, средств для мытья посуды, напротив, приводит к снижению антигенного воздействия на организм в детстве, что может быть причиной чрезмерной иммунной реакции при контакте с микробами во взрослом возрасте. Быстрая ликвидация бактерий с помощью антибиотиков и современных средств гигиены с анти-

бактериальным действием не даёт возможности сформироваться собственному иммунитету против инфекций.

В 2003 году Graham Rook предложил гипотезу «старых друзей» [4], суть которой заключается в том, что не только бактериальные инфекции, но и глистные инвазии, перенесенные в детстве, играют важную роль в формировании иммунитета. Отличия от «гигиенической гипотезы» состоят в том, что для гармоничного развития механизмов иммунитета важны не всякие антигены окружающей среды, а микроорганизмы и паразиты («старые друзья»), обладающие низкой патогенностью. Российские и зарубежные исследователи считают [5] «гигиеническую теорию» и «теорию старых друзей» противоречивыми, и их подтверждение требует хорошо спланированных исследований. По мнению исследователей, особое влияние на риск развития аутоиммунных заболеваний оказывают первые годы жизни. Если в этот период ребенок проводит некоторое время в детском саду и вообще чаще встречается с инфекциями, то риск развития аутоиммунных заболеваний в старшем возрасте снижается [6, 7]. В исследовании Lopez-Serrano с соавторами [8] указывается на повышенный риск возникновения ВЗК у людей с высшим образованием и высоким социальным уровнем, что также подчеркивает потенциальную роль «гигиенической гипотезы» в их возникновении.

Частью «гипотезы старых друзей» является суждение о том, что паразитарные инвазии оказывают существенное влияние на формирование иммунной

системы, а последние десятилетия характеризуются снижением заболеваемости гельминтозами в экономически развитых странах. Иммуномодулирующие свойства продуктов метаболизма гельминтов исследуются в лечении аутоиммунных заболеваний, включая ВЗК, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и сахарный диабет 1 типа [9]. В 2005 году [10, 11] было продемонстрировано эффективное воздействие гельминтов в лечении ВЗК, резистентных к традиционной фармакологической терапии. Но последующее наблюдение не подтвердило положительного воздействия гельминтотерапии. Другие исследования доказывают, что взаимодействие гельминтов с организмом человека не является симбиозом, как это наблюдается с кишечной микробиотой. Гельминтозы требуют лечения [12], поскольку имеют неблагоприятные клинические последствия.

И, наконец, гипотеза «истощения биомов» объясняет рост заболеваемости ВЗК с точки зрения потери видового разнообразия и изменения состава комменсального микробиома в организме человека [13]. Изменение разнообразия микробиоты происходит в результате отказа от грудного вскармливания в младенчестве, использования антибактериальных препаратов, генетической предрасположенности. Но наибольшее влияние на кишечный биоценоз оказывают диетические предпочтения («вестернизация») и изменение основных подходов к питанию (широкое использование полуфабрикатов, сахарозаменителей, консервантов, модификаторов вкуса и пр.), разнообразные технологии приготовления и консервирования пищи, современные способы очистки воды. Все перечисленные факторы вносят свой весомый вклад в увеличение распространенности аутоиммунной патологии, по мнению ряда исследователей [14-16].

Цель исследования

Оценить значимость суррогатных маркеров «гигиенической гипотезы», «теории старых друзей» и гипотезы «истощения биомов» в развитии ЯК у населения региона Западной Сибири.

Материалы и методы

С 2016 по 2018 года проведено ретроспективное исследование типа «случай-контроль». Исходные данные собраны в формате активного анкетирования (интервью). В исследование были включены все пациенты с ЯК, госпитализированные в гастроэнтерологическое отделение БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» за указанный период. Диагноз ЯК устанавливался на основании клинических проявлений, характерных эндоскопических и гистологических изменений толстой кишки, согласно клиническим рекомендациям Россий-

ской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК. Сравнение проводилось с контрольной группой, состоявшей из здорового окружения исследователей, сопоставимого по возрасту ($U=13,38$; $p=0,1760$) и по полу ($2I=2,72$; $p>0,05$) с группой больных ЯК. Все респонденты дали добровольное информированное согласие и включены в исследование.

Основную группу составил 81 пациент (мужчин — 42, женщин — 39) с диагнозом ЯК в возрасте от 18 до 79 лет. Медиана возраста больных на момент проведения опроса — 48 (32-60) лет. Медиана возраста на момент дебюта ЯК у всех пациентов — 40 (28-54) лет, у мужчин — 40,5 лет, у женщин — 32 года. Медиана времени с момента появления первых симптомов ЯК до установления диагноза — 6 (1-12) месяцев.

Контрольную группу составили 39 здоровых респондентов (мужчин — 14, женщин — 25) в возрасте от 22 лет до 81 года. Медиана возраста респондентов — 46,0 (26,0-52,0) лет. Из них у мужчин — $36,0 \pm 7,7\%$, у женщин — $64,0 \pm 7,7\%$.

Мы исследовали основные суррогатные маркеры «гигиенической теории», гипотезы «старых друзей» и гипотезы «истощения биомов»: перенесенные глистные инвазии, домашние животные в детстве, применение антибиотиков, грудное вскармливание, размер семьи (количество братьев/сестер), посещение детских дошкольных учреждений, проживание в общежитии во время учебы, проживание в городе или селе, вид питьевого водоснабжения и какую воду респонденты используют для питья. В рамках теории «истощения биомов», помимо перечисленных выше маркеров, проводилось исследование частоты употребления сахара. Потребление простых углеводов рассчитывалось, исходя из количества выпиваемых в неделю чашек чая и/или кофе и числа чайных ложек или кубиков сахара, которое опрошенный кладет в одну чашку. Было решено не включать в исследование вопросы об образовании и социальном положении, потому что они, по нашему мнению, не являются показателем лучшего гигиенического состояния.

Для систематизации и описания полученных данных применялись методы описательной статистики. Для описания групп по количественным признакам использовалась медиана и интерквартильный размах. Частота качественных признаков приведена в процентах с учетом стандартной ошибки показателя. Для сравнения групп по количественным признакам применён U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовали вычисление $2I$ — статистики (информационной статистики Кульбака), рассматриваемой как вариант непараметрического дисперсионного анализа. Значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Для анализа статистических данных применяли статистический пакет Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования не выявлено статистически значимых различий между больными ЯК и здоровыми респондентами по наличию глистных инвазий в анамнезе, домашних животных в детстве, приёму антибактериальных препаратов, грудному вскармливанию в детстве, месту жительства, виду питьевого водоснабжения, аллергии на продукты питания. В таблице 1 представлены результаты интервью.

Семьи родителей в двух группах респондентов были малодетными (M — 2,0 детей). В основной группе многодетных семей (от 3 до 7 детей) 48,1±5,6%, в группе контроля многодетных семей — 43,6±7,9%. Между группами статистически значимых различий нет (2I=1,77; $p > 0,05$).

Проведен анализ и сравнение частоты посещения детских дошкольных учреждений и проживания в общежитии у всех респондентов. Выяснено, что детские сады статистически значимо чаще посещали здоровые респонденты — 61,5±7,8% по сравнению с больными ЯК — 40,7±5,5% (2I=4,59, $p < 0,05$). Но нет статистически значимых различий между группами по проживанию в общежитии во время учебы (44,4±5,5% больных ЯК и 33,3±7,5% лиц из контрольной группы). Распределение участников исследования по посещению детских дошкольных учреждений и проживанию в общежитии во время учёбы представлено на диаграмме 1.

«Гигиеническая гипотеза» и теория «старых друзей» предполагает, что посещение детских садов благотворно влияет на гармоничное развитие иммунной системы человека. Детские бактериальные

Таблица 1. Результаты анкетирования больных ЯК по основным косвенным маркерам «гигиенической гипотезы»
Table 1. The results of the survey of ulcerative colitis patients on the main indirect markers of the «hygienic hypothesis»

Вопросы, коды вариантов ответов/ Questions, answer codes	Частота кода 1 в основной группе/ Code 1 frequency in the main group, %	m	Частота кода 1 в контрольной группе/ Code 1 frequency in the control group, %	m	2I — статистика/ 2I — statistics	ρ
Глистные инвазии в анамнезе (1 — да, 2 — нет, 3 — не знаю)/ Worm invasions in history (1 — yes, 2 — no, 3 — I do not know)	25,9	4,9	21,1	6,6	0,98	>0,05
Домашние животные в детстве (1 — да, 2 — нет)/ Pets in childhood (1 — yes, 2 — no)	92,6	2,9	92,3	4,3	0,00	>0,05
Приём антибактериальных препаратов (1 — да, 2 — нет, 3 — не знаю)/ Antibacterial drugs (1 — yes, 2 — no, 3 — I do not know)	25,9	4,9	30,8	7,4	0,96	>0,05
Грудное вскармливание в детстве (1 — да, 2 — нет, 3 — не знаю)/ Breastfeeding in childhood (1 — yes, 2 — no, 3 — I do not know)	82,7	4,2	89,7	4,9	3,06	>0,05
Место жительства (1 — город, 2 — село)/ Location (1 — city, 2 — village)	39,5	5,4	43,6	7,9	0,18	>0,05
Вид питьевого водоснабжения (1 — централизованное, 2 — нецентрализованное, 3 — и централизованное, и нецентрализованное, 4 — вода привозная)/ Type of drinking water supply (1 — centralized, 2 — non-centralized, 3 — centralized and non-centralized, 4 — imported water)	77,8	4,6	92,3	4,3	5,9	>0,05
Аллергия на продукты питания (1 — да, 2 — нет, 3 — не знаю)/ Food Allergies (1 — yes, 2 — no, 3 — I do not know)	43,6	3,8	45,8	5,9	1,44	>0,05

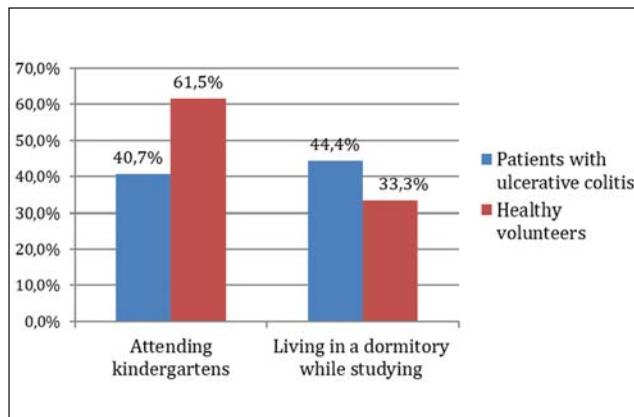
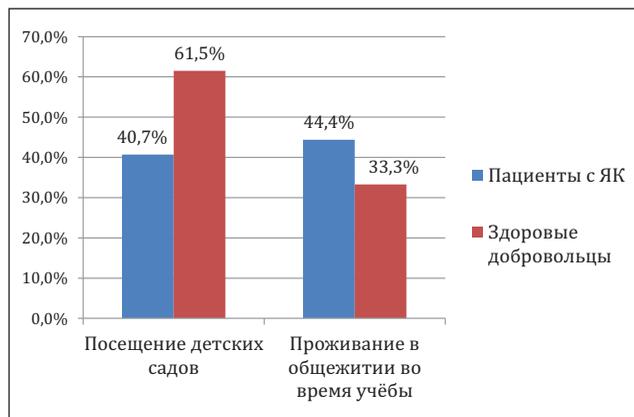


Рисунок 1. Посещение детских садов и проживание в общежитии во время учёбы

Figure 1. Attending kindergartens and living in a dormitory while studying

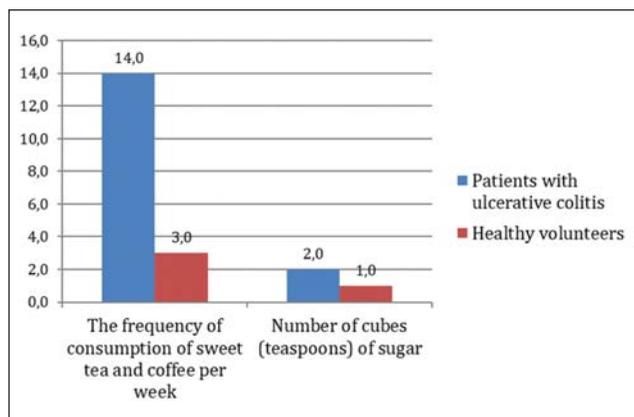
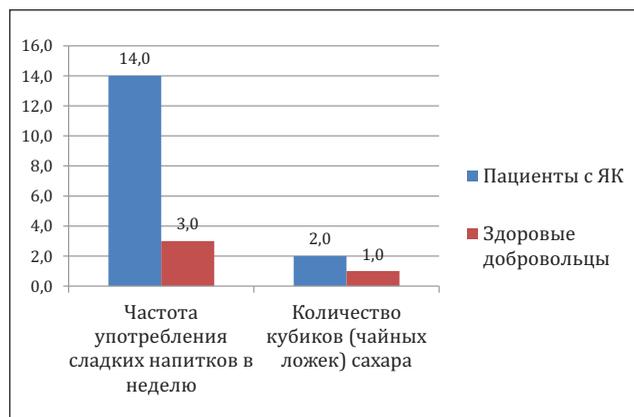


Рисунок 2. Особенности употребления сладкого чая и кофе

Figure 2. Features of the use of sweet tea and coffee

инфекции и глистные инвазии, обладающие низкой патогенностью, играют важную роль в формировании иммунитета.

Отсутствуют статистически значимые различия между группами по виду питьевого водоснабжения и типу использованной воды для питья. Мы анализировали такие параметры вида питьевого водоснабжения как централизованное, нецентрализованное, либо и централизованное, и нецентрализованное, либо вода привозная. При ответе на вопрос «Какую воду Вы используете для питья?», респонденты выбирали между следующими вариантами: кипяченую, не кипяченую, отстоявшуюся, бутилированную, отфильтрованную. Опрос показал, что $33,3 \pm 5,2\%$ респондентов в основной группе и $33,3 \pm 7,5\%$ в контрольной использовали для питья кипяченую воду. При этом $77,8 \pm 4,6\%$ пациентов с ЯК и $92,3 \pm 4,3\%$ здоровых опрошенных используют централизованное водоснабжение.

Особенности употребления сладкого чая и кофе в исследуемых группах представлены на диаграмме 2.

У больных ЯК имеется четкая тенденция к более частому употреблению этих напитков с сахаром (медиана — 14,0 (1,0-21,0) раз в неделю) по сравнению со здоровыми респондентами (медиана — 3,0

(0,8-14,0) раза в неделю). Однако статистически значимых различий между группами по частоте употребления чая и кофе с сахаром в течение недели ($p=0,06$) не выявлено. Кроме того, нами установлено, что больные ЯК статистически значимо ($p=0,04$) больше клали кубиков (чайных ложек) сахара в одну чашку чая и/или кофе (2,0 (1,0-3,0) чайные ложки; 1,0 (1,0-2,0) чайные ложки соответственно). Согласно теории «истощения биомов», кишечная микробиота претерпевает определенные специфические изменения, возникающие, не в последнюю очередь, под влиянием избыточного потребления пищи, богатой простыми углеводами.

Выводы

Из исследуемых косвенных маркеров «гигиенической гипотезы» и теории «старых друзей» оказывает влияние на риск возникновения ЯК у населения Омского региона лишь один — посещение детских дошкольных учреждений ($2I=4,59$), $p < 0,05$.

В гипотезе «истощения биомов» статистически значимые отличия выявлены по употреблению простых углеводов: больные ЯК употребляли в период

до появления первых признаков заболевания большее количество сахара с чаем и/или кофе по сравнению со здоровыми респондентами ($U=1214,0$; $Z=2,0$; $\rho=0,04$).

В нашем исследовании продемонстрирован вклад в возникновение ЯК таких факторов, как редкое посещение детских дошкольных учреждений и употребление большого количества моносахаридов больными ЯК в период до возникновения первых симптомов заболевания по сравнению со здоровыми респондентами.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Kiloski N., Bret L., Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 165–173.
2. Strachan D.P., Taylor E.M., Carpenter R.G. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child.* 1996; 74(5): 422-6.
3. Baron S., Turck D., Leplat C. et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population-based case control study. *Gut.* 2005; 54: 357–363.
4. Rook G.A. W. The hygiene hypothesis and the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2007; 101(11): 1072–1074.
5. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кащенко В.А. и др. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник СПбГУ.* 2015; 4: 48-72. Glavnov P.V., Lebedeva N.N., Kaschenko V.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease. The current state of the problem of etiology, early diagnosis and treatment (literature review). *Bulletin of St. Petersburg State University.* 2015; 4: 48-72. [In Russian]
6. Kondrashova A., Seiskari T., Ilonen J. et al. The «Hygiene hypothesis» and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS.* 2013; 121: 478–493.
7. Okada H., Kuhn C., Feillet H. et al. The «hygiene hypothesis» for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 160: 1–9.
8. López-Serrano P., Pérez-Calle J.L., Pérez-Fernández M.T. et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case–control study. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45:1464–1471.
9. Versini M., Jeandel P-Y., Tomer Bashi T. et al. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Medicine.* 2015; 13–81.
10. Summers R.W., Elliott D.E., Urban Jr.J. F. et al. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2005; 54: 87–90.
11. Elliott D.E., Summers R.W., Weinstock J.V. Helminths and the modulation of mucosal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21: 51–8.
12. Zhan B., Beaumier C.M., Briggs N. et al. Advancing a multivalent "Pan-anthelmintic" vaccine against soil-transmitted nematode infections. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13: 321–31.
13. Parker W. The hygiene hypothesis for allergic disease is a misnomer. *BMJ.* 2014; 49: 5267–5267.
14. Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486: 222-7.
15. Bilbo S.D., Wray G.A., Perkins S.E. et al. Reconstitution of the human biome as the most reasonable solution for epidemics of allergic and autoimmune diseases. *Med Hypotheses.* 2011; 77: 494-504.
16. Rook G.A. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012; 42: 5-15.

Ⓐ

Статья получена/Article received 12.02.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
03.04.2019 г.

Эпидемиология язвенного колита*

Согласно зарубежным данным, заболеваемость язвенным колитом составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек. Данные о распространенности язвенного колита в Российской Федерации ограничены. Распространенность язвенного колита выше в северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность язвенного колита в Азии ниже, однако, увеличивается. Европеиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60-70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

* — Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита, 2017 г.

Ю.А. Перова*, N. Ramos Vicente, L. Alandete German, J. Izquierdo Alabau,
G. Fernando Lascurain, J. Martinez Mendieta, D.M. Sánchez Escobedo

Больница «Obispo Polanco», Теруэль, Испания

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Yu.A. Perova*, N. Ramos Vicente, L. Alandete German, J. Izquierdo Alabau,
G. Fernando Lascurain, J. Martinez Mendieta, D.M. Sánchez Escobedo

Hospital Obispo Polanco, Teruel, Spain

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: DESCRIPTIVE STUDY

Резюме

Введение: лихорадка неизвестного происхождения является одним из самых трудных медицинских диагнозов, так как подразумевает сложнейший клинический алгоритм диагностики для установления его этиологического фактора. В настоящее время не существует стандартного подхода в диагностике данного клинического синдрома и очень часто невозможно установить его причину, что усложняет процесс постановки диагноза. **Цель исследования:** описать ведущие этиологические факторы, лежащие в основе классической лихорадки неизвестного происхождения в госпитальной среде и установить единый алгоритм диагностического поиска по данной патологии. **Материалы:** проведено описательное исследование серии случаев 85 стационарных пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение больницы «Obispo Polanco» с диагнозом лихорадки неизвестного происхождения в период с 2013 по 2018 гг. Проанализированы следующие критерии: возраст, пол, дополнительные исследования (микробиологический анализ крови и мочи, серологические исследования, биопсия — см. в разделе «Результаты и обсуждения»), полученные результаты, этиологический диагноз каждого пациента, лечение. **Результаты:** среди всех пациентов — у 23 (27 %) были выявлены инфекционные заболевания: из них у 14 пациентов (16 %) были диагностированы инфекции дыхательных путей, у 6 пациентов (7 %) инфекции мочевых путей, у 2 пациентов (2 %) были выявлены инфекционные процессы брюшной полости и у 1 пациента (1 %) в основе лихорадки неясного происхождения лежало кожное инфекционное заболевание. В случае 7 пациентов (8 %) были выявлены онкологические заболевания, среди которых в 3 случаях (3 %) были обнаружены злокачественные образования лёгких, у 3 пациентов (3 %) были диагностированы опухоли пищеварительного тракта и у 1 (1 %) пациента — неоплазия предстательной железы. В случае 4 пациентов (5 %) были диагностированы ревматологические заболевания как этиологический фактор лихорадки неясного происхождения. У 51 пациента (60 %) не удалось обнаружить причину данного синдрома. **Заключение:** в большинстве случаев причина лихорадки неизвестного происхождения остается неизвестной (60 % — в случае 51 пациента). Среди известных этиологий самая частая — это инфекционные бактериальные заболевания преимущественно дыхательных и мочевых путей (27 % — 23 пациента). Третье место занимают онкологические заболевания с преобладанием злокачественных легочных новообразований (8 % — 7 пациентов). Ревматологические заболевания занимают последнее место и в данном исследовании составили только 5 % (4 пациента).

Ключевые слова: лихорадка неизвестного происхождения, инфекционные заболевания, злокачественные опухоли, алгоритм диагностического поиска, лечение

Для цитирования: Ю.А. Перова*, N. Ramos Vicente, L. Alandete German и др. ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(3): 194-200. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-194-200

Abstract

Background: fever of unknown origin is one of the diagnoses more difficult in our area, because it involves monitoring of a complex algorithm of several procedures to establish its cause and consequently takes too long before any explanation. Therefore, the objective is to get to your diagnosis etiologic and to do a particular series of steps. **Objective:** to describe the most frequent causes of classical fever of unknown origin in the hospital setting and make a simplified diagnostic search algorithm for this pathology. **Methods:** a case-series study of 85 patients admitted to the Hospital Obispo Polanco with a diagnosis of fever of unknown origin conducted from 2013 to 2018 in the therapeutic services except for pediatrics and surgery units. The study variables included age, sex, complementary studies (variables from humoral, microbiological and biopsies), results obtained, diagnosis of each patient, treatment. **Results:** of all patients, 23 (27 %) had infections, of which 14 (16 %) of respiratory focus, 6 (7 %) of urinary focus, 2 (2 %) of abdominal focus and 1 (1 %) of the skin focus. Seven patients (8 %) had neoplasms, three of which (3 %) of respiratory origin, three of digestive tract (3 %) and one of prostatic origin (1 %). In four patients (5 %) were diagnosed of the rheumatic diseases. In 51 (60 %) patients not be could diagnose any cause of fever of unknown origin. **Conclusions:** the first cause of fever of unknown origin is diseases of unknown etiology with 60 % (51 cases) without being able to identify the clear focus. Among the known etiologies, the most private pathology is infectious bacterial diseases of the respiratory and urinary tracts (27 % — 23 patients). The third place is occupied by oncological diseases with a predominance of malignant pulmonary neoplasms (8 % — 7 patients). Rheumatological diseases occupy the last place and, in this study, accounted for only 5 % (4 patients).

*Контакты/Contacts. E-mail: yuliaperova@hotmail.com

Key words: fever of unknown origin, infectious diseases, malignant tumors, algorithm of diagnostic search, treatment

For citation: Yu.A. Perova*, N. Ramos Vicente, L. Alandete German et al. FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: DESCRIPTIVE STUDY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 194-200. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-194-200

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-194-200

ЛНП — лихорадка неясного происхождения

Введение

Лихорадка неизвестного происхождения (ЛНП) является очень трудной клинической задачей в практике многих медицинских специалистов, поэтому очень важно принимать во внимание ряд стандартизированных шагов, которые позволят поставить этиологический диагноз данной патологии. По этой причине необходимо создать хорошо структурированный алгоритм для того, чтобы максимально использовать время госпитализации пациента и выявить этиологический фактор в кратчайшие сроки.

В соответствии с критериями R.V. Petersdorf и P.V. Beeson (1961 г) ЛНП была описана как «неоднократное повышение температуры до 38,3°C в течение более 3 недель без установления какого-либо диагноза после одной недели госпитализации». В последующем появились новые критерии по Durack и Street (1991 г), и в настоящее время ЛНП определяется как «температура более 38,3°C, зарегистрированная несколько раз в течение более 3 недель, без установления диагноза после 3 дней госпитализации или после 3 амбулаторных посещений» [1, 2].

Данный клинический синдром подразделяется на четыре типа: классический, ЛНП у пациентов с нейтропенией, нозокомиальный тип и ЛНП, ассоциированная с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Существует огромное разнообразие этиологических причин, которые могут вызвать ЛНП, среди них выделяют четыре основные группы: злокачественные новообразования (болезнь Ходжкина, опухоли толстого кишечника, поджелудочной железы), инфекционные процессы (туберкулез, эндокардит, цитомегаловирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, интраабдоминальные абсцессы, остеомиелит), аутоиммунные и ревматические заболевания (височный артериит, ревматическая полимиалгия, системная красная волчанка, системные васкулиты) и прочие заболевания (тромбоэмболия лёгочной артерии, лекарственная лихорадка) [1-3].

Целью нашего исследования явилось описание наиболее частых причин ЛНП в стационарных условиях (классический тип ЛНП), взяв в качестве репрезентативной выборки случаи, диагностированные в больнице «Obispo Polanco» за предыдущие 5 лет (2013-2018 гг); и вследствие установить единый клинический алгоритм диагностики для оптимального использования дополнительных методов обследования.

Материалы и методы

Было проведено описательное исследование серии случаев с 85 стационарными пациентами с диагнозом ЛНП в больнице «Obispo Polanco», находящихся в отделениях терапевтического направления, за исключением отделения педиатрического профиля и отделения общей хирургии, в течение 5 лет, в период с марта 2013 г по август 2018 г.

Критерии включения: в исследование были включены пациенты в возрасте старше 18 лет мужского и женского пола, с повышением температуры тела более 38,3°C и выше, продолжительностью более трех недель и госпитализированных более одной недели без установления причины лихорадочного синдрома.

Критерии исключения: были исключены из исследования иммуносупрессивные пациенты (с нейтропенией — лейкоцитами менее 1000/мл или нейтрофилами менее 500/мкл; ВИЧ-инфекцией; гипогаммаглобулинемией с IgG менее 50 % от нормы (<7 г/л); находящиеся на лечение преднизолоном или его эквивалентом в течение более 2 недель) и пациенты с предварительно установленным диагнозом злокачественного новообразования.

Были рассмотрены клинические истории и документы о выписке каждого пациента с использованием следующих собранных данных: возраст, пол, показатели температуры подмышечной впадины, симптомы, сопровождающие лихорадочный синдром, проведенные дополнительные лабораторные и инструментальные методы диагностики, установленный диагноз и применяемое лечение в каждом случае.

Все данные были собраны в документе Excel для создания единой базы данных с определением процентного соотношения каждой патологии, которая могла бы вызвать классический тип лихорадки неизвестного происхождения.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, первым шагом специалистов после проведения тщательного физикального обследования было назначение дополнительных методов лабораторной диагностики. Общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ

крови, включающий С-реактивный белок и прокальцитонин, коагулограмма и общий анализ мочи.

Также на первом этапе обследования были проведены микробиологический анализ крови, мочи и кала, анализ на определение токсина *Clostridium difficile* в случае диарейного синдрома, серологическое исследование вируса иммунодефицита человека, антитела к вирусу гепатита В и С, серологические тесты на определение возбудителей атипичных пневмоний, бруцеллёза, токсоплазмоза, вируса Эпштейн-Барр, микоплазм, лихорадки Ку, хламидиоза, вируса *Varicella Zoster*, антигены пневмококковой инфекции и *Legionella* в моче; в исключительных случаях, в соответствии с клиническими подозрениями, был назначен микробиологический анализ носоглоточного аспирата и метод толстой капли.

Вторым этапом, после проведения предыдущих тестов, было расширение клинического обследования путем выполнения пробы Манту, рентгенографии грудной клетки, эхокардиограммы и ультразвукового исследования брюшной полости.

В случае отсутствия клинически значимого результата были проведены дополнительные инвазивные методы исследования: гастроскопия, колоноскопия, бронхоскопия с биопсией, а также компьютерная аксиальная томография систем и органов, с возможным вовлечением в патологический процесс ЛНП. После установления этиологического диагноза и выписки из стационара, каждый пациент проходил амбулаторное обследование с целью последующего контроля отсутствия лихорадки и побочных эффектов назначенного лечения при переходе от антибактериальных препаратов внутривенного введения при госпитализации на препараты орального приёма при выписке и в случае положительного контроля; пациентов наблюдают ежегодно на случай повторного появления симптомов. В случае пациентов с неустановленной причиной ЛНП, на последующих амбулаторных консультациях проводился контроль появления дополнительных новых симптомов, полной нормализации цифр в случае выписки с субфебрильной температурой тела, повторное физикальное обследование, эффективность эмпирического лечения и, при необходимости, его коррекция с целью обнаружения диагностических подсказок в поиске возможной этиологии.

Всего было изучено 85 пациентов, в возрасте старше 18 лет. Средний возраст всех пациентов, включенных в исследование, составил 73 года, с преобладанием мужского пола — 59 пациентов (69 %) и 26 пациентов (31 %) женского пола.

Первой выявленной этиологической причиной ЛНП были инфекционные заболевания в случае 23 пациентов (27 %), большинство из них бактериального

происхождения. В этой группе было выявлено четырнадцать пациентов с инфекциями дыхательных путей (16 %), среди которых пять были подтверждены с помощью дополнительных исследований на момент госпитализации и девять больных с клиническими симптомами инфекции дыхательных путей, но с отрицательными результатами лабораторных и инструментальных методов исследования на момент госпитализации, однако подтвержденные в последующем на амбулаторной консультации. В последнем случае данным пациентам был присвоен диагноз «Возможный инфекционный очаг дыхательных путей» с подозрением на данный тип инфекции из-за наличия клинических симптомов, но невозможностью его подтверждения из-за отрицательного результата дополнительных исследований.

В случае шести пациентов были обнаружены инфекции мочевых путей (7 %): у четырёх пациентов инфекционный очаг был подтвержден на момент госпитализации в стационарном отделении, в случае остальных двух пациентов были зафиксированы симптомы этого типа инфекции, но с отрицательным результатом дополнительных и лабораторных исследований, однако в последующем диагноз был подтвержден на амбулаторной консультации, поэтому им был присвоен диагноз «Возможный инфекционный очаг мочевыводящих путей» на момент выписки. Эти пациенты не вошли в группу «Неизвестные этиологии ЛНП», так как наше исследование направлено на выявление причин лихорадочного синдрома в стационарных условиях, на момент госпитализации больного, не принимая во внимание диагнозы, установленные в амбулаторных условиях.

В случае двух пациентов (2 %) были выявлены инфекционные очаги брюшной полости с диагнозом «инфекционный гастроэнтерит», подтвержденные на основе клинической картины в виде диарейного синдрома с патологическими примесями и положительного бактериологического исследования кала. Только в одном случае (1 %) было обнаружено инфекционное поражение кожного покрова у пациента с сахарным диабетом. Туберкулез легких был диагностирован у одного пациента (1 %) с помощью пробы Манту и методом полимеразной цепной реакции на *Mycobacterium tuberculosis* с положительным результатом. Наиболее частыми симптомами, представленными в этой группе, были ухудшение общего состояния, озноб, одышка и сухой кашель.

Второй причиной, лежащей в основе ЛНП, были злокачественные новообразования у 7 пациентов (8 %). Во всех случаях онкологические новообразования были диагностированы на поздней стадии. Были зарегистрированы следующие наиболее частые симптомы: астения, потеря веса, одышка, диарейный синдром с патологическими примесями, такими как кровь и слизь.

Третье место в группе этиологических факторов заняли ревматологические заболевания, такие как височный артериит, системная красная волчанка и ревматическая полимиалгия. Симптомы у большинства пациентов в этой этиологической группе: артромиалгия, общая ригидность, кожная сыпь, боль на уровне плечевого и тазового пояса.

У 51 пациента (61 %) было невозможно определить этиологическую патологию ЛНП даже после тщательного физикального обследования на предмет выявления морфологических элементов кожных высыпаний, поражения слизистой оболочки ротовой полости, увеличения лимфатических узлов, увеличения щитовидной железы, гепатомегалии и спленомегалии, сердечных шумов, патологии при ректальном мануальном обследовании.

При отсутствии патологических признаков при физикальном обследовании выполнялся полный алгоритм дополнительных лабораторных и инструментальных методов: (рисунок 1), общий анализ крови, СОЭ, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, протеинограмма, антитела АНА, анти-ДНК, АНЦА, ревматоидный фактор, микробиологический анализ крови и мочи, серологические обследования на наличие бруцеллёза, кори, токсоплазмоза, сифилиса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вируса простого герпеса и Varicella Zoster, вируса гепатита В, С и А, ВИЧ — инфекции, лихорадки Ку, антигенов Legionella и Neumococo в моче, проба Манту, электрокардиограмма, рентгенография грудной клетки, брюшной полости (в 100 % случаев), при отрицательном результате которых было проведено повторное физикальное обследование, ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерная томография (в случае 41 пациента), гастроскопия и колоноскопия, биопсия височной артерии (в случае 32 пациентов данной группы) — таблица 1, таблица 2, рисунок 2.

У пациентов этой группы описательного исследования наблюдалась длительность лихорадочного синдрома более 3 недель до госпитализации (максимальная длительность 2 месяца) и более трёх дней в течение их нахождения в стационаре (как важный критерий ЛНП для включения в данное исследование). В случае 41 пациента данной этиологической группы максимальная длительность лихорадочного синдрома составляла 4 недели, тогда как у 10 пациентов нормализация цифр температуры тела приходилась на конец первой недели — начало второй недели госпитализации.

Диагнозы, поставленные пациентам этой группы при выписке: «Лихорадка неясного происхождения» (28 пациентов из 51 — 54 % группы), «Лихорадочный синдром» (3 пациента — 6 %), «Лихорадка без видимого очага инфекции» (в случае 10 пациентов — 20 %) в том случае, если после проведения полного диагностического поиска и эмпирического лечения не удалось установить этиологическую

Таблица 1. Распределение этиологических причин ЛНП по отношению к общему количеству случаев

Table 1. Distribution of etiological causes of FUO in relation to the total number of cases

Этиологические причины/ Etiological causes	Количество случаев/ Number of cases	Процентное соотношение (%)/ Percentage
Инфекционные заболевания/ Infectious diseases	23	27
Злокачественные новообразования/ Malignant neoplasms	7	8
Ревматологические заболевания/ Rheumatological diseases	4	5
Неустановленные Причины/ Unknown reasons	51	60
Общее количество/ Total number of cases	85	100

Примечание/Note: ЛНП — лихорадка неясного генеза / FUO — fever of unknown origin

Таблица 2. Распределение этиологических факторов ЛНП по диагностическим группам

Table 2. The distribution of etiological factors of FUO by diagnostic groups

Диагностическая группа/ Diagnostic group	Количество случаев/ Number of cases
Инфекционные заболевания/Infectious diseases	23
- Внебольничная пневмония/Community-acquired pneumonia	2
- Бронхит/Bronchitis	2
- Фарингит/Pharyngitis	1
- Туберкулёз/Tuberculosis	1
- Подтвержденная инфекция мочевыводящих путей/Confirmed urinary tract infection	2
- Внутрибрюшная инфекция (инфекционный гастроэнтерит)/Intra-abdominal infection (gastroenteritis infectious)	9
- Возможный инфекционный очаг дыхательных путей/Possible infectious focus of the respiratory tract	4
- Возможный инфекционный очаг мочевыводящих путей/ Possible infectious focus of urinary tract	7
Злокачественные новообразования/ Malignant neoplasms	7
- Лёгочная аденокарцинома/Pulmonary adenocarcinoma	3
- Аденокарцинома толстого кишечника/Adenocarcinoma of the colon	1
- Аденокарцинома поджелудочной железы/Pancreatic adenocarcinoma	1
- Аденокарцинома предстательной железы/Adenocarcinoma of the prostate gland	4
Ревматологические заболевания/Rheumatological diseases	4
- Височный артериит/Temporal arteritis	1
- Системная красная волчанка/Systemic lupus erythematosus	1
- Ревматическая полимиалгия/Rheumatic polymyalgia	51
Без установленного диагноза/Without diagnosis	51
Общее количество/Total number of cases	85

Примечание/Note: ЛНП — лихорадка неясного генеза / FUO — fever of unknown origin

причину, и пациенты с улучшением общего состояния на момент выписки из стационарного отделения все еще сохраняли субфебрильную температуру тела — 37,4–37,6°C (41 пациент).

Пациенты с полным отсутствием симптомов и нормализацией температуры тела были выписаны с диагнозами «Лихорадочный синдром, разрешившийся без лечения» (3 пациента — 6 %) и «Лихорадка неясного генеза с хорошим ответом на антибактериальное лечение» (7 пациентов — 14 %).

Было отмечено, что чаще всего выявлялись нарушения в показателях общего анализа крови и СОЭ.

Тесты, которые давали отрицательные результаты почти во всех случаях: микробиологический анализ носоглоточного аспирата, кала и метод толстой капли для определения малярийного плазмодия.

Во время лечения антибактериальной терапией медицинские специалисты предпочитали начинать с группы цефалоспоринов третьего или четвертого поколения, вслед за ними применялись производные пенициллина или фторхинолоны. В том случае, когда антибактериальные препараты первой линии не приводили к клиническому улучшению состояния больного, применялось лечение

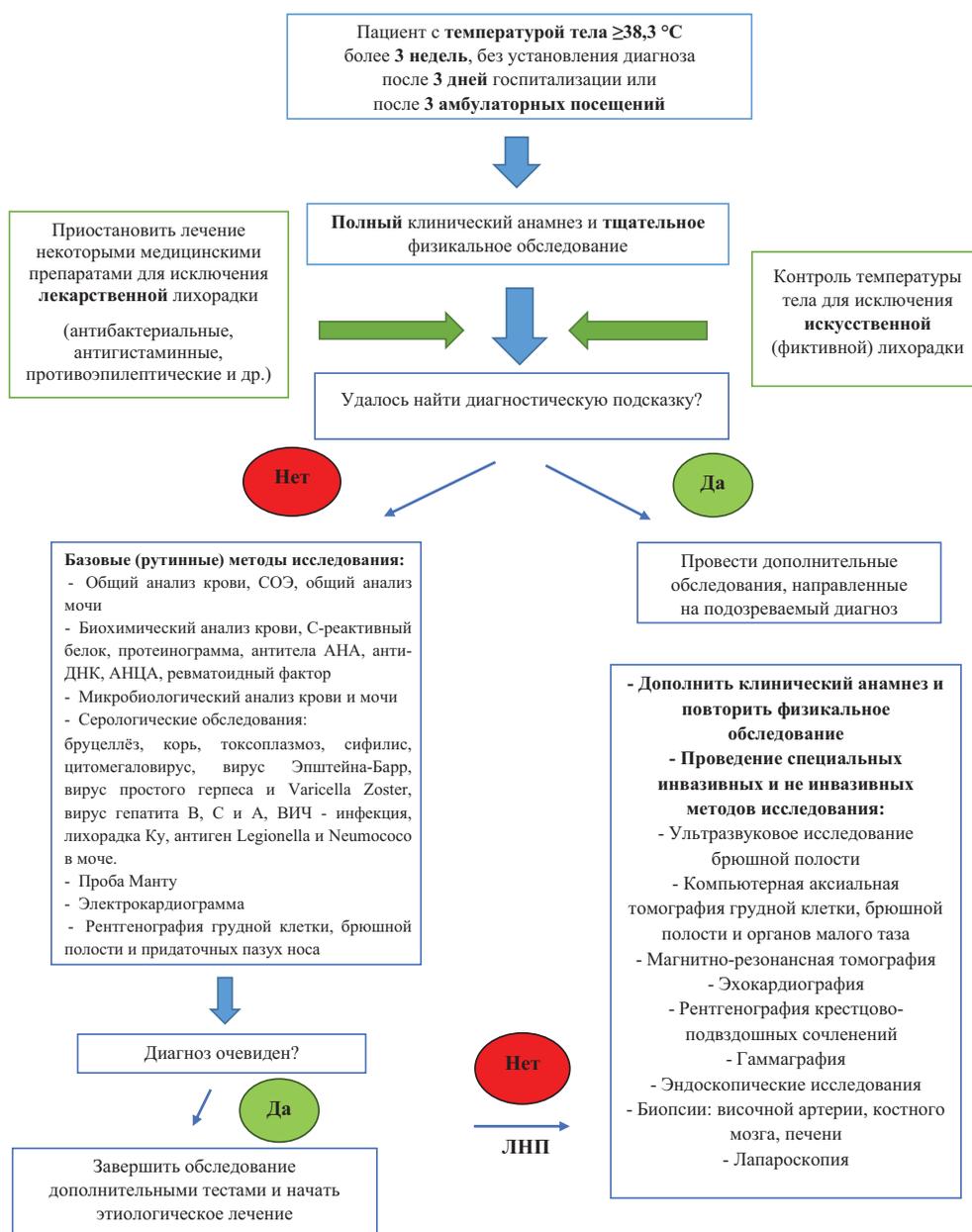


Рисунок 1. Алгоритм диагностического поиска этиологической причины ЛНП, разработанный в больнице «Obispo Polanco» и применённый в данном исследовании

Примечание: АНА — антиядерные антитела, АНЦА — антинейтрофильные цитоплазмические антитела, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, анти-ДНК — антитела к двуспиральной ДНК, ЛНП — лихорадка неясного генеза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов

антибиотиками широкого спектра действия: из группы бета-лактамовых антибиотиков, такими как имипенем или меропенем и линезолидом из группы оксазолидинонов.

В результате нашего исследования удалось установить, что самой частой этиологической причиной, лежащей в основе классического типа ЛНП являются инфекционные заболевания, что соответствует медицинской литературе, проанализированной по данному клиническому синдрому [3-5]. Злокачественные новообразования продолжают занимать второе место и следует отметить, что в нашем исследовании преобладают онкологическое поражение дыхательных путей и пищеварительного тракта, что расходится с большинством рассмотренных исследований, по результатам которых в данной этиологической группе преобладают неопластические заболевания крови и лимфы.

Для того, чтобы установить этиологический диагноз ЛНП, необходимо придерживаться определённого алгоритма диагностического поиска. До настоящего времени существуют несколько диагностических алгоритмов ЛНП, однако лишь немногие из них были подтверждены проспективными

исследованиями. В настоящее время существуют несколько диагностических алгоритмов ЛНП, однако лишь немногие из них были подтверждены проспективными

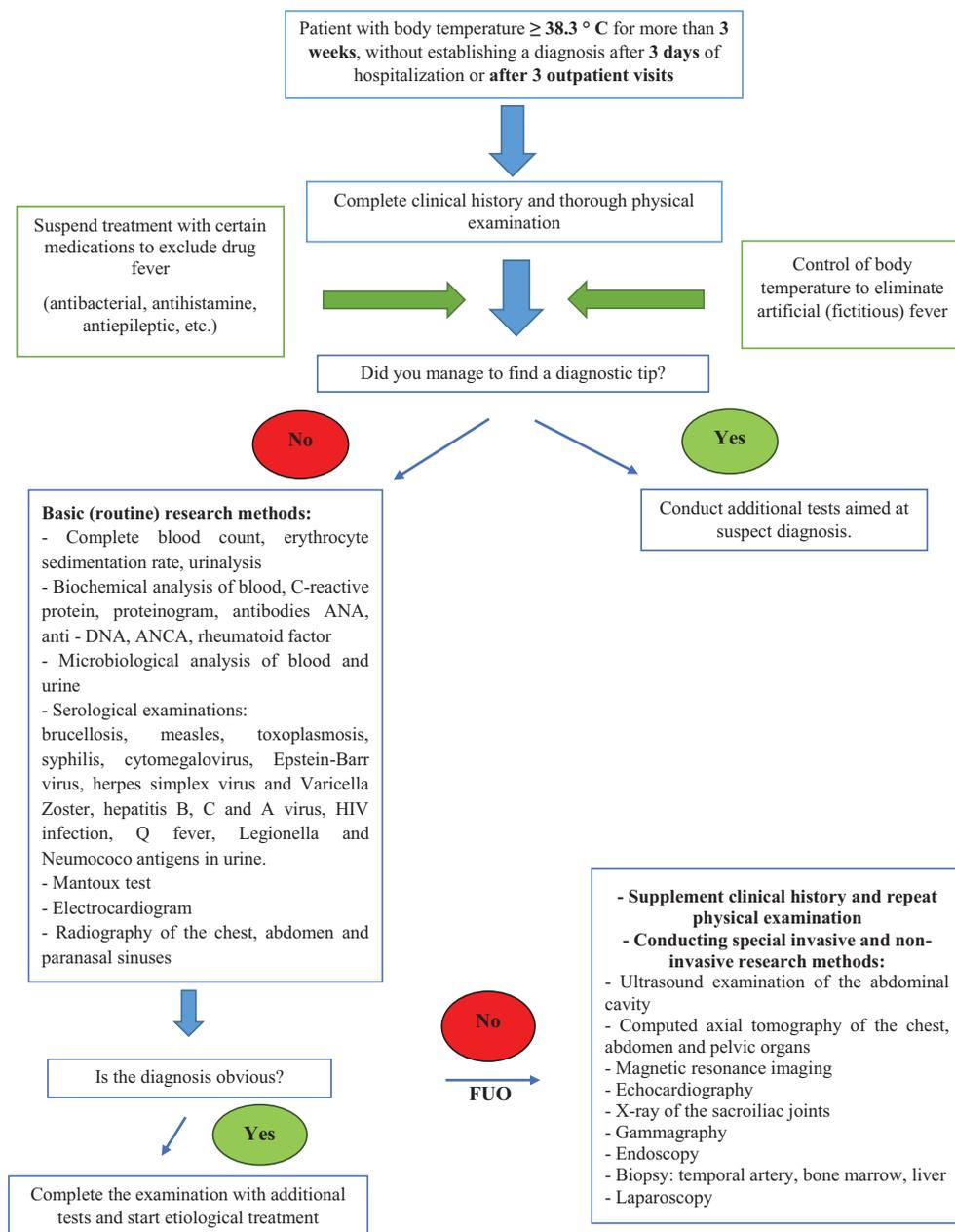


Figure 1. The diagnostic search algorithm for the etiological cause of FUO, developed in the hospital “Obispo Polanco” and used in this study

Note: ANA — antinuclear antibodies, ANCA — antineutrophil cytoplasmic antibodies, HIV — human immunodeficiency virus, anti-DNA — anti-double stranded DNA antibodies, FUO — fever of unknown origin

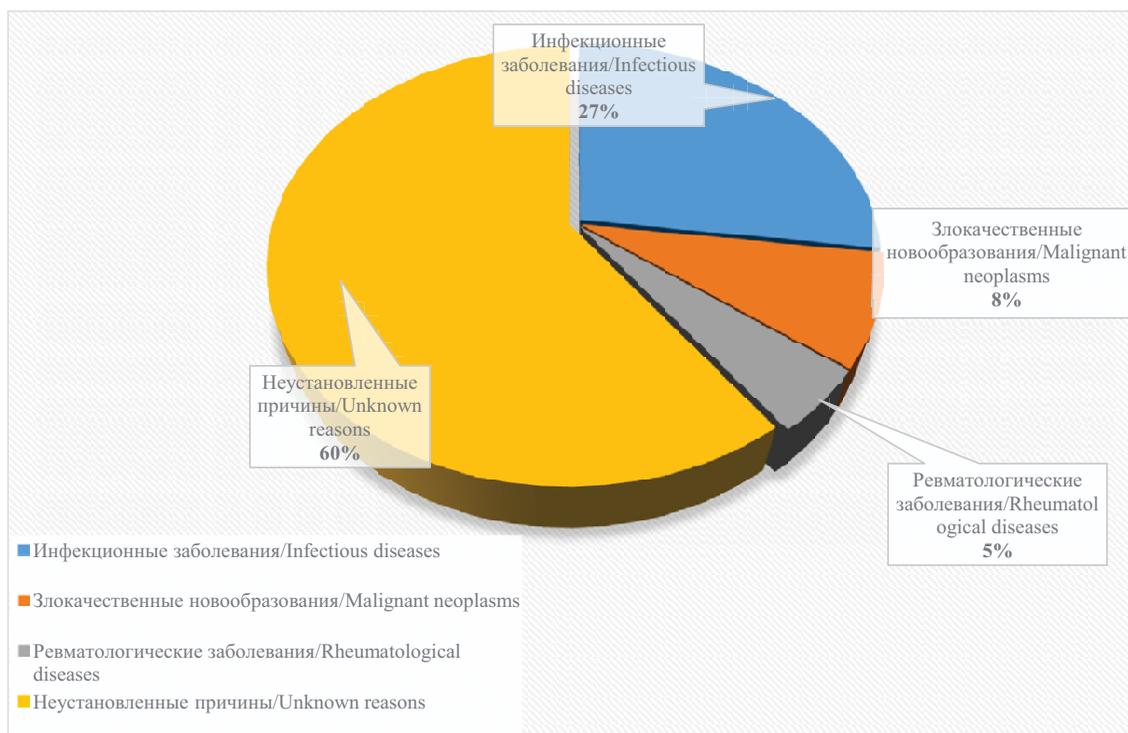


Рисунок 2. Распределение этиологических факторов ЛНП среди общего количества случаев
Figure 2. Distribution of etiological factors of FUO among the total number of cases

Примечание/Note: ЛНП — лихорадка неясного генеза-/ FUO — fever of unknown origin

исследованиями [6], поэтому необходим индивидуализированный подход к каждому конкретному пациенту и целенаправленное обследование во избежание проведения излишних дополнительных методов исследования. Клинический анамнез и физикальное обследование пациентов должны быть исчерпывающими и являются фундаментальным шагом в диагностическом поиске ЛНП. Однако несмотря на систематизированный подход к диагностике этой патологии и выполнение полного спектра исследований, в большинстве случаев этиологическая причина ЛНП остается неизвестной, что подтвердило и наше исследование — в 61 % всех обследованных (51 пациент) мы также не смогли установить причину ЛНП.

Выводы

Таким образом, лихорадка неизвестного происхождения является синдромом сложного клинического ведения, что требует строго организованного плана действий со стороны медицинских специалистов, позволяющего установить возможную причину в кратчайшие сроки и начать этиологическое лечение.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих

интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Grupo científico DTM. Green Book: Diagnóstico, Tratamiento médico. Madrid: Marbán Libros S.L. 2009; 1029 — 1057
- Daniel Suarez Pita, Julio César Vargas Romero, Juan Salas Jarque, et al. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario «12 de octubre» Madrid: 8a edición. 2016; 183 — 188
- Petersdorf RC, Larson E. FUO revisited. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1983; 94: 44-54.
- Cruz Peña LA, Rodríguez H, Pérez Caballero D. Fiebre de origen desconocido: revisión de 105 pacientes. Revista Cubana de Medicina. 1995; 34: 1-19
- David H Bor. Etiologies of fever of unknown origin in adults. Julio 03, 2018; de Wolters Kluwer [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/etiologies-of-fever-of-unknown-origin-in-adults> (date of the application: 22. 01. 2019)
- Ingrid Katherine Almonacid Vásquez, Adriana Ibarra. Enfoque diagnóstico de la fiebre de origen desconocido (FOD). Marzo de 2018; de MEDFAMPUJ [Electronic resource]. URL: <https://preventiva.wordpress.com/2018/03/08/enfoque-diagnostico-de-la-fiebre-de-origen-desconocido-fod/> (date of the application: 18. 01. 2019)

А

Статья получена/Article received 13.03.2019 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication 05.04.2019 г.

Н.А. Хохлачева*, О.Д. Михайлова, А.В. Быстрова

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, Ижевск, Россия

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С I СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В ШКОЛЕ ЗДОРОВЬЯ

N.A. Khokhlacheva*, O.D. Mikhaylova, A.V. Bystrova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

EDUCATION OF PATIENTS WITH STAGE I CHOLELITHIASIS AT THE HEALTH SCHOOL

Резюме

Проведено обучение пациентов в школе здоровья с целью повышения эффективности терапии желчнокаменной болезни и профилактики камнеобразования желчного пузыря. **Материал и методы.** Обследованы 210 пациентов с I стадией желчнокаменной болезни, из них 123 пациента (группа наблюдения) на фоне терапии, согласно медико-экономическим стандартам, прошли обучение в школе здоровья; 87 пациентов (группа сравнения) получали только стандартную терапию. Обследуемые группы пациентов были уравновешены по полу и возрасту. В верификации диагноза, помимо общеклинических данных, использовались результаты ультразвукового исследования желчного пузыря. В динамике лечения проводилось исследование психоэмоционального состояния, санитарной грамотности и медицинской активности пациентов. Критериями оценки эффективности обучения в школе служили результаты ответов на тестовые задания и опросники. **Результаты.** У всех пациентов при сборе анамнеза были выявлены болевой и диспепсический синдромы. Изучение психоэмоционального статуса выявило значительное повышение реактивной и личностной тревожности, уровня депрессии. Включение в схему лечения обучения в школе здоровья способствовало отчетливому снижению тревожности, что свидетельствовало о нормализации психоэмоционального фона, а это, в свою очередь, способствовало и более выраженной положительной динамике клинической симптоматики. Получение дополнительных знаний о желчнокаменной болезни и превентивных мерах камнеобразования желчного пузыря способствовало повышению мотивации пациентов на выполнение рекомендованных оздоровительных процедур, на соблюдение принципов правильного питания и рациональной двигательной активности. **Заключение.** Использование разработанной структурированной программы активного обучения пациентов с I стадией желчнокаменной болезни в составе комплексной терапии способствовало усилению лечебного эффекта, что проявлялось в скорейшем уменьшении болевого и диспепсического синдромов, восстановлении психоэмоционального равновесия. При проведении занятий отмечалась положительная динамика санитарной грамотности и медицинской активности, что выражалось в повышении уровня знаний по проблеме желчнокаменной болезни и готовности применять полученные знания на практике. Мотивация на поддержание здоровьесберегающего поведения сохранялась и через 1 год после обучения. Таким образом, терапевтическое обучение пациентов с I стадией ЖКБ в школе здоровья представляется нам клинически оправданным и перспективным направлением лечения ЖКБ и профилактики камнеобразования желчного пузыря.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, школа здоровья, психоэмоциональный статус, санитарная грамотность, медицинская активность

Для цитирования: Хохлачева Н.А., Михайлова О.Д., Быстрова А.В. ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С I СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В ШКОЛЕ ЗДОРОВЬЯ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 201-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-201-205

Abstract

The education of patients at the health school with the objective to improve the effectiveness of treatment of cholelithiasis and to prevent the gallstone formation was organized. **Material and methods.** 210 patients with cholelithiasis, stage I, were examined: 123 patients (the follow up group) received therapy due to medical and economic standards and were educated in the health school; 87 patients (the comparison group) received only standard therapy. The examined groups of patients were balanced by gender and age. In verification of the diagnosis, in addition to general clinical data, the results of ultrasound examination of the gallbladder were used. The study of psycho-emotional state, health literacy and medical activity dynamics was performed during treatment. The criteria for evaluating of the effectiveness of education at health school were the results of responses to tests and questionnaires. **Results.** All patients had abdominal pain and dyspeptic syndromes. The study of psycho-emotional status revealed significant increasing of state and trait anxiety and the level of depression. The inclusion of health education in the treatment regimen contributed to a distinct decrease of anxiety, that indicates the normalization of the psycho-emotional status, and leads to the more significant positive dynamics of clinical signs. Gaining additional knowledge about cholelithiasis and its prevention contributed to the

*Контакты/Contacts. E-mail: stoxel@yandex.ru

increase of patient's motivation to follow the recommended procedures, diet and rational physical activity. **Conclusion.** The use of the developed structured program of active education of patients with the cholelithiasis, stage I, as part of complex therapy contributes to the improvement of the therapeutic effect, i.e. the earlier decrease of pain and dyspeptic syndrome, and restoring of psycho-emotional balance. After educational classes, the increase of health literacy, medical activity, motivation to maintain health-preserving behavior was revealed, which lasted for 1 year. Thus, the therapeutic education of patients at the early stage of cholelithiasis in health school is clinically confirmed and promising for the prevention of this disease.

Key words: cholelithiasis, health school, psycho-emotional status, health literacy, medical activity

For citation: Khokhlacheva N.A., Mikhaylova O.D., Bystrova A.V. EDUCATION OF PATIENTS WITH STAGE I CHOLELITHIASIS AT THE HEALTH SCHOOL. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 201-205. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-201-205

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-201-205

Д — депрессия, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЛТ — личностная тревожность, МА — медицинская активность РТ — реактивная тревожность, СГ — санитарная грамотность, УЗИ — ультразвуковое исследование

Введение

Множество факторов риска различных заболеваний напрямую зависят от самого человека [1, 2]. Низкая медицинская культура значительной части населения является существенным препятствием на пути формирования активного поведения по укреплению здоровья [3, 4].

Как оказалось, санитарное просвещение — пассивное восприятие медицинской информации — недостаточно эффективный путь в пропаганде здорового образа жизни. Очень важная роль здесь принадлежит активному обучению гигиеническим медицинским навыкам (тренинги, ролевые игры) для последующего использования их в жизни [5-7]. Такая задача стоит перед школами здоровья для пациентов, которые широко внедряются в последние годы в практику здравоохранения [8, 9]. Данный подход, способствующий совершенствованию профилактического направления с использованием ресурсосберегающих технологий, является актуальным также в связи с реализацией национального проекта «Здравоохранение», стартовавшего 01.10.2018.

В литературе освещаются вопросы организации школ здоровья для пациентов с различной патологией [10, 11], однако нами не найдено информации об организации обучения для пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Между тем, этот вопрос представляется чрезвычайно важным и актуальным на сегодня в связи с все более широким и год от года возрастающим распространением данной патологии [1, 2, 6].

Проведено обучение пациентов в школе здоровья с целью повышения эффективности терапии ЖКБ и профилактики камнеобразования желчного пузыря.

Материал и методы

Обследовано 240 пациентов с I (докаменной) стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2001г.) [12], находившихся на момент исследования на стационарном исследовании в гастроэнтерологическом отделении БУЗ УР ГКБ №8 МЗ УР по поводу различной патологии гепатобилиарной системы (дисфункции желчевыводящих путей, хронический некалькулез-

ный холецистит, неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени).

Медиана возраста больных 48 (32-65) лет, среди них было 96 мужчин и 114 женщин. Критерии включения в исследование: возраст 20-65 лет, наличие билиарного сладжа по ультразвуковому исследованию (УЗИ) желчного пузыря, наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия (приказ №390н Минздравсоцразвития РФ от 23.04.2012г.). Критерии исключения из исследования: возраст менее 20 и более 65 лет, тяжелое состояние, онкологические заболевания, психические расстройства. Данное исследование было разрешено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМА.

Диагноз верифицирован с помощью УЗИ желчного пузыря. Помимо общеклинического исследования (анамнез, физикальное исследование), проводилось изучение психоэмоционального статуса пациентов. При помощи теста Спилберга-Хантна исследовали уровни тревожности реактивной (РТ), как состояния на данный момент, и личностной (ЛТ), как устойчивой характеристики человека. Уровень депрессии (Д) изучался при помощи самооценочной шкалы депрессии В. Зунга.

Обследуемые пациенты были разделены на две группы. Группа наблюдения (123 пациента) на фоне терапии, проводимой согласно медико-экономическим стандартам (МЭС), прошли обучение в школе здоровья. Группа сравнения (87 пациентов) получали только терапию по МЭС. Группы были уравновешены по полу и возрасту. Полученные результаты сравнивались с данными контрольной группы, в которую вошли 50 практически здоровых добровольцев в возрасте от 30 до 60 лет.

При организации школы здоровья руководствовались Приказом МЗ РФ № 455 от 23.09.2003г «О совершенствовании деятельности органов и учреждений здравоохранения по профилактике заболеваний в Российской Федерации» и Приказом МЗ УР № 449 от 13.09.2011г «Об организации деятельности Школ здоровья по вопросам формирования здорового образа жизни». Длительность цикла обучения составила 10 занятий по 50-60 минут. Занятия осуществлялись методом активного обучения. Распределение времени было следующим: 30 % — инфор-

мационная лекция, 30 % — дискуссия, 30 % — практическая работа (кейс-метод, ролевые игры), 10 % — индивидуальные консультации.

Эффективность обучения в школе здоровья оценивалась по уровням санитарной грамотности (СГ) и медицинской активности (МА), определяемым до и после цикла занятий. Критериями оценки уровней СГ и МА служили результаты ответов на тестовые задания и опросники, разработанные согласно концептуальной модели санитарной грамотности, предложенной в Европейском обследовании санитарной грамотности населения (2012). Они включали вопросы по факторам риска ЖКБ и способности применять полученные знания на практике.

Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ и выполнен с помощью статистических программных пакетов Statistica 6.1 (Stat Soft), позволяющих оценить выборочную совокупность, как соответствующую нормальному распределению. Рандомизация больных была проведена на стадии формирования групп с использованием метода простой рандомизации с помощью таблиц случайных чисел. Для определения зависимости между анализируемыми качественными признаками использовался критерий χ^2 . Данные в таблице представлены в виде средних величин (M) с определением их ошибок ($\pm m$). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента, разница считается достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При УЗИ у 100% пациентов в полости желчного пузыря был обнаружен билиарный сладж (взвесь гиперэхогенных частиц, замазкообразная желчь, микролитиаз), что являлось критерием включения в исследование. При сборе анамнеза выявлен болевой абдоминальный синдром. Как правило, боль локализовалась в области правого подреберья, была тупой, давящей, усиливалась после еды, реже боль была острой, коликоподобной. Среди симптомов билиарной диспепсии преобладали отрыжка, подташнивание, горький вкус во рту, нестабильный стул с чередованием поносов и запоров.

У обследованных больных была значительно повышена как реактивность на внешние и внутренние раздражители (РТ), так и уровень личностной тревожности (ЛТ), характеризующий склонность воспринимать большой круг ситуаций угрожающими, высоким был уровень депрессии (Д), как одного из проявлений психоэмоциональной дезадаптации (таблица 1). Полученные нами результаты согласуются с ранее приведенными в литературе данными о высокой тревожности пациентов с патологией желчевыводящей системы [13].

Для разработки структурированной обучающей программы цикла среди больных группы наблюдения был проведен опрос, выявивший, что 74 пациента (60,46%) предпочитали беседу с врачом всем другим источникам получения информации о своем здоровье. Подробную информацию о правильном питании при ЖКБ желали получить 89 пациентов (72,35%), о рациональной двигательной активности — 64 пациента (52,03%), о пагубном влиянии на здоровье курения и алкоголя — 47 пациентов (38,21%). Основным источником медицинской информации для большинства респондентов являлись СМИ (теле- и радиопрограммы, газеты, компьютерные сайты). 75 пациентов (60,97%) курили и (или) принимали алкоголь. Недостаточным был уровень медицинской активности (МА) пациентов (небрежное отношение к своему здоровью, невыполнение врачебных рекомендаций). Так, при появлении жалоб к врачу своевременно обращались лишь 47 пациентов (38,21%), остальные — лишь тогда, когда самостоятельное лечение оказывалось неэффективным. В точности придерживались рекомендаций врача лишь 54 пациента (43,90%). С учетом результатов опроса, была разработана обучающая программа цикла, ставившая своей целью улучшение профилактики камнеобразования желчного пузыря. Занятия в школе здоровья проводились в группе, состоящей из 8-12 человек. Группа была «закрытым коллективом», т.е. в процессе обучения к ней не присоединялись новые пациенты. Программа цикла включала следующие темы: анатомия и физиология желчного пузыря, понятие о ЖКБ и ее осложнениях, диета и рациональный режим труда и отдыха, необходимые для профилактики камнеобразования желчного пузыря, немедикаментозная

Таблица 1. Динамика психоэмоционального статуса в процессе обучения в Школе здоровья
Table 1. The dynamics of psycho-emotional status in the learning process at the School of Health

Показатель/ Parameter	Обследуемые группы				
	Контроль/ Control (n=50)	Группа наблюдения/ Observation group (n=123)		Группа сравнения/ Comparison group (n=87)	
		До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment
ЛТ (ед)/ Personal anxiety (unit)	34,6±1,14	57,47±1,15*	49,41±1,14**	58,61±0,65*	58,54±0,36
РТ(ед)/ Reactive anxiety(unit)	26,4±2,15	56,35±2,24*	31,56±1,33**	58,92±0,64*	58,10±0,40
Д(ед)/ Depression (unit)	36,7±1,18	58,75±1,31*	39,91±2,23**	59,77±0,36*	59,10±0,52

Примечание/Note: n — число наблюдений; * — достоверность по отношению к контрольному уровню; ** — достоверность по отношению к уровню до лечения/
* — reliability with respect to the control level; ** — reliability with respect to the level before treatment

терапия ЖКБ, негативная роль алкоголя и курения в развитии ЖКБ. Два занятия проводились совместно с врачом-психотерапевтом, что обеспечивало повышение приверженности к лечению. Обучающихся поощряли к высказыванию своего мнения по поводу обсуждаемых вопросов, к дискуссии, к обмену жизненным опытом (позитивным или негативным), тем самым пациенты получали психологическую поддержку. По окончании занятия совместно подводились итоги, где еще раз подчеркивались ключевые моменты темы, в обязательном порядке врачом и сокурсниками отмечались успехи каждого.

В динамике лечения исследовались показатели психоэмоционального статуса пациентов (таблица 1). Включение в схему лечения терапевтического обучения (группа наблюдения) способствовало отчетливому снижению Д, ЛТ и РТ, что свидетельствовало о нормализации психоэмоционального фона. Примечательно, что в процессе обучения уровень РТ снижался в большей степени, чем ЛТ, что, вероятно, свидетельствовало о нормализации ситуационной реакции пациента на такие стрессовые ситуации, как болезнь и страх, вследствие дефицита необходимой и адекватной медицинской информации. Сохраняющийся выше контрольных значений уровень ЛТ, отмеченный нами и в более ранних исследованиях [14, 15], возможно, был связан с возрастающей ответственностью пациента за свое здоровье при получении достоверных знаний о ЖКБ и методах профилактики камнеобразования желчного пузыря. В группе сравнения динамики показателей психоэмоционального статуса не было отмечено.

Нормализация психоэмоционального фона способствовала более выраженной динамике клинической симптоматики. Так, абдоминальная боль и билиарные симптомы в группе наблюдения купировались к 3-5 дню лечения, а в группе сравнения — к 7-10 дню. В ходе обучения у пациентов повысился уровень знаний по проблеме ЖКБ (санитарная грамотность), о чем свидетельствовало улучшение результатов тестирования (рис. 1).

Проучившиеся в школе здоровья стали лучше ориентироваться в вопросах правильного питания — на 62% ($\chi^2=19,35$, $p=0,01$), отрицательного влияния курения и алкоголя на желчевыводящие пути — на 69% ($\chi^2=20,98$, $p=0,01$), пользы двигательной активности — на 71% ($\chi^2=34,9$, $p=0,001$), возможных осложнений ЖКБ — 70% ($\chi^2=5,4$, $p=0,04$).

Получение знаний о ЖКБ и превентивных мерах камнеобразования желчного пузыря способствовало возрастанию МА, что выражалось в готовности применять на практике полученные знания. Как показали результаты опроса, занятия в школе здоровья привели к повышению мотивации пациентов на выполнение рекомендованных оздоровительных процедур, на соблюдение правильной диеты и рациональной двигательной активности: 48 из 56 пациентов, употреблявших алкоголь (85,71%, $\chi^2=27,35$, $p=0,001$), приняли решение пре-

кратить его употребление, 46 из 62 курящих пациентов (74,19%, $\chi^2=16,81$, $p=0,001$) — отказаться от курения, 67 пациентов (54,47%, $\chi^2=6,7$, $p=0,05$) — увеличить двигательную активность и 56 пациентов (45,52%, $\chi^2=5,87$, $p=0,05$) — сбалансировать питание. Аналогичная тенденция прослеживалась и после обучения в школах здоровья пациентов с патологией других систем органов [14, 15]. Методология учебного процесса позволила вызвать интерес к обучению, в результате чего 104 пациента (84,55%) пожелали пройти повторный курс занятий для получения более глубоких знаний о ЖКБ, 95 пациентов (77,23 %) начали самостоятельно изучать научно-популярную медицинскую литературу.

Наблюдения в динамике через 1 год (рис. 2) после выписки из стационара показали, что уровень сохранения самоконтроля и соблюдения здорового образа жизни среди пациентов группы наблюдения был выше, чем в группе сравнения. От приема алкоголя

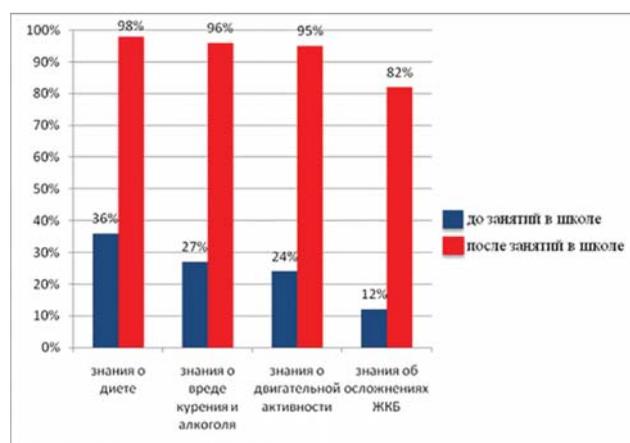


Рисунок 1. Информированность пациентов о некоторых аспектах заболевания

Figure 1. Patient awareness of some aspects of the disease

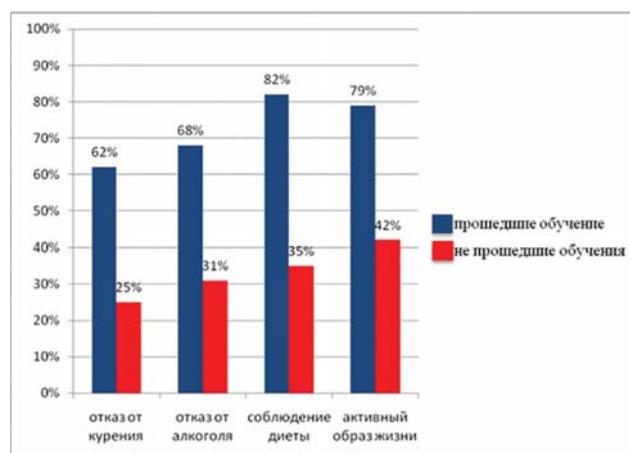


Рисунок 2. Соблюдение пациентами здорового образа жизни в отдаленном периоде

Figure 2. Patient compliance with a healthy lifestyle in the remote period

и курения отказались 68% и 62% соответственно, тогда как в группе не прошедших обучение избавились от этих вредных привычек 31% и 25% соответственно ($\chi^2=6,2$, $p=0,03$ и $\chi^2=9,7$, $p=0,03$). Придерживались правильной диеты 82% пациентов группы наблюдения и 35% — группы сравнения ($\chi^2=11,4$, $p=0,02$). Правила рациональной двигательной активности соблюдали 79% и 42% соответственно ($\chi^2=5,5$, $p=0,04$).

Заключение

Использование разработанной структурированной программы активного обучения пациентов с ранней стадией ЖКБ в составе комплексной терапии способствовало усилению лечебного эффекта, что проявлялось в более быстром уменьшении болевого и диспепсического синдромов, в восстановлении психоэмоционального равновесия. При проведении занятий отмечалась положительная динамика СГ и МА, что выражалось в повышении уровня знаний по проблеме ЖКБ и готовности применять полученные знания на практике. Мотивация на поддержание здоровьесберегающего поведения сохранялась и через 1 год после обучения.

Таким образом, терапевтическое обучение пациентов с I стадией ЖКБ в школе здоровья представляется нам клинически оправданным и перспективным направлением лечения ЖКБ и профилактики камнеобразования желчного пузыря.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Архив внутренней медицины. 2016; 6(3): 30-35. doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35
Vakhrushev Ya.M., Kkhokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016; 6(3): 30-35. doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35. [In Russian]
- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Быстрова А.В. Диспансерное наблюдение пациентов с желчнокаменной болезнью. Ижевск. 2019: 142.
Vakhrushev, Ya.M., Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Bystrova A.V. Clinical supervision of patients with gallstone disease. Izhevsk. 2019: 142. [In Russian]
- Мышкина Л.В., Суслопарова Г.И., Шкатова Е.Ю. Опыт работы школ здоровья для пациентов Кировской областной клинической больницы. Главная медицинская сестра. 2013; 2: 22-37.
Myshkina L.V., Susloparova G.I., Shkatova E.Yu. The experience of health schools for patients of the Kirov Regional Clinical Hospital. Home Nurse. 2013; 2: 22-37. [In Russian]
- Васильев О.В. Школы здоровья для пациентов — одна из мер вторичной и первичной профилактики. Медицинская сестра. 2013; 4: 8-12.
Vasiliev O.V. Health schools for patients is one of the measures of secondary and primary prevention. Nurse. 2013; 4: 8-12. [In Russian]

- Горбунова И.В. Опыт работы Школы ухода за пациентом в районной больнице. Главная медицинская сестра. 2016; 4: 17-25.
Gorbunova I.V. Experience of the School of patient care in the district hospital. Home Nurse. 2016; 4: 17-25. [In Russian]
- Сучкова Е.В., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Эффективность занятий в школе здоровья для пациентов с гепатобилиарной патологией. Общественное здоровье и здравоохранение. 2012; 1: 63-67.
Suchkova E.V., Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu. The effectiveness of classes in school health for patients with hepatobiliary pathology. Public Health and Healthcare. 2012; 1: 63-67. [In Russian]
- Маклаева Н.Н., Осыченко М.Е., Камынина Н.Н. Школа коррекции питания как одна из форм профилактической работы с населением. Медицинская сестра. 2016; 5: 51-54.
Maklaeva N.N., Osychenko M.E., Kamynina N.N. School nutrition correction as one of the forms of preventive work with the population. Nurse. 2016; 5: 51-54. [In Russian]
- Гриднев О.Д. Отдельные аспекты организации профилактической работы центров здоровья. Здравоохранение. 2014; 1: 36-40.
Gridnev O. Some aspects of the organization of preventive work of health centers. Health care. 2014; 1: 36-40. [In Russian]
- Лобыкина Е.Н. Диетологическая помощь населению в системе муниципального здравоохранения в условиях деятельности центров здоровья. Здравоохранение Российской Федерации. 2012; 2: 53-55.
Lobykina E.N. Nutritional assistance to the population in the municipal health care system in terms of the activities of health centers. Healthcare of the Russian Federation. 2012; 2: 53-55. [In Russian]
- Филиппов Н.Е., Игнатина И.М. Школа здоровья для больных сахарным диабетом. Медицинская сестра. 2012; 4: 38-39.
Filippov N.E., Ignatin I.M. School of Health for Diabetics. Nurse. 2012; 4: 38-39. [In Russian]
- Мышкина Л.В., Шкатова Е.Ю., Н.М. Попова Н.М. Применение сестринских обучающих программ по повышению качества жизни пациентов с язвенной болезнью. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017; 4: 14-17.
Myshkina, L.V., Shkatova, E.Yu., N.M. Popova, N.M. The use of nursing education programs to improve the quality of life of patients with peptic ulcer. Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. 2017; 4: 14-17. [In Russian]
- Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002; 1: 131.
Ilchenko A.A. Classification of gallstone disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2002; 1: 131. [In Russian]
- Медведев В.Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Архив внутренней медицины. 2013; 3: 70-76.
Medvedev V.E. Therapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2013; 3: 70-76. [In Russian]
- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Сергеева Н.Н. Психоэмоциональное состояние и вегетативный статус больных при желчнокаменной болезни. Терапевтический архив. 2017; 4: 64-68 DOI:10.17116/terarkh201789464-68
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Sergeeva N.N. Psychoemotional state and vegetative status of patients with cholelithiasis. Therapeutic archive. 2017; 4: 64-68. DOI: 10.17116 / terarkh201789464-68. [In Russian]
- Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н. Клинико-патогенетическое обоснование лечения больных желчнокаменной болезнью I стадии в пожилом и старческом возрасте. Клиническая гастроэнтерология. 2017; 11-12: 56-61. DOI:10.26347/1607-2499201711-12023-029
Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N. Clinical and pathogenetic rationale for the treatment of patients with cholelithiasis stage I in the elderly. Clinical Gastroenterology. 2017; 11-12: 56-61. DOI:10.26347/1607-2499201711-12023-029. [In Russian]

Ⓐ

Статья получена/Article received 04.03.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
04.04.2019 г.

В.А. Лазаренко¹, Е.А. Бобровская^{1,2}, Л.Н. Беликов^{*2,1}

¹ — ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск Россия

² — БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск, Россия

ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И ГЕМОРЕОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ЭТАПАХ ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

V.A. Lazarenko¹, E.A. Bobrovskaya^{1,2}, L.N. Belikov^{*2,1}

¹— Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

²— BMU Kursk regional clinical hospital, Kursk, Russia

LIPID PROFILE AND HEMORHEOLOGY DYNAMICS IN PATIENTS WITH LOWER EXTREMITY PERIPHERAL ARTERY DISEASE IN THE PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PERIOD

Резюме

Целью исследования является оценка липидного и гемостатического профиля у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных уровнях поражения и методах оперативного вмешательства. **Материалы и методы.** Обследованы 330 пациентов мужского пола с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей со II Б — III степенью хронической артериальной недостаточности: I группу составили 140 пациентов с поражением бедренно-подколенного артериального сегмента, которым было выполнено бедренно-подколенное шунтирование (58,64±7,73 лет), II — 97 пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента, которым было выполнено аорто-бедренное шунтирование (56,82±6,69 лет), III — 93 пациента с окклюзионно-стенотическими изменениями подвздошных артерий, которым проводилась транслуминальная баллонная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий. Исследование пациентов включало общеклинические, инструментальные и лабораторные методы с оценкой показателей фракций липидного профиля и плазмо-коагуляционного звена гемостаза. **Результаты.** Проведенные исследования показали, что у пациентов облитерирующим атеросклерозом имеются нарушения фракций липидного спектра крови, которые имеют значимые различия в зависимости от тяжести и локализации окклюзионно-стенотического поражения аорты и магистральных артерий. Липидный дисбаланс сохраняется и после коррекции артериального кровотока. Установлены значимые изменения гемостатического профиля во всех группах в послеоперационном периоде, характеризующиеся гиперкоагуляционной направленностью в виде значимого увеличения концентрации фибриногена, уменьшения активности антитромбина III, укорочения тромбинового времени в I и II группах и снижения спонтанного фибринолиза в I и II группах. Тромбиновое время и спонтанный фибринолиз в III группе увеличивался относительно дооперационных значений. Открытые вмешательства в объеме бедренно-подколенного шунтирования сопровождаются более выраженным угнетением фибринолиза по сравнению с миниинвазивными интервенциями, а при эндоваскулярной процедуре в большей степени угнетается антикоагулянтный потенциал. Открытая реконструкция подвздошного сегмента сопряжена с большим снижением тромбинового времени, но меньшим угнетением антикоагулянтного потенциала, по сравнению с эндоваскулярной техникой, обусловленной большим повреждением эндотелия. **Заключение.** Пациентам, госпитализирующимся в стационар для проведения реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей, необходим мониторинг липидного и гемостатического профиля как до операции, так и в послеоперационном периоде, с целью выработки эффективной персонализированной медикаментозной профилактики прогрессирования облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, и предупреждения развития тромботических и стенотических осложнений зоны артериальной реконструкции.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, липидный профиль, гемостатический профиль, реконструктивная хирургия

*Контакты/Contacts. E-mail: belikovln@mail.ru

Для цитирования: Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Беликов Л.Н. ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И ГЕМОРЕОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ЭТАПАХ ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 206-212. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-206-212

Abstract

The objective of the study was to evaluate the lipid and hemostatic profile in patients with peripheral artery disease of lower extremities at different levels of lesion and methods of surgery. **Materials and methods.** 330 male patients with peripheral artery disease of lower extremities arteries of II b — III degree were examined: group I consisted of 140 patients with lesions of the femoral-popliteal arterial segment, who underwent femoral-popliteal bypass surgery (58.64±7.73 years), group II — 97 patients with occlusive-stenotic lesions of the aorto-iliac segment, who underwent aorto-femoral bypass surgery (56.82±6.69 years), group III — 93 patients with occlusive stenotic changes of the iliac arteries, who underwent transluminal balloon angioplasty and stenting of the iliac arteries. The examination of patients included general clinical, instrumental and laboratory methods with the assessment of lipid profile fractions and plasma-coagulation level of hemostasis. **Results.** The provided examination showed that patients with peripheral artery disease have disorders of the blood lipid profile, which have significant differences depending on the severity and localization of occlusive-stenotic lesions of the aorta and main arteries. Lipid imbalance persists after correction of arterial blood flow. Significant changes in the hemostatic profile in all groups in the postoperative period were revealed, which were characterized by hypercoagulation in the form of a significant increase in the concentration of fibrinogen, reducing the activity of antithrombin III, shortening of thrombin time in groups I and II and reducing spontaneous fibrinolysis in groups I and II. Thrombin time and spontaneous fibrinolysis in group III increased relative to preoperative values. Open interventions in the volume of femoral-popliteal bypass surgery were accompanied by a more pronounced inhibition of fibrinolysis in comparison with minimally invasive interventions, and in endovascular procedure the anticoagulant potential was more depressed. Open reconstruction of the iliac segment was associated with a large reduction in thrombin time, but less inhibition of anticoagulant potential, compared with endovascular technique, due to large damage to the endothelium. **Conclusion.** It is necessary to monitor the lipid and hemostatic profile both before and after surgery in patients, admitted to the hospital for reconstructive surgery on the aorta and main arteries of the lower extremities, in order to develop an effective personalized drug prevention of lower extremity peripheral artery disease progression and to prevent the development of thrombotic and stenotic complications of the arterial reconstruction zone.

Key words: *peripheral artery disease, lipid profile, hemostatic profile, reconstructive surgery*

For citation: Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A., Belikov L.N. LIPID PROFILE AND HEMORHEOLOGY DYNAMICS IN PATIENTS WITH LOWER EXTREMITY PERIPHERAL ARTERY DISEASE IN THE PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PERIOD. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 206-212. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-206-212

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-206-212

АБШ — аорто-бедренное шунтирование, АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время, АТ III — активность анти-тромбина III, КА — коэффициент атерогенности, МНО — международное нормализованное отношение, ОААНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ОХС — общий холестерин, ПТИ — протромбиновый индекс, ТБА — транслюминальная баллонная ангиопластика, ТВ — тромбиновое время, ТГ — триглицериды, ФГ — фибриноген, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

Введение

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК) составляет от 2% до 11% [1-4]. При этом симптомная ишемия нижних конечностей, требующая активной лечебной тактики, в РФ достигает 173 883 случаев в год [5]. Основным методом лечения этой категории больных является хирургическая реваскуляризация [3, 6].

Вместе с тем, проблема тромботических окклюзий и стенозов зоны артериальной реконструкции остается актуальной и существенно ограничивает широкое внедрение хирургических методов. Очень важную роль в развитии этих осложнений играют факторы риска, ассоциированные с атеросклерозом, которые хорошо известны и освещены во многих работах [7-14]. Неудовлетворительные отдаленные результаты лечения связывают, прежде всего, с высокой степенью активности атеросклеротического процесса, особенно у больных молодого возраста. Ю.И. Казаковым и соавт. доказано, что у больных в возрасте до 50 лет отмечаются грубые изменения

липидного спектра крови, преимущественно фракций фосфолипидов, проявляющиеся снижением количества сфингомилина и фосфотидилхолина на 2,5% и 4,4% и увеличением содержания фракций лизофосфотидил-этанолamina и фосфотидилинозитола на 4,5% и 9,7% по сравнению с лицами старше 50 лет [15]. Дислипидемия, как фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, встречается у 73,3% пациентов с хирургической коррекцией сосудов нижних конечностей, среди которых наиболее часто диагностируется гиперхолестеринемия с высоким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — 61,7% и гипертриглицеридемия — 35% [16]. Именно эти факторы риска являются независимыми предикторами снижения первичной проходимости шунтов [17]. При этом после успешной хирургической коррекции ОААНК пациенты выпадают из поля зрения участковых врачей-терапевтов как больные с очень высоким сердечно-сосудистым риском и не получают соответствующей гиполипидемической терапии, частота достижения у таких больных целевых значений ХС ЛПНП составляет лишь 15-18% [18]. Актив-

ное использование эффективных доз статинов улучшает отдаленный прогноз у таких пациентов [49]. С другой стороны, в ряде российских исследований отмечено наличие нарушений в системе гемостаза у таких больных, что проявляется снижением активности фибринолиза и естественных антикоагулянтов [1, 20-23]. По мнению некоторых авторов [24], при оценке гемостатического потенциала у пациентов с ОААНК и явлениями хронической ишемии нижних конечностей такие показатели, как активность анти-тромбина III (АТ III), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ) оставались в пределах нормальных значений. Однако несмотря на крайнюю важность оценки липидного спектра крови и состояния гомеостаза у больных ОААНК, перенесших оперативные вмешательства с целью выработки тактики медикаментозной профилактики стенозирующих и тромботических осложнений, исследования в этой области малочисленны и носят предварительный характер [25].

В связи с этим, **целью** исследования явилась оценка липидного и гемостатического профиля у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных уровнях поражения и методах оперативного вмешательства.

Материал и методы исследования

В исследование включены 330 больных, мужского пола, страдающих ОААНК, со II Б — III степенью хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по классификации R. Fontaine — А.В. Покровского. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Критерии включения: пациенты мужского пола с наличием облитерирующего атеросклероза аорты и артерий нижних конечностей, хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей II Б — III степени по R. Fontaine — А.В. Покровскому.

Критерии исключения: пациенты с наличием аутоиммунных заболеваний, острой и хронической патологией в стадии обострения, очагов воспаления любой локализации, заболеваниями печени, системы крови, сахарного диабета, онкологическими заболеваниями на момент обследования либо в анамнезе, декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, дегенеративные заболевания нервной системы, пациенты, перенесшие реконструктивные вмешательства коронарных и периферических артерий в анамнезе.

Хирургическое вмешательство определялось согласно общепризнанным установкам в сосудистой

хирургии [26]. В зависимости от локализации поражения и метода реваскуляризации больные были распределены на три рандомизированные группы (стратификационный критерий — локализация окклюзионно-стенотического поражения): Первую (I) группу исследования (n=140) составили пациенты с поражением бедренно-подколенного артериального сегмента, которым было выполнено бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) (средний возраст $58,64 \pm 7,73$). Вторую (II) группу исследования (n=97) составили пациенты с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента, которым было выполнено аорто-бедренное шунтирование (АБШ) (средний возраст $56,82 \pm 6,69$). В III группу исследования (n=93) вошли пациенты с окклюзионно-стенотическими изменениями подвздошных артерий, которым проводилась трансклюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) и стентирование подвздошных артерий.

Всем пациентам выполнялась ультразвуковая диагностика брюшного отдела аорты и магистральных артерий нижних конечностей (LOGIQ 5 Expert, GE, Medicalsystems, Inc (США)) с измерением лодыжечно-плечевого индекса, ангиографическое исследование (мобильный ангиографический комплекс GE OEC 9800, Medicalsystems, Inc (США)). Проводились рутинные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с оценкой уровня креатинина, активности печеночных трансаминаз, уровня электролитов сыворотки до и после операции. Исследование показателей фракций липидного профиля включало определение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, триглицеридов (ТГ) с расчетом коэффициента атерогенности ($КА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$). Показатели липидного спектра крови оценивали ферментативным колориметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе vitalab Fexor XL (Нидерланды).

Для оценки плазмо-коагуляционного звена гемостаза определяли следующие тесты: АПТВ, ПТИ, международное нормализованное отношение (МНО), содержание фибриногена (ФГ), тромбиновое время (ТВ), спонтанный фибринолиз, активность анти-тромбина III (АТ III). Исследования проводили на автоматическом анализаторе гемостаза STA-compart «Диагностика Стаго» (Франция).

Кровь для исследования показателей забирали из локтевой вены каждого пациента утром натощак за 5 дней до операции и спустя 5 суток после проведения операции. Последний приём пищи перед исследованием осуществлялся пациентами не позднее, чем за 12 часов, также в день исследования исключались физические нагрузки и стрессовые ситуации. Все пациенты в послеоперационном периоде получали традиционную консервативную терапию, согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» [26].

Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли путем вычисления средних арифметических (M), средних ошибок средних (m) и стандартного отклонения признака (σ). Оценку достоверности различия средних значений производили с помощью параметрического t — критерия Стьюдента. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показателей фракций липидного профиля в группах до и после операции представлено в таблице 1.

У всех пациентов, которым предполагалась реваскуляризирующая операция, отмечалась высокая атерогенность крови, превышающая оптимальные значения липидных параметров, что согласуется с данными литературы [27, 28].

У пациентов II группы исходный дооперационный уровень ТГ был значимо выше, чем в I группе (на 12,25%, $p=0,015$), а уровень ХС ЛПВП, напротив, ниже (на 7,42%, $p=0,046$). По сравнению с пациентами III группы, во II группе исследования достоверно большим было содержание ХС ЛПВП (на 9,19%, $p=0,03$), что положительно отразилось на более низком значении коэффициента атерогенности в этой группе (на 24,31%, $p=0,02$). При сравнительном анализе I и III групп значимые исходные отличия в уровне липидов крови отмечались в отношении уровня ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Так, в III группе выявлено увеличение концентрации ТГ (на 24,68%, $p=0,0000$), снижение ХС ЛПВП (на 9,34%, $p=0,014$) и ХС ЛПНП (на 8,25%, $p=0,02$) на фоне увеличения КА (на 26,65%, $p=0,003$), при этом уровень ОХС значимо не отличался между группами.

В I группе исследования значимых изменений липидограммы в динамике послеоперационного периода не выявлено.

Во II группе в послеоперационном периоде отмечено незначительное снижение уровня ОХС относительно исходного (на 7,01%, $p=0,003$) без значимых изменений остальных фракций, что не повлияло на изменение КА.

Важными представляются данные о том, что в III группе пациентов наблюдались изменения, характеризующиеся увеличением уровня ХС ЛПВП (на 10,56%, $p=0,03$) и снижением уровня ХС ЛПНП (на 7,66%, $p=0,055$) со значимым снижением КА (на 21,82%, $p=0,01$) в послеоперационном периоде по отношению к исходному уровню.

При сравнительном анализе концентрации липидов в крови I и II групп в послеоперационном периоде, у пациентов II группы отмечен значимо низкий уровень ХС ЛПНП (на 8,25%, $p=0,019$) и ОХС (на 6,93%, $p=0,008$). Также значимо более низкий уровень ХС ЛПНП в послеоперационном периоде установлен и в III группе по сравнению с I группой (на 10,41%, $p=0,003$).

Значимых послеоперационных различий между липидным спектром во II и III группах не выявлено.

Динамика показателей коагулограммы у пациентов в группах исследования до и после операции представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, при сравнительном анализе показателей коагулограммы между I и II группами до операции исходно значимых различий не выявлено.

При сравнении исходных параметров коагулограммы I и III групп выявлены отличия по АПТВ, ФГ, спонтанному фибринолизу: в I группе значения АПТВ были выше (на 4,54%, $p=0,03$), более высоким был также уровень ФГ (на 6,23%, $p=0,038$) и спонтанного фибринолиза (на 25,99%, $p=0,0000$), чем в III группе.

Таблица 1. Показатели фракций липидного профиля в группах исследования ($M \pm m$)

Table 1. Indices of lipid profile fractions in the study groups ($M \pm m$)

Показатели/ Parameters	I группа/I group		II группа/II group		III группа/III group	
	до операции/ before operation	после операции/ after operation	до операции/ before operation	после операции/ after operation	до операции/ before operation	после операции/ after operation
ТГ, моль/л/ TG, mol/L	1,47±0,04	1,56±0,04	1,65±0,07*	1,67±0,07	1,83±0,09**	1,62±0,07
ХСЛПВП, ммоль/л/ HDL-C, mmol/L	1,54±0,03	1,53±0,036	1,537±0,04	1,53±0,04	1,39±0,05****	1,54±0,05*
ХСЛПНП, ммоль/л/ LDL-C, mmol/L	4,34±0,09	4,103±0,09	4,02±0,14*	3,76±0,1*	3,98±0,12**	3,68±0,10**
ОХС, ммоль/л/ TC, mmol/L	5,76±0,09	5,68±0,1	5,69±0,09	5,29±0,1**	5,75±0,13	5,49±0,11
КА/ Atherogenic index	3,02±0,13	3,002±0,12	3,08±0,18	2,8±0,16	3,83±0,27****	2,99±0,18*

Примечание: *I-II $p < 0,05$; **I-III $p < 0,05$; ***II-III $p < 0,05$ различия показателей в группах исследования; * $p < 0,05$ различия показателей по отношению к данным до операции
Note: *I-II $p < 0,05$; **I-III $p < 0,05$; ***II-III $p < 0,05$ differences in indicators in the study groups; * $p < 0,05$ differences in performance relative to the data before the operation

Таблица 2. Динамика показателей коагулограммы у пациентов в группах исследования ($M \pm m$)
Table 2. Dynamics of coagulation parameters in patients in the study groups ($M \pm m$)

Показатели/ Parameters	до/после операции/ before/after operation	I группа/ I group	II группа/ II group	III группа/ III group
АПТВ, сек / APTT, sec	до / before после / after	34,19±0,47 43,74±1,31*	32,78±0,85 41,16±1,50*	32,64±0,53** 41,06±0,97*
ПТИ, % / PT, %	до / before после / after	99,43±1,02 94,87±0,95*	101,44±1,23 98,06±1,05**	99,1±1,02 97,88±0,82**
МНО/ INR	до / before после / after	1,02±0,01 1,05±0,01	0,99±0,01 1,02±0,01*	1,04±0,01*** 1,04±0,01
ФГ, г/л / Fibrinogen, g/l	до / before после / after	4,33±0,09 5,14±0,11*	4,35±0,12 4,85±0,12*	4,06±0,08** 5,08±0,11*
ТВ, сек / Thrombin time, sec	до / before после / after	18,28±0,16 17,19±0,26*	18,53±0,37 17,06±0,34*	18,17±0,35 21,66±1,07*****
Спонтанный фибринолиз, % / Spontaneous fibrinolysis, %	до / before после / after	10,95±0,46 8,92±0,42*	12,16±0,57 10,15±0,40**	8,40±0,25**** 10,44±0,26**
АТ III, % / Antithrombin III, %	до / before после / after	102,36±0,79 97,01±0,88*	100,25±0,90 96,39±0,95*	103,96±0,66*** 93,74±0,73*****

Примечание: *^{II} $p < 0,05$; **^{III} $p < 0,05$; ***^{III} $p < 0,05$ различия показателей в группах исследования, * $p < 0,05$ различия показателей по отношению к данным до операции
Note: *^{I-II} $p < 0,05$; **^{I-III} $p < 0,05$; ***^{I-III} $p < 0,05$ differences in indicators in the study groups; * $p < 0,05$ differences in performance relative to the data before the operation

Между II и III группами исходно значимые изменения установлены по уровню МНО, спонтанному фибринолизу, АТ III. В III группе величина МНО была выше (на 4,2%, $p = 0,008$), спонтанный фибринолиз ниже (на 33,39%, $p = 0,0000$), а исходная активность АТ III была выше (на 3,7%, $p = 0,004$) по сравнению со II группой.

В послеоперационном периоде во всех группах исследования имелось статистически значимое увеличение концентрации ФГ: в I группе на 18,71% ($p = 0,0000$), во II — на 11,39% ($p = 0,004$), в III — на 25,06% ($p = 0,0000$) по сравнению с исходным уровнем. Выявлено также снижение антикоагулянтного потенциала во всех группах в послеоперационном периоде относительно дооперационных значений, характеризующееся значимым уменьшением активности АТ III, при этом более выраженные в III группе исследования.

В послеоперационном периоде отмечалось значимое укорочение тромбинового времени в I и II группах, а в III-ей, напротив, его увеличение по сравнению с исходными значениями. Снижение фибринолитической активности характеризовалось статистически значимым снижением спонтанного фибринолиза также в I и II группах, а в III наблюдалось его увеличение относительно исходных величин.

Значения ПТИ также несколько снижались в послеоперационном периоде по сравнению с исходным в I (на 4,58%, $p = 0,004$) и II (на 3,33%, $p = 0,038$) группах и значимо не изменились в III группе ($p = 0,36$).

Послеоперационные значения МНО, характеризующие вторую фазу коагуляции, не имели достоверных изменений во всех группах исследования по сравнению с дооперационным уровнем.

При сравнительном анализе между группами после операции выявлены следующие изменения. После операции между I и II группами имелись значимые отличия между показателями ПТИ, МНО, спонтанного фибринолиза: у II группы увеличение ПТИ (на 3,36%, $p = 0,027$), снижение МНО (на 2,71%, $p = 0,016$), увеличение спонтанного фибринолиза (на 13,75%, $p = 0,045$) по сравнению с I группой.

Между I и III группами после операции имелись различия по уровню ПТИ, ТВ, спонтанного фибринолиза, АТ III. Уровень ПТИ в I группе был ниже (на 3,18%, $p = 0,026$), ТВ ниже (на 25,99%, $p = 0,0000$), спонтанный фибринолиз ниже (на 16,97%, $p = 0,007$), однако уровень АТ III выше (на 3,36%, $p = 0,009$) по сравнению с III группой.

Между II и III группами в послеоперационном периоде значимые отличия имелись по уровню ТВ и АТ III. В III группе ТВ было выше (на 26,95%, $p = 0,0000$), а уровень АТ III ниже (на 2,75%, $p = 0,028$) по сравнению со II группой.

Таким образом, проведенные исследования липидного спектра крови показали, что у пациентов облитерирующим атеросклерозом существуют нарушения фракций липидного спектра крови, имеющие значимые различия в зависимости от тяжести и уровня атеросклеротического поражения магистральных артерий. Липидный дисбаланс сохраняется и после коррекции артериального кровотока.

При оценке гемостатического профиля установлены значимые изменения во всех группах в послеоперационном периоде, характеризующиеся гиперкоагуляционной направленностью в виде значимого увеличения концентрации ФГ, снижения антикоагулянтного потенциала со значимым уменьшением активности АТ III, укорочением ТВ и снижением

ем спонтанного фибринолиза в I и II группах. ТВ и спонтанный фибринолиз в III группе увеличивался относительно дооперационных значений. Таким образом, открытые вмешательства в объеме БПШ сопровождаются более выраженным угнетением фибринолиза по сравнению с миниинвазивными интервенциями, а при эндоваскулярной процедуре в большей степени угнетается АТ III, возможно за счет большего повреждения артериальной стенки. Открытая реконструкция подвздошного сегмента сопряжена с большим снижением ТВ, но меньшим угнетением антикоагулянтного потенциала, по сравнению с эндоваскулярной техникой, обусловленной большим повреждением эндотелия. Обобщая имеющиеся в литературе данные о влиянии ангиопластики и открытой хирургической реваскуляризации нижних конечностей на коагуляцию, фибринолиз и активацию тромбоцитов, H.S. Rayt et al. отмечают, что чрескожное вмешательство вызывает увеличение протромботического и нарушение фибринолитического статуса, а хирургическое вмешательство вызывает аналогичный чрескожному вмешательству протромботический статус со снижением фибринолиза и гиперактивностью тромбоцитов, который сохраняется в течение значительного периода времени после операции [29].

Заключение

Пациентам, госпитализирующимся в стационар для проведения реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей, необходим мониторинг липидного профиля и гемореологии как до операции, так и в послеоперационном периоде, с целью выработки эффективной медикаментозной профилактики и проведения персонализированных корригирующих мероприятий с целью предупреждения развития тромботических и стенотических осложнений зоны артериальной реконструкции.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Дрожжин Е.В., Кательницкий И.И., Никитина Ю.В. и др. Особенности гемокоагуляционных нарушений у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018; 13 (1): 49-52.
Drozhzhin E.V., Katel'nickij I.I., Nikitina YU.V. i dr. Features of hemocoagulation disorders in patients with critical lower limb ischemia syndrome on the background of diabetes mellitus. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 2018; 13 (1): 49-52. [In Russian].
2. Nehler M.R., Duval S., Diao L. et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg.* 2014; 60 (3):686-695. e2. doi: 10.1016/j.jvs.2014.03.290.
3. Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Деев Р.В. Изучение возможных биохимических и морфологических маркеров феномена «no-reflow» в эксперименте. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2018; 6 (1): 62-69.
Kalinin R.E., Pshennikov A.S., Deev R.V. Study of possible biochemical and morphological markers of the "no-reflow" phenomenon in the experiment. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya hirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo.* 2018; 6 (1): 62-69. [In Russian].
4. Зудин А.М., Засорина М.А., Орлова М.А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей. Хирургия. 2014; 10: 91-95.
Zudin A.M., Zazorina M.A., Orlova M.A. Epidemiological aspects of chronic critical lower limb ischemia. *Hirurgiya.* 2014; 10: 91-95. [In Russian].
5. Харазов А.Ф., Каляев А.О. Распространённость симптомной ишемии нижних конечностей в РФ. Новые направления в лечении сосудистых больных. Материалы XXX Международной конференции Российского общества ангиологов сосудистых хирургов. 25-27 июня 2015 г. г. Сочи. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015; 21(2) (приложение): 647-648.
Harazov A.F., Kalyaev A.O. Prevalence of symptomatic lower limb ischemia in Russia. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2015; 21(2) (prilozhenie): 647-648. [In Russian].
6. Бокерия Л.А., Темрезов М.Б., Борсов М.Х. и др. Прямая реваскуляризация — метод выбора в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей. Российский медицинский журнал. 2011; 6: 23-26.
Bokeriya L.A., Temrezov M.B., Borsov M.H. i dr. Direct revascularization is a method of choice in the treatment of patients with critical lower limb ischemia. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2011; 6: 23-26. [In Russian].
7. Бубнова М.Г., Михин В.П. Основные принципы антитромбоцитарной терапии с позиции новых рекомендаций. CardioСоматика. 2017; 8(4): 26-35.
Bubnova M.G., Mihin V.P. Basic principles of antiplatelet therapy from the perspective of new recommendations. *CardioSomatika.* 2017; 8(4): 26-35. [In Russian].
8. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. TASC II Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45(Suppl S):S5-S67.
9. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013; 382 (9901): 1329-1340. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
10. Ridker P.M., Stampfer M.J., Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001; 285(19):2481-2485.
11. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006; 295 (2):180-189.
12. Soden P.A., Zettervall S.L., Deery S.E. et al. Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. Black patients present with more severe vascular disease and a greater burden of risk factors than white patients at time of major vascular intervention. *J Vasc Surg.* 2018; 67(2): 549-556.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.089.

13. Zahner G.J., Gruendl M.A., Spaulding K.A. et al. Association between arterial stiffness and peripheral artery disease as measured by radial artery tonometry. *J Vasc Surg.* 2017; 66(5):1518-1526. doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.068.
14. Vassalli G., Klersy C., De Servi S. et al. BASKET-PROVE Investigators. Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial. *Am Heart J.* 2016; 173:1-7. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.007.
15. Казаков Ю.И., Каргаполов А.В., Казаков А.Ю. и др. Результаты аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования у пациентов в различных возрастных группах. *Вестник хирургии им И.И. Грекова.* 2004; 163 (1): 32-35.
Kazakov Yu.I., Kargapolov A.V., Kazakov A.Yu. et al. Results of autovenous femoral-popliteal bypass surgery in patients of different age groups. *Vestnik hirurgii im I.I. Grekova.* 2004; 163 (1): 32-35. [In Russian].
16. Седов В.М., Мирчук К.К., Лебедев Л.В. Влияние дислиппротеидемии на отдалённые результаты хирургического лечения больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Вестн. хир.* 2004; 163 (2): 50-55.
Sedov V.M., Mirchuk K.K., Lebedev L.V. Effect of dyslipoproteidemia on long-term results of surgical treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities. *Vestnik khirurgii.* 2004; 163 (2): 50-55. [In Russian].
17. Antoniou G.A., Sfyroeras G.S., Karathanos C. et al. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38(5): 616-622. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.06.016
18. Аскарков А.Р., Нелаев В.С., Руднева Л.Ф. и др. Факторы риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012; 11(6): 58-62.
Askarov A.R., Nelaev V.C., Rudneva L.F. et al. Risk factors for adverse cardiovascular prognosis in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2012; 11(6): 58-62. [In Russian].
19. Мирчук К.К. Комбинированное лечение дислиппротеидемии у больных атеросклерозом. *Вестник хирургии.* 2017; 178 (3): 47-51.
Mirchuk K.K. Combined treatment of dyslipoproteidemia in patients with atherosclerosis. *Vestnik hirurgii.* 2017; 178 (3): 47-51. [In Russian].
20. Барбараш Л.С., Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А. и др. Метаболические и хирургические предикторы рестенозов и тромбозов биопротезов в инфраингвинальной позиции. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011; 17(1): 29-34.
Barbarash L.S., Burkov N.N., Kudryavceva YU.A. et al. Metabolic and surgical predictors of restenosis and thrombosis of bioprostheses in the infra-lingual position. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2011; 17(1): 29-34. [In Russian].
21. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Хруслов М.В. и др. Оценка фибринолитической активности у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после реконструктивных вмешательств. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2017. № 1 (69). С. 55-59.
Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A., Hruslov M.V. et al. Evaluation of fibrinolytic activity in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities before and after reconstructive interventions. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2017. № 1 (69). С. 55-59. [In Russian].
22. Казанцев А.В., Кормасов Е.А. Прогнозирование течения и хирургическая тактика при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2011; 4 (1): 71-78.
Kazancev A.V., Korymasov E.A. Prognosis of course and surgical tactics in obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii.* 2011; 4 (1): 71-78. [In Russian].
23. Дрожжин Е.В., Сидоркина О.Н., Никитина Ю.В. и др. Комплексная коррекция нарушений системы гемостаза у больных с критической ишемией нижних конечностей. Новые направления в лечении сосудистых больных. *Материалы XXX Международной конференции Российского общества ангиологов сосудистых хирургов.* 25–27 июня 2015 г. г. Сочи. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015; 21(2) (приложение): 157-159.
Drozhzhin E.V., Sidorkina O.N., Nikitina YU.V. et al. Complex correction of hemostatic disorders in patients with critical lower limb ischemia. New directions in the treatment of vascular patients. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2015; 21(2) (prilozhenie): 157-159. [In Russian].
24. Матвиенко О.Ю., Наместников Ю.А., Головина О.Г. и др. Участие микрочастиц плазмы крови в обеспечении гемостатического потенциала у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2013; 12 (4) (48): 75-80.
Matvienko O.Yu., Namestnikov Yu.A., Golovina O.G. et al. Participation of blood plasma microparticles in the provision of hemostatic potential in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya.* 2013; 12 (4) (48): 75-80. [In Russian].
25. Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.Д. и др. Амбулаторное наблюдение больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей с позиций кардиолога. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 21 (12): 58-63.
Sumin A.N., Kosova M.A., Medvedeva YU.D. et al. Outpatient observation of patients with atherosclerosis of the lower extremities from the position of cardiologist. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2016; 21 (12): 58-63. [In Russian].
26. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013; 19 (2): 1-75.
National guidelines for the management of patients with lower limb artery disease. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2013; 19 (2): 1-75. [In Russian].
27. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии.* 2017; 3:5-22.
Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2017; 3:5-22. [In Russian].
28. Reiner Z, Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32 (14): 1769-1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158. Epub 2011 Jun 28.
29. Rayt H.S., Merker L., Davies R.S. Coagulation, Fibrinolysis, and Platelet Activation Following Open Surgical or Percutaneous Angioplasty Revascularization for Symptomatic Lower Limb Chronic Ischemia. *Vasc Endovascular Surg.* 2016; 50 (3): 193-201. doi: 10.1177/1538574416638759.

A

Статья получена/Article received 28.03.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
12.04.2019 г.

**Н.М. Леонтьева*^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2},
О.П. Ищенко^{1,2}, Соловьева И.А.^{1,2}**

¹ — ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

² — Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

МЕТОД ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ

**N.M. Leontieva*^{1,2}, I.V. Demko^{1,2}, E.A. Sobko^{1,2},
O.P. Ishchenko^{1,2}, I.A. Solov'yova^{1,2}**

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V. F. Voino-Yasensky» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

² — Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», Krasnoyarsk, Russia

IMPULSE OSCILLOMETRY FOR DIAGNOSIS OF EARLY CHANGES IN THE RESPIRATORY SYSTEM FUNCTIONAL STATE IN PATIENTS WITH MILD ASTHMA

Резюме

На сегодняшний день исследование функции дыхательной системы при подозрении на обструктивные заболевания принято начинать со спирометрии, как наиболее чувствительного метода в выявлении бронхиальной обструкции. Однако данные об информативности и специфичности метода противоречивы. Известно, что для получения достоверных результатов необходимо хорошее сотрудничество пациента с медицинским персоналом. Метод импульсной осциллометрии является неинвазивным методом оценки общего респираторного сопротивления, не требующим принудительных выдохов. На сегодняшний день интерпретация получаемых при обследовании показателей, а так же чувствительность и специфичность метода требуют дальнейшего изучения. **Целью** данной работы явилось изучение возможностей импульсной осциллометрии в диагностике ранних нарушений функции бронхолегочной системы и выявление наиболее информативных показателей импульсной осциллометрии, коррелирующих с параметрами спирометрии, бодиплетизмографии. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с установленным диагнозом бронхиальной астмы легкого течения (n=68), при этом выявлены вентиляционные нарушения обструктивного типа у 71% пациентов. В группе контроля (n=41) нарушений по результатам легочных функциональных тестов не выявлено. **Результаты.** У большинства пациентов с выявленными обструктивными нарушениями по результатам спирометрии и бодиплетизмографии наблюдалось также увеличение показателей абсолютной частотной зависимости резистивного компонента дыхательного

*Контакты/Contacts. E-mail: nigora-razzakova@rambler.ru

импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц Rrs5-Rrs20 и площади реактанса (AX). Повышение параметра Rrs5-Rrs20 выявлено у 48(71%) человек, увеличение AX наблюдалось у 44(65%) обследуемых, из них у 42(61%) пациентов показатели реактивного сопротивления Xrs5 и резистивного сопротивления Rrs5 не превышали нормальных значений. **Заключение.** Абсолютная частотная зависимость Rrs5-Rrs20 и AX являются наиболее информативными параметрами импульсной осциллометрии. У некоторых обследуемых по данным ИОМ изменения были более выражены в сравнении с показателями спирометрии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, обструкция дыхательных путей, диагностика, импульсная осциллометрия, бодиплетизмография, спирометрия

Для цитирования: Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., и др. МЕТОД ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(3): 213-221. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221

Abstract

Currently, the analysis of respiratory function of lungs at suspicion of obstructive pulmonary diseases is recommended to start with spirometry as the most sensitive method of obstruction detection. However, data on informative value and specificity of a method are contradictory. To obtain reliable results good cooperation of the patient and health professionals is necessary. Impulse oscillometry is a noninvasive method of general respiratory resistance assessment, which does not require forced exhalations. The sensitivity and specificity of this method remain undecided as well as the obtained parameter interpretation. The **objective** of this work was to study opportunities of impulse oscillometry in diagnostics of early respiratory dysfunctions of its most informative indicators correlating with parameters of spirometry and body plethysmography. **Materials and methods.** Patients with the established diagnosis of mild asthma (n=68) were examined. In 71% of patients, obstructive respiratory dysfunction was revealed. In the control group (n=41) there were no abnormalities. **Results.** In most of patients with revealed via spirometry and body plethysmography obstructive disturbances the increase in indicators of absolute frequency dependence of the resistive component of the respiratory impedance at the oscillation frequency of 5 and 20 Hz (Rrs5-Rrs20) and the reactance area (AX). Increase in Rrs5-Rrs20 was revealed in 48 (71%) patients and the increase in AX was observed in 44 (65%) of the surveyed, patients with 42 (61%) patients without the increase of reactance (Xrs5) and resistance (Rrs5). **Conclusion.** The absolute frequency dependence of Rrs5-Rrs20 and AX are the most informative parameters of impulse oscillometry. In some patients the IOM findings were more significant in comparison with spirometry ones.

Key words: asthma, airway obstruction, impulse oscillometry, diagnosis, body plethysmography, spirometry

For citation: Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., et al. IMPULSE OSCILLOMETRY FOR DIAGNOSIS OF EARLY CHANGES IN THE RESPIRATORY SYSTEM FUNCTIONAL STATE IN PATIENTS WITH MILD ASTHMA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 213-221. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221

AX — площадь реактанса, Co5 — когерентность при частоте осцилляций 5 Гц, DXrs5 — экспираторное ограничение потока, fres — резонансная частота, Rrs — резистивная составляющая дыхательного импеданса, Raw — сопротивление дыхательных путей, Xrs — реактивная составляющая дыхательного импеданса, БА — бронхиальная астма, ВГО — внутригрудной объем, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ИОМ — импульсная осциллометрия, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, ОФV₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха, СОС_{25.75} — средняя объемная скорость форсированного выдоха, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

Введение

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) во всем мире является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. По официальным данным, ежегодный прирост больных с дебютом заболевания увеличивается в последнее десятилетие [1], среди населения Российской Федерации заболеваемость БА за 2017г. составила 84,2 человека на 100 000 населения [2].

В структуре заболеваемости легкое течение БА занимает лидирующие позиции и встречается в 50-75% случаев [3].

Исходя из прогнозов, число больных БА в Российской Федерации (как взрослых, так и детей) в последующие десятилетия будет расти, преимущественно в связи с ранней диагностикой заболевания [4, 5]. Таким образом, изучение клинических особенностей легкого течения заболевания и ранних изменений функционального состояния респираторной системы становится особенно актуальным.

В настоящее время диагноз БА устанавливается на основании клинической картины и анамнестических данных.

Функциональная диагностика респираторной системы позволяет подтвердить наличие заболевания, уточнить степень тяжести бронхиальной обструкции, а так же ее обратимость [6, 12, 26]. На сегодняшний день исследование функции дыхательной системы при подозрении на обструктивные заболевания принято начинать со спирометрии, как наиболее чувствительного метода в выявлении бронхиальной обструкции [28-30]. Однако данные об информативности и специфичности метода противоречивы. Результаты некоторых исследований указывают на слабую взаимосвязь между параметрами спирометрии и проявлениями БА [7-9, 23, 24]. Важно помнить, что в ситуациях, когда речь идет об обследовании детей и пациентов пожилого возраста, сотрудничество с которыми затруднено, диагностическая значимость спирометрии снижается. Необходимо также отметить, что

классическая спирометрия дает возможность произвести оценку дистальных и проксимальных отделов респираторного тракта, которые принимают участие в форсированном выдохе. Функциональные изменения на ранних стадиях бронхиальной обструкции имеют скрытый характер в связи с тем, что возникают в периферических бронхах, не вовлекающихся в процесс форсированного выдоха [23]. Таким образом, на сегодняшний день является актуальной проблема ранней диагностики начальных проявлений периферической бронхиальной обструкции. В последние годы с целью выявления ранних изменений функционального состояния респираторной системы всё чаще применяются тесты осцилляторной механики, основанные на технике форсированных осцилляций. Более широкое применение получила последняя модификация метода — импульсная осциллометрия (ИОМ). Данная методика позволяет преодолеть недостатки классической спирометрии [25].

ИОМ является неинвазивным методом оценки общего респираторного сопротивления при спокойном дыхании, не требующим принудительных выдохов. Параметры, рассчитываемые при ИОМ, отражают проявления обструкции, как в центральных, так и в периферических бронхах. Данные, свидетельствующие о нарушениях проходимости в мелких бронхах, могут быть использованы как для ранней диагностики БА легкого течения, так и для оценки эффективности проводимой терапии [10]. Базовыми показателями ИОМ являются суммарная величина эластического и инерционного сопротивлений (реактивный компонент дыхательного импеданса или реактанс (Xrs)) при частоте осцилляций от 5 до 35 Гц и резистивный компонент дыхательного импеданса (Rrs) [11].

На сегодняшний день выполнен ряд исследований, направленных на оценку возможностей ИОМ, однако интерпретация получаемых при обследовании показателей, а также чувствительность и специфичность метода требуют дальнейшего изучения [10, 17, 18, 20, 21].

Целью данной работы явилось изучение возможностей ИОМ в диагностике ранних нарушений функции бронхолегочной системы и выявление наиболее информативных показателей импульсной осциллометрии, коррелирующих с параметрами спирометрии, бодиплетизмографии.

Материалы и методы

В основную группу исследования включены пациенты с установленным диагнозом БА легкого течения ($n=68$), среди них 27 (40%) мужчин и 41 (60%) женщина. Медиана возраста составила 26[22;33] лет. Верификация диагноза, степени тяжести БА устанавливалась в соответствии с рекомендациями,

изложенными в документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы», 2017 г. [12].

В контрольную группу включены здоровые пациенты без клинических проявлений заболеваний легких и тяжелой сопутствующей патологии ($n=41$), среди них 15 (37%) мужчин и 26 (63%) женщин. Медиана возраста составила 25[21;32] лет.

В ходе исследования были использованы современные методы функциональной диагностики: спирометрия, бодиплетизмография, ИОМ. Исследования были проведены на установке Master Screen Body (Jaeger, Германия). Бодиплетизмография и спирометрия выполнены в рамках стандартов качества исследований Европейского респираторного общества (European Respiratory Society — ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society — ATS) [13,14]. ИОМ проводилась согласно рекомендациям H.J. Smith, P. Reinhold et al. [15].

В ходе исследования проведен анализ следующих показателей легочных функциональных тестов:

1. Спирометрические показатели — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), индекс Генслера ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), индекс Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ$), объемная скорость на среднем участке кривой «поток-объем» форсированного выдоха между 25-75% выдохнутой ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$)
2. Показатели бодиплетизмографии — общая емкость легких (ОЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), отношение остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ), внутригрудной объем газа (ВГО), показатели бронхиального сопротивления общего, а так же на входе и выдохе ($Raw_{общ}$, $Raw_{вд}$, $Raw_{выд}$).
3. Показатели ИОМ — общее дыхательное сопротивление или дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц ($Zrs5$), резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц и 20 Гц ($Rrs5$, $Rrs20$). Поскольку реактанс при частоте 5 Гц ($Xrs5$) может принимать отрицательные значения, его соотношение к должной величине рассчитывалась по разнице между его должным и полученным значением ($\Delta Xrs5$) [16]. Частотная зависимость была рассчитана, как абсолютная разница между значениями резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц и 20 Гц ($Rrs5-Rrs20$), а так же как относительная величина. При определении (относительной) частотной зависимости Rrs были применены два способа расчета, рекомендуемые различными источниками:
 $D(Rrs\%Rrs5) = (Rrs5 - Rrs20)/Rrs5 * 100\%$ [17]
 $D(Rrs\%Rrs20) = (Rrs5 - Rrs20)/Rrs20 * 100\%$ [18]
 В анализ включен показатель $DXrs5$, который определяется, как разница средних значений

Xrs5 на вдохе и выдохе, увеличение его является функциональным признаком экспираторного ограничения потока. В ходе работы так же были оценены следующие параметры ИОМ: резонансная частота (f_{res}), площадь над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (AX), которую иногда называют «треугольником Гольдмана» и когерентность при частоте осцилляций 5 Гц (Co5).

Результаты спирометрии и бодиплетизмографии были проанализированы с учетом требований ERS, ATS [13, 14] и Федеральных клинических рекомендаций Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии [19].

Легкая степень тяжести вентиляционных нарушений диагностировалась при снижении индекса Тиффно < 70%_{долж.}, ОФВ₁ > 70, умеренная степень тяжести в случае, если показатель ОФВ₁ находился в пределах 60-69% и индекс Тиффно < 70%_{долж.}, среднетяжелая (значительная) степень тяжести выставлялась при значениях ОФВ₁ в пределах 50-59%_{долж.} [13, 19].

Степень выраженности обструктивных нарушений по результатам ИОМ оценивалась по изменению основных показателей Rrs5 и deltaXrs5. Для резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц и 20 Гц (Rrs5, Rrs20) нормальными считались значения < 150%_{долж.}, для относительной частотной зависимости < 35%, для абсолютной частотной зависимости (Rrs5-Rrs20) < 0,08 кПа. Так же в пределах нормальных значений учитывались deltaXrs5 ≤ 0,15 кПа·с/л, площадь над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (AX) < 0,33 кПа/л, DXrs5 < 0,07 кПа·с/л, и значения резонансной частоты f_{res} в диапазоне от 6 до 12 Гц. [16, 20].

С учетом того, какие показатели превышали нормальные значения, было сделано заключение об уровне поражения дыхательных путей (ДП). В случае, если увеличивались показатели и Rrs5 и Rrs20, а частотная зависимость Rrs5-Rrs20 не изменялась, диагностировалась обструкция, связанная с патологическим процессом в центральных ДП. Повышение же только Rrs5, приводящее к увеличению частотной зависимости, характеризовалось изменениями периферических ДП. Данные изменения, сопровождающиеся повышением deltaXrs5, указывали на значительную и более тяжелую степень выраженности обструкции. При выявлении нарушений, характерных для обструктивных нарушений периферических и центральных ДП, диагностировалась генерализованная обструкция.

Превышение пределов нормальных значений показателя площади над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (AX), который иногда называют «треугольником Гольдмана» характеризовало так же обструкцию периферических отделов ДП. Снижение когерентности при частоте осцилляций 5 Гц менее 0,6 рассматривалось, как признак патологи-

ческой неоднородности механических свойств аппарата вентиляции [21].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.1 for Windows. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q₁; Q₃], где Q₁ — 25 перцентиль, Q₃ — 75 перцентиль. В случае отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова-Смирнова и критерию Шапиро-Уилка, в сравнительном анализе групп по количественным признакам использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки связи признаков применен корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена. Высокая значимая корреляция отмечалась при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,01$, значимая корреляция при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным спирометрии, в группе больных БА легкого течения вентиляционные нарушения по обструктивному типу выявлены только у 11 пациентов (16%) (табл. 1). При количественном анализе показателя ОФВ₁ были зарегистрированы легкие нарушения проходимости дыхательных путей (НПДП) у 3(4%) человек, умеренные НПДП у 6(9%) пациентов, значительные у 2(3%) человек, при этом параметры ЖЕЛ и ФЖЕЛ у всех обследованных находились в пределах нормальных значений. Нами установлено снижение показателя СОС₂₅₋₇₅ у 13 человек (19%). Аналогичные результаты продемонстрировали в ранее проведенном исследовании Pellegrino R. et al., (2005), что позволяет судить о том, что в диагностике ранних стадий бронхиальной обструкции показатель СОС₂₅₋₇₅ может быть более чувствителен, чем ОФВ₁ [22].

По результатам бодиплетизмографии наиболее выраженные изменения зарегистрированы по показателю бронхиального сопротивления выдоха ($Raw_{вдл}$), данный параметр был увеличен у 32(47%) исследуемых, так же выявлено повышение общего бронхиального сопротивления ($Raw_{общ}$) у 15(22%) человек и бронхиального сопротивления вдоха ($Raw_{вд}$) у 9(13%) человек.

В группе контроля показатели бронхиального сопротивления были в пределах нормальных значений у всех исследуемых.

По результатам ИОМ в группе больных БА легкого течения наблюдалось увеличение резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц Rrs5 у 9(13%) обследуемых, deltaXrs5 у 10(15%) пациентов и увеличение Rrs20 у 4(6%) обследуемых. Сопоставление результатов по данным показателям в группе позволило

диагностировать вентиляционные нарушения по обструктивному типу у 14 (21%) человек, из них у 9(13%) пациентов выявлены умеренные нарушения, у 3 (4%) значительные и у 2 (3%) резкие нарушения. Таким образом, у 5(7%) обследованных по данным ИОМ изменения были более выражены в сравнении с показателями спирометрии.

При анализе показателей ИОМ в группе легкой БА наиболее подвержен изменениям, оказался показатель абсолютной частотной зависимости Rrs5-Rrs20, его повышение было выявлено у 48(71%) человек, из них у 42(61%) пациентов показатели deltaXrs5 и Rrs5 не превышали нормальных значений. Данные изменения рассматривались, как ранний признак патологии периферических дыхатель-

ных путей. Заслуживает внимания, что у 44(65%) человек был повышен показатель площади над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (AX) и резонансная частота f_{res} смещалась в область высоких частот. Количественная оценка показателей резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 ГЦ, абсолютная частотная зависимость Rrs5-Rrs20 и deltaXrs5 у больных легкой БА показала наличие обструктивных нарушений на уровне центральных дыхательных путей у 3 пациентов (4%), и у 1(2%) больного была диагностирована генерализованная обструкция. В контрольной группе значения данных показателей не изменялись. В результате анализа взаимосвязи показателей спирометрии, бодиплетизмографии и ИОМ в группе

Таблица 1. Характеристика показателей бодиплетизмографии, спирометрии и ИОМ в группе больных бронхиальной астмой легкого течения и контрольной группе

Table 1. Characteristic of parameters of a body plethymography, spirometry and impulse oscillometry in group of patients with bronchial asthma of an easy current and control group

Показатель (Parameters)	Легкая БА (Slight stage of bronchial asthma), n=68		Контроль (Control), n=41		Значимость различий (Significance of differences)
	Me[Q1;Q3]		Me[Q1;Q3]		
	n	1	n	2	
ЖЕЛ/VC, % долж.	68	100,9[91,15;109,55]	41	99,1[91,9;107,7]	$p_{1-2} = 0,72$
ФЖЕЛ/FVC, % долж.	68	99,55[90,2;109]	41	102,8[95;110]	$p_{1-2} = 0,43$
ОФВ ₁ /FEV ₁ , % долж.	68	90,75[82,5;98,45]	41	101,5[92,6;109]	$p_{1-2} = 0,001$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ / FEV ₁ /VC, %	68	77,55[72,25;80,6]	41	88[83;89,6]	$p_{1-2} < 0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ / FEV ₁ /FVC %	68	77,9[72,17;81,8]	41	86,44[82,08;88,37]	$p_{1-2} < 0,001$
СОС ₂₅ -75/ММЕФ ₇₅₋₂₅ , % долж.	68	80,1[75,2;89,35]	41	89,4[82,2;96,8]	$p_{1-2} = 0,003$
ОЕЛ/TLC, % долж.	68	104,6[99,25;110,75]	41	101[95;107,7]	$p_{1-2} = 0,057$
ООЛ/RV, % долж.	68	112,05[97,45;137,2]	41	98,1[87,8;110,4]	$p_{1-2} = 0,003$
ООЛ/ОЕЛ / RV/TLC, % долж.	68	106,55[92,05;126,35]	41	94,1[87,4;105,6]	$p_{1-2} = 0,013$
ВГО/FRCpleth, % долж.	68	106,9[88,7;117,2]	41	89,4[83;103,6]	$p_{1-2} = 0,001$
Raw _{общ.} /Raw _{тол.} , кПа·с/л	68	0,21[0,15;0,29]	41	0,16[0,12;0,2]	$p_{1-2} < 0,001$
Raw _{выд.} /Raw _{эк.} , кПа·с/л	68	0,23[0,18;0,35]	41	0,2[0,15;0,24]	$p_{1-2} = 0,002$
Raw _{ва.} /Raw _{ин.} , кПа·с/л	68	0,18[0,14;0,26]	41	0,19[0,14;0,22]	$p_{1-2} = 0,438$
Zrs5, % долж.	68	127,2[108;138,7]	41	106,4[97,2;122,3]	$p_{1-2} < 0,001$
Rrs5, % долж.	68	128,7[95,2;145,2]	41	102[87,1;112]	$p_{1-2} < 0,001$
Rrs20, % долж.	68	92,2[73,05;117,55]	41	94,5[73,3;99]	$p_{1-2} = 0,247$
(Rrs5-Rrs20)/Rrs5, %	68	20,3[11,4;28,1]	41	12,2[8,6;15,9]	$p_{1-2} < 0,001$
(Rrs5-Rrs20)/Rrs20, %	68	25,4[13,0;39,1]	41	13,9[9,4;19,0]	$p_{1-2} < 0,001$
Rrs5-Rrs20, кПа·с/л	68	0,09[0,07;0,14]	41	0,04[0,03;0,06]	$p_{1-2} < 0,001$
deltaXrs5, кПа·с/л	68	0,1[0,08;0,14]	41	0,09[0,07;0,12]	$p_{1-2} = 0,038$
AX, кПа/лм	68	0,37[0,2;0,56]	41	0,18[0,15;0,21]	$p_{1-2} < 0,001$
DXrs5, кПа·с/л	68	0,07[0,035;0,125]	41	0,04[0,02;0,05]	$p_{1-2} < 0,001$
Co5	68	0,78[0,67;0,88]	41	0,72[0,67;0,79]	$p_{1-2} = 0,046$
fres, Гц	68	46,5[12,5;19]	41	9[7;11]	$p_{1-2} < 0,001$

Примечание: значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манн-Уитни; различия статистически значимы при $p < 0,05$; n — число наблюдений
Note: The significance of differences between groups is calculated using the Mann-Whitney test; differences are statistically significant at $p < 0,05$; n is the number of observations

больных легкой БА выявлены прямые и обратные высоко значимые ($p < 0,001$) корреляционные взаимосвязи:

Так, выявлена сильная прямая корреляционная связь между параметром бронхиального сопротивления $Raw_{\text{выд.}}$ и показателем площади над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (АХ) ($r = 0,73$, $p < 0,001$). Так же установлена средняя прямая, корреляционная связь показателей $Raw_{\text{вд.}}$, $Raw_{\text{общ.}}$ и АХ ($r = 0,67$, $p < 0,001$, $r = 0,68$, $p < 0,001$ соответственно), средняя прямая, высоко значимая корреляционная связь данных параметров с резонансной частотой f_{res} ($r = 0,53$, $p < 0,001$, $r = 0,54$, $p < 0,001$ соответствен-

но). (рис. 1). Таким образом, у большинства пациентов с клиническими проявлениями бронхиальной обструкции и увеличением бронхиального сопротивления наблюдалось повышение показателя площади над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (АХ).

Также нами установлена средняя, прямая корреляционная связь показателя $Rrs5$ с параметрами бронхиального сопротивления $Raw_{\text{выд.}}$ ($r = 0,67$, $p < 0,001$), $Raw_{\text{вд.}}$ ($r = 0,66$, $p < 0,001$), $Raw_{\text{общ.}}$ ($r = 0,67$, $p < 0,001$) и показателя $Rrs20$ с $Raw_{\text{выд.}}$ ($r = 0,54$, $p < 0,001$), $Raw_{\text{вд.}}$ ($r = 0,53$, $p < 0,001$), $Raw_{\text{общ.}}$ ($r = 0,52$, $p < 0,001$) (рис. 2).

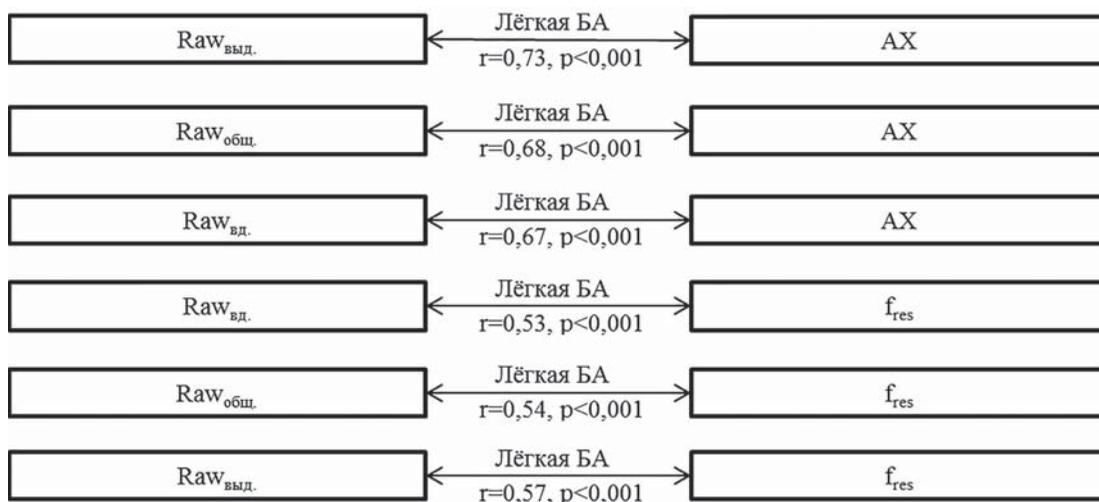


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи параметров бронхиального сопротивления и показателей ИОМ в группе больных легкой БА

Figure 1. Correlation relationships of bronchial resistance parameters and IOM indicators in the group of patients with slight stage of bronchial asthma

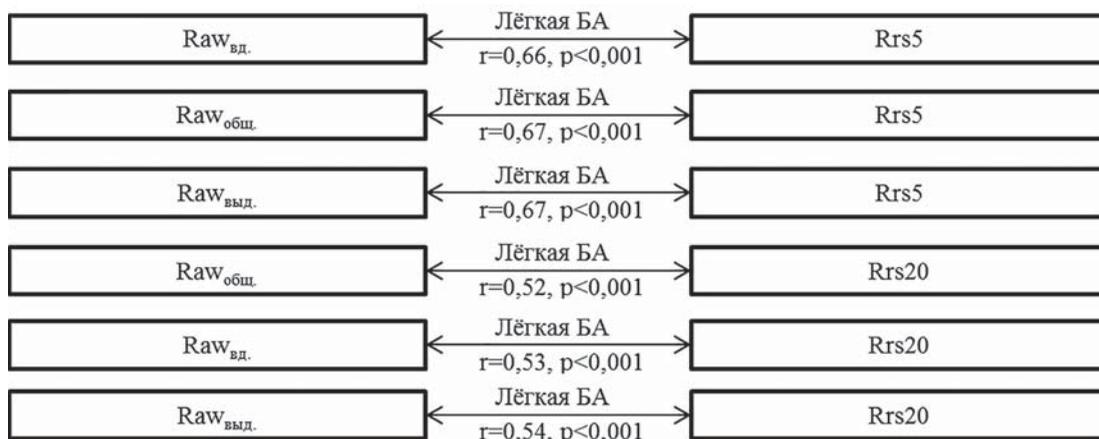


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи показателей бронхиального сопротивления и резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц в группе больных легкой БА

Figure 2. Correlation relationships of bronchial resistance parameters and the respiratory impedance resistive component at the frequency of oscillations 5 and 20 Hz in the group of patients with slight stage of bronchial asthma

Корреляционный анализ показателей спирографии и ИОМ позволил выявить среднюю обратную корреляционную связь между SOC_{25-75} и следующими показателями: Rrs5 ($r=-0,56, p<0,001$), AX ($r=-0,59, p<0,001$), абсолютной частотной зависимостью Rrs5-Rrs20 ($r=-0,50, p<0,001$) и резонансной частотой f_{res} ($r=-0,66, p<0,001$). Обнаружены умеренные обратные корреляционные связи между показателем Rrs20 и индексом Тиффно ($r=-0,50, p<0,001$), индексом Генслера ($r=-0,54, p<0,001$), умеренные обратные корреляционные связи между абсолютной частотной зависимостью Rrs5-Rrs20 и $ОФВ_1$ ($r=-0,46, p<0,001$) индексом Тиффно ($r=-0,49, p<0,001$), индексом Генслера ($r=-0,45, p<0,001$) (рис. 3).

Полученные результаты позволяют судить о том, что показатели ИОМ, такие как площадь над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (AX), абсолютная частотная зависимость Rrs5-Rrs20 и резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 наряду с параметрами спирометрии SOC_{25-75} , $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ могут свидетельствовать о наличии нарушений проходимости дыхательных путей.

Кроме того, в группе больных БА легкого течения установлены умеренные обратные корреляционные связи между показателями ЖЕЛ и ФЖЕЛ

и Rrs5 ($r=-0,34, p=0,005, r=-0,35, p=0,003$ соответственно), абсолютной частотной зависимостью Rrs5-Rrs20 ($r=-0,31, p=0,011, r=-0,36, p=0,002$ соответственно), AX ($r=-0,32, p=0,009, r=-0,34, p=0,005$ соответственно) и резонансной частотой f_{res} ($r=-0,38, p=0,002, r=-0,43, p<0,001$ соответственно) (рис. 4).

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что у больных с вентиляционными нарушениями по обструктивному типу показатели бронхиального сопротивления статистически значимо коррелируют со всеми основными параметрами ИОМ. Наиболее информативными показателями ИОМ оказались абсолютная частотная зависимость Rrs5-Rrs20 и площадь над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (AX), эти показатели находились в тесной взаимосвязи с величиной бронхиального сопротивления и в обратной зависимости со скоростными показателями, такими как $ОФВ_1$, SOC_{25-75} , $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Аналогичные корреляционные связи отмечены между ЖЕЛ, ФЖЕЛ и резистивным компонентом дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5, 20 Гц Rrs5, Rrs20. Таким образом, чем меньше скоростные показатели и больше объем легких, тем больше становится абсолютная частотная зависимость Rrs5-Rrs20, AX и Rrs5, Rrs20.

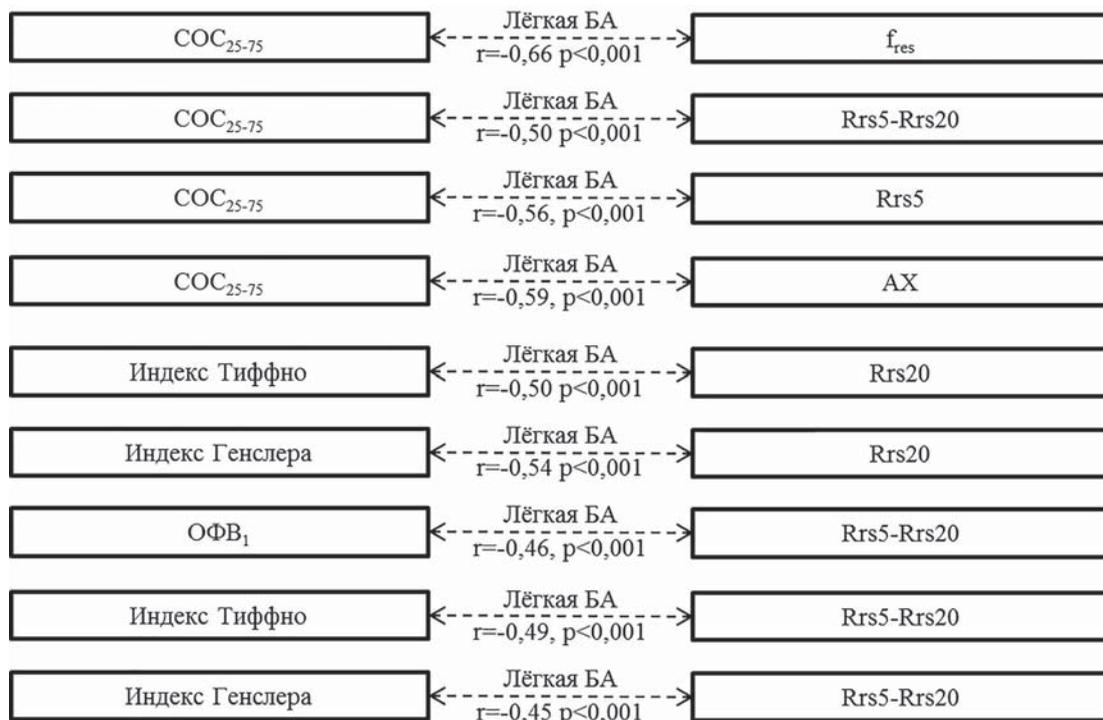


Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи показателей механики дыхания SOC_{25-75} , индекс Тиффно, индекс Генслера, $ОФВ_1$, с данными ИОМ, резистивным компонентом дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц, абсолютной частотной зависимостью, резонансной частотой f_{res} и AX в группе больных легкой БА
Figure 3. Correlation relationships of respiration mechanics parameters MMEF 75/25, Tiffno index, Gensler index, FEV1 with IOM parameters, respiratory impedance resistive component at an oscillation frequency 5 and 20 Hz, absolute frequency dependence, resonance frequency f_{res} and AX in the group of patients with slight stage of bronchial asthma

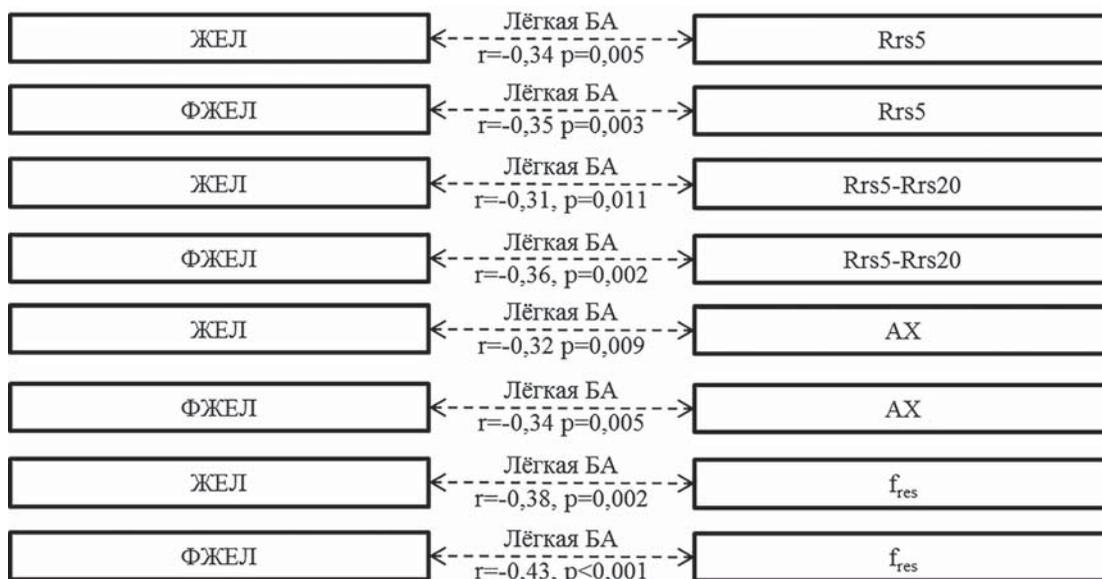


Рисунок 4. Корреляционные взаимосвязи между показателями легочных объемов ЖЕЛ, ФЖЕЛ и резистивным компонентом дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц, абсолютной частотной зависимостью Rrs, резонансной частотой f_{res} и AX в группе больных легкой БА

Figure 4. Correlation relationships between lung volumes parameters VC, FVC and the respiratory impedance resistive component at an oscillation frequency 5 and 20 Hz, absolute frequency dependence Rrs, resonance frequency f_{res} and AX in the group of patients with slight stage of bronchial asthma

В дальнейшем планируется проведение исследования с расширением групп обследуемых и более углубленный анализ взаимосвязей показателей функциональных тестов, в том числе ИОМ со степенью тяжести обструктивных нарушений у больных бронхиальной астмой.

Заключение

По результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Параметры ИОМ статистически значимо взаимосвязаны с показателями бодиплетизмографии и спирографии, в большей степени с показателями бронхиального сопротивления
2. Абсолютная частотная зависимость Rrs5-Rrs20 и площадь над кривой Xrs в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (AX) являются наиболее информативными параметрами ИОМ и находятся в более тесной корреляционной связи с показателями механики дыхания
3. Показатели резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц, 20 Гц, Rrs5, Rrs20 и $\Delta Xrs5$ позволяют дифференцировать локализацию патологического процесса в центральных и периферических ДП и, возможно, в некоторых случаях могут быть более информативны базовых параметров спирографии, у 5 обследуемых (7%) по данным ИОМ изменения были более выражены в сравнении с показателями спирометрии.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice*. 2017; 3: 1. DOI: 10.1186/s40733-016-0029-3.
2. Заболеваемость всего населения России в 2017 году: Статистические материалы. Ч.1. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. 2018; 97-99. Morbidity of the whole population of Russia in 2017: Statistical materials. P.I. M.: The Russian Federation Ministry of Health, Department of Monitoring, Analysis and Strategic Health Development, Federal State Budgetary Institution «Central Research Institute for Health Organization and Informatization» of the Russia Health Ministry. 2018; 97-99 [In Russian].
3. Dusser D., Montani D., Chanez P., et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 6 (62): 591–604. DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
4. Прибылова Н.Н., Прибылов С.А., Махова О.Ю. Распространенность, особенности клинического течения и лечения, фенотипы бронхиальной астмы в Курской области по данным регистра. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5: 120.

- Pribylova N.N., Pribylov S.A., Mahova O.Ju. Prevalence, features of the clinical course and treatment, phenotypes of bronchial asthma in the Kursk region according to the register. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 5: 120 [In Russian].
5. Архипов В.В., Белоусов Д.Ю., Лазарева Н.Б., и др. Бронхиальная астма — исследование проблемы. *Качественная клиническая практика*. 2006; 3:31. Arhipov V.V., Belousov D.Ju., Lazareva N.B., et al. Bronchial asthma — problem study. *Good Clinical Practice*. 2006; 3:31 [In Russian].
 6. Минеев В.Н. Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Полиморфизм гена белка STAT6 и бронхиальная астма. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 9 (3): 102-103. Mineev V.N. Sorokina L.N., Njoma M.A. Polymorphism of a protein gene STAT6 and bronchial asthma. *Kazan medical journal*. 2009; 9 (3): 102-103 [In Russian].
 7. Намазова Л.С., Огородова Л.М., Геппе Н.А., и др. Бронхиальная астма. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (2):12-25. Namazova L.S., Ogorodova L.M., Geppe N.A., et al. Bronchial asthma. *Pediatric Pharmacology*. 2006; 3 (2):12-25 [In Russian].
 8. Beilby J. Asthma monitoring in primary care: time to gather more robust evidence. *Primary Care Respiratory Journal*. 2012; 21:1-7. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00005.
 9. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respiratory Medicine*. 2013; 107(4): 511–518. DOI:10.1016/j.rmed.2012.12.015.
 10. Shi Y., Aledia A.S., Galant S.P., et al. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131(3): 718-723. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.
 11. Santos K. dos, Kwiecinski M.R., Silva J. da. Diagnosis of asthma: the challenge goes on. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. 2016; 53(2): 113. DOI:10.3109/02770903.2015.1060610.
 12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017.
 13. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal*. 2005; 26 (3): 511-522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
 14. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*. 2005; 26 (4): 720-735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
 15. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R., Stam H., eds. *Lung function testing*. Sheffield, UK: European Respiratory Society. 2005; 72–105.
 16. Савушкина О.И., Черняк А.В. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. М.: СТРОМ. 2017; 192 с. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Pulmonary function tests: from theory to practice. М.: STROM. 2017; 192 p. [In Russian].
 17. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Импульсная осциллометрия в оценке провокационного теста. Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 29 ноября — 2 декабря 2005 г. *Пульмонология*. 2005. Приложение: 213 (785). Nekljudova G.V., Chernyak A.V. Impulse oscillometry in the evaluation of the provocative test. Collection of abstracts of the 15th Respiratory diseases National Congress. Moscow, November 29 — December 2, 2005. *Pulmonology*. 2005, application: 213 (785) [In Russian].
 18. Черняк А.В., Амелина Е.Л. Применение импульсной осциллометрии у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2005; 2: 84-88. Chernyak A.V., Amelina E.L. Use of a impulse oscillometry for patients with a mucoviscidosis. *Pulmonology*. 2005; 2: 84-88 [In Russian].
 19. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; 6 :11-24. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Ju., et al. Federal clinical guidelines of the Russian respiratory society on the use of the spirometry method. *Pulmonology*. 2014; 6:11-24 [In Russian].
 20. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., et al. [Die moderne impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden]. *Pneumologie*. 2009; 63 (8): 461- 469. DOI: 10.1055/S-0029-1214938 [In German].
 21. Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., и др. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 391-398. Chernyak A.V., Kameneva M.Ju., Krjukov E.V., et al. Possibilities of impulse oscillometry in the diagnosis of airway obstruction of mild severity. *Pulmonology*. 2018; 28 (4): 391-398 [In Russian].
 22. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005; 26: 948-968.
 23. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмаподобные состояния. Регулярные выпуски «РМЖ». 2002; 5: 232. Chuchalin A.G. Bronchial asthma and asthma-like states. *Russian Medical Journal*. 2002; 5: 232 [in Russian].
 24. Cowie R.L., Underwood M.F., FieldCan S.K. Asthma symptoms do not predict spirometry. *Canadian Respiratory Journal*. 2007; 6 (4): 339-342 DOI: 10.1155/2007/816132.
 25. Кирюхина Л.Д., Каменева М.Ю., Новикова Л.Н. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике рестриктивного варианта вентиляционных нарушений. *Медицинские науки*. 2017; 59 (5): 136-141. Kirjuhina L.D., Kameneva M.Ju., Novikova L.N. Opportunities of impulse oscillometry in the diagnosis of a restrictive variant of ventilation disorders. *Medical sciences*. 2017; 59 (5): 136-141 [In Russian].
 26. Собко Е.А., Ищенко О.П., Демко И.В., и др. Оценка клинико-функционального статуса у больных бронхиальной астмой. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010; 3: 75-79. Sobko E.A., Ishchenko O.P., Demko I.V., et al. Evaluation of the clinical and functional status in patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2010; 3: 75-79 [In Russian].

A

Статья получена/Article received 06.03.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
13.03.2019 г.

В.С. Петров

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

СОПОСТАВЛЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ДИНАМИКИ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

V.S. Petrov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

COMPARISON OF THE PREVALENCE AND DYNAMICS OF ANXIETY, DEPRESSION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

Резюме

Цель. Оценка выраженности, распространенности и пятилетней динамики тревоги и депрессии у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца. **Материал и методы.** В исследование включено 168 пациентов с хронической ревматической болезнью сердца: средний возраст $58,69 \pm 0,47$ года; 141 женщина (83,93%) и 27 мужчин (16,07%). Для оценки тревоги и депрессии использовались: HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии), CES-D (шкала депрессии центра эпидемиологических исследований), STAI (шкала тревоги Спилбергера). Качество жизни оценивалось по суммарным шкалам SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study); KCCQ (Канзасский опросник для больных кардиомиопатией) и MHFLQ (Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН). **Результаты.** Исходно у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца отмечалась незначительная выраженность депрессии и тревоги, исключением был высокий уровень реактивной тревожности по STAI — $48,00 \pm 0,95$. Более выраженными депрессивные расстройства были у исследуемых с III и IV ФК ХСН. По CES-D — $17,58 \pm 1,27$ при ФК I и $23,4 \pm 0,75$ при ФК IV, по HADS — $7,00 \pm 0,64$ при ФК I и $13,6 \pm 0,78$ при ФК IV. Тревожные расстройства, наоборот, были меньше при III и IV ФК ХСН: $8,5 \pm 0,49$ при ФК I и $8,2 \pm 1,02$ при ФК IV по HADS. По STAI реактивная тревожность — $47,58 \pm 1,22$ (ФК I) и $42,8 \pm 1,76$ (ФК IV), по личностной тревожности — $42,67 \pm 1,08$ (ФК I) и $40,4 \pm 1,85$ (ФК IV). За пятилетний период наблюдения отсутствовала негативная и позитивная динамика по данным опросников тревоги и депрессии. Исключением стало нарастание тревоги по HADS на 0,66 балла. По качеству жизни было снижение физического компонента здоровья SF-36 на 1,78, функционального статуса KCCQ на 1,55 и MHFLQ на -3,99. **Заключение.** У исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца выраженность тревоги и депрессии незначительная и не нарастает в течение пяти лет наблюдения. Показатели депрессии более выражены в группе исследуемых с III и IV ФК ХСН, а показатели тревоги у пациентов с I и II ФК ХСН. Увеличение показателей депрессии у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца связано с ухудшением качества жизни. При улучшении значений качества жизни депрессивные проявления уменьшаются, а усиливаются показатели тревоги.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, тревога, депрессия, качество жизни

Для цитирования: Петров В.С. СОПОСТАВЛЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ДИНАМИКИ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 222-228. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-222-228

Abstract

The objective. The assessment of the severity, prevalence and five-year dynamics of anxiety and depression in those studied with rheumatic heart disease. **Materials and methods.** The study included 168 patients with rheumatic heart disease: mean age $58,69 \pm 0,47$ years; 141 women (83,93%) and 27 men (16,07%). To assess anxiety and depression, the following scales were used: HADS (hospital anxiety and depression scale), CES-D (depression scale of the epidemiological research center), and STAI (Spielberger anxiety scale). Quality of life was assessed using total scale SF-36 (Short Form

*Контакты/Contacts. E-mail: dr.vspetrov@gmail.com

Medical Outcomes Study), KCCQ (Kansas questionnaire for patients with cardiomyopathy), and MHFLQ (Minnesota questionnaire for the quality of life of patients with CHF). **Results.** Initially, patients with rheumatic heart disease had mild depression and anxiety, except for the high level of state anxiety according to STAI — 48.00 ± 0.95 . More pronounced depressive disorders were revealed in patients with CHF NYHA III and IV. According to CES-D — $17,58 \pm 1,27$ for FC I and $23,4 \pm 0,75$ for FC IV, for HADS — $7,00 \pm 0,64$ for FC I and $13,6 \pm 0,78$ for FC IV. Anxiety disorders, on the contrary, were less with III and IV FC CHF: $8,5 \pm 0,49$ with FC I and $8,2 \pm 1,02$ with FC IV in HADS. According to STAI state anxiety — $47,58 \pm 1,22$ (FC I) and $42,8 \pm 1,76$ (FC IV), for trait anxiety — $42,67 \pm 1,08$ (FC I) and $40,4 \pm 1,85$ (FC IV). For the five-year period there was no negative and positive dynamics according to the questionnaires of anxiety and depression. The only exception was the increase in anxiety according to HADS by 0.66 points. In terms of quality of life, there was a decrease in physical health according to SF-36 by 1.78, and in overall summary score according to KCCQ by 1.55 and MHFLQ by — 3.99. **Conclusions.** In patients with rheumatic heart disease, the severity of anxiety and depression is insignificant and does not increase during five years of observation. Indicators of depression are more pronounced in the group with CHF NYHA III and IV, and anxiety indicators in patients with CHF NYHA I and II. An increase in depression rates in subjects with rheumatic heart disease is associated with a deterioration in the quality of life. With an improvement in the quality of life values, depressive symptoms decrease, and anxiety rates increase.

Key word: *rheumatic heart disease, anxiety, depression, quality of life*

For citation: Petrov V.S. COMPARISON OF THE PREVALENCE AND DYNAMICS OF ANXIETY, DEPRESSION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 222-228. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-222-228

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-222-228

CES-D — шкала депрессии центра эпидемиологических исследований, EQ-5D — EuroQol Group, HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии, KCCQ — канзасский опросник для больных кардиомиопатией, MHFLQ — Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН, SF-36 — Short Form Medical Outcomes Study, STAI — шкала тревоги Спилбергера, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛТ — личностная тревожность, РТ — реактивная тревожность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств и их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями известна давно. Тревога и депрессия значительно влияют на качество жизни пациентов, их приверженность к лечению и работоспособность [1]. Отмечается, что у лиц с депрессиями чаще развивается коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и внезапная смерть, причем даже в случае невыраженной депрессивной симптоматики [2]. И получается, что как сами сердечно-сосудистые заболевания приводят к тревожно-депрессивным расстройствам, так и тревога с депрессией влияют на нарушения ритма сердца, продолжительность приступов стенокардии и частоту коронарных событий. При этом тревожные расстройства ассоциируются с повышением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 26-41%, а сердечно-сосудистых заболеваний на 52% в случае длительного наблюдения [3, 4]. В литературе указывается, что нарастание тяжести депрессии на 1 балл по шкале самооценки Зунга увеличивает смертность на 8% [5]. А вот данных о связи между тревожными расстройствами и повышением риска смертности от ИБС не получено [3]. Зато тревожные расстройства могут быть связаны с повышением риска коронарных событий [6].

Исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая во многом определяет их течение и прогноз. Распространенность тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ХСН ишемической этиологии по данным литературы составляет от 14% до 60%. Тяжелую депрессию отме-

чают у 17,25% исследуемых, среднетяжелую у 20,9% и легкую у 27,3% [7]. По данным литературы на выраженность и частоту тревожно-депрессивных расстройств при ХСН могут влиять следующие факторы [8-12]: функциональный класс (ФК) ХСН (особенно III и IV ФК); ее длительность; возраст пациента (старше или моложе 60 лет); пол (в случае фракции выброса менее 40% преобладают женщины); сопутствующая патология (сахарный диабет); экономический статус (социально незащищенные пациенты и безработные); уровень образования (более низкий уровень образования); место жительства (проживание в городе); степень информированности о ХСН (неинформированность о ХСН и методах ее лечения).

Депрессия является дополнительным фактором, влияющим на физическую, психическую и социальную активность больных с ХСН. Нередко сопровождающая ХСН пароксизмальная и перманентная фибрилляция предсердий приводит к нарастанию тревоги и депрессии [1]. Также депрессивные расстройства влияют на продолжительность жизни пациентов с ХСН. Считается, что смертность больных с депрессией составляет 25% в сравнении с 11,3% пациентов без признаков расстройств. Данных же по динамическому наблюдению за пациентами с ХСН вследствие приобретенных пороков сердца [13] и частоте встречаемости тревоги и депрессии у таких пациентов мало [14].

Целью работы была оценка выраженности, распространенности и пятилетней динамики тревоги и депрессии у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Материалы и методы

В исследование включено 168 пациентов с ХРБС, проходивших стационарное лечение в областном кардиологическом диспансере и подписавшие информированное согласие. Средний возраст исследуемых — $58,69 \pm 0,47$ года; 141 женщина (83,93%) и 27 мужчин (16,07%). Из исследуемых с диагнозом ХРБС отбирались только пациенты, имевшие митральный стеноз, как достоверный признак ревматического порока. Отсутствие митрального стеноза являлось критерием исключения.

Для объективизации оценки ФК ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы. С I ФК было 22 (13,1%), со II ФК 77 (45,8%), с III ФК 60 (35,7%), с IV ФК 9 (5,4%) исследуемых. Дополнительно оценивалась одышка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 100 мм. Эхокардиография исследуемым проводилась на аппарате Philips Affinity 50 с выполнением оценки линейных размеров сердца, градиентов давления на клапанах.

В оценке тревожно-депрессивных расстройств применялись следующие шкалы оценки тревоги и депрессии: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) с оценкой: 0-7 норма; 8-10 баллов «субклинически выраженная тревога/депрессия»; 11 баллов и более — «клинически выраженная тревога/депрессия». Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D) с оценкой: 0-17 баллов — норма; 18-26 баллов — легкая депрессия; 27-30 баллов — депрессия средней тяжести; 31 балл и выше — тяжелая депрессия. Шкала тревоги Спилбергера (STAI) с оценкой тревожности: до 30 баллов — низкая, 31 — 44 балла — умеренная; 45 и более — высокая [15] с оценкой реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ). ЛТ отражает предрасположенность личности к тревоге и предполагает наличие тенденции воспринимать многие ситуации как угрожающие. ЛТ активизируется при восприятии определенных стимулов, которые расцениваются как опасные для самооценки и самоуважения. РТ (или ситуативная тревожность) характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, озабоченностью, нервозностью и беспокойством. РТ возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию и может быть разной по интенсивности и динамичности во времени.

Качество жизни оценивалось с использованием общего опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36 v.1), оценивающего качество жизни за последние 4 недели с обработкой баллов по 8 шкалам и формирующего два суммарных измерения: физический и психический компонент здоровья. Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) с оценкой двух суммарных показателей: функционального статуса и суммарного клинического показателя. Специфического для ХСН Миннесотского опросника качества жизни больных ХСН

(MHFLQ), состоящего из 21 пункта. Также использовалась шкала оценки качества жизни из опросника EuroQol Group — EQ-5D.

Для статистической обработки полученных данных использована программа IBM SPSS Statistics 23.0 с оценкой t-критерия для независимых выборок, критерия Краскала-Уоллиса и корреляции Пирсона. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у исследуемых с ХРБС распространенность депрессии по CES-D составила: 39,9% — норма; 38,7% — легкая депрессия; 8,9% — депрессия средней тяжести; 12,5% — тяжелая депрессия. По HADS (депрессия): 39,9% — норма; 36,3% — «субклинически выраженная депрессия»; 23,8% — «клинически выраженная депрессия». Частота встречаемости тревоги по HADS (депрессия) была: 36,9% — норма; 32,2% — «субклинически выраженная тревога»; 30,9% — «клинически выраженная тревога». По STAI низкая РТ была у 3,0%; умеренная РТ у 33,3%; высокая РТ у 63,7% исследуемых. Распространенность ЛТ по STAI была низкой у 10,7%; умеренной у 52,4%; высокой у 36,9% пациентов с ХРБС.

Средняя дистанция теста 6-минутной ходьбы у пациентов составила $330,91 \pm 8,42$ метра и в течение 5 лет незначимо снижалась до $324,92 \pm 8,42$ метра, но значение оставалось в рамках II ФК ХСН. Одышка, которая является одним из основных симптомов ХСН, хотя и нарастала по данным ВАШ одышки с $47,21 \pm 2,90$ мм до $50,58 \pm 3,74$ мм, но прирост был незначимым.

При оценке показателей эхокардиографии (табл. 1) выявлено статистически значимое увеличение размеров левого предсердия на 0,25 см, аорты на 0,12 см и уменьшение площади митрального отверстия на $0,10 \text{ см}^2$ в течение пяти лет. Также увеличивалось давление на аортальном клапане у пациентов с комбинированным аортальным стенозом на 7,47 mmHg. По остальным показателям значимой динамики не было.

Оценка суммарных показателей динамики качества жизни показала следующие результаты (табл. 2). У исследуемых статистически значимой в течение 5 лет была динамика показателей физического компонента здоровья SF-36 на 1,78, функционального статуса KCCQ на 1,55 и MHFLQ на 3,99, отразившая снижение качества жизни. По другим значениям тоже было ухудшение качества жизни на 0,78 психического компонента здоровья SF-36 и на 2,31 шкалы EQ-5D, также улучшение на 1,76 по шкале клинического состояния KCCQ, но изменения были статистически незначимы.

На фоне вышеперечисленных изменений в дистанции теста 6-минутной ходьбы, одышки, эхо-

кардиографических показателей и качества жизни у исследуемых имела место легкая депрессия по данным CES-D как изначально ($20,02 \pm 0,86$), так и через 5 лет наблюдения ($20,63 \pm 0,79$). По данным опросника HADS показатели депрессии хотя и условно увеличивались с «нормы» ($7,98 \pm 0,35$) до «субклинически выраженной депрессии» ($8,04 \pm 0,36$), рост показателя был статистически незначимым

(табл. 3). Показатель тревоги по HADS соответствовал «субклинически выраженной тревоге» — $8,06 \pm 0,39$ и незначительно, но статистически значимо нарастал через 5 лет ($8,72 \pm 0,32$). Результаты оценки опросника STAI показали высокий уровень РТ $48,00 \pm 0,95$ и $46,9 \pm 1,04$ (через 5 лет) и умеренную ЛТ $39,58 \pm 0,86$ и $39,66 \pm 0,89$ (через 5 лет) без статистически значимой динамики показателей.

Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей за 5 лет

Table 1. Dynamics of echocardiographic parameters for 5 years

Показатель эхокардиографии / Echocardiographic parameters	Среднее значение / Average value		p
	Исходно / Initial	Через 5 лет / After 5 years	
Аорта, см / Aorta, cm	$3,27 \pm 0,03$	$3,39 \pm 0,03$	0,001
Левое предсердие, см / Left atrium, cm	$4,83 \pm 0,06$	$5,08 \pm 0,06$	0,001
Конечный диастолический размер, см / LVED, cm	$5,51 \pm 0,06$	$5,51 \pm 0,06$	0,951
Конечный систолический размер, см / LVES, cm	$3,64 \pm 0,05$	$3,63 \pm 0,06$	0,771
Фракция выброса, % / Ejection fraction, %	$61,97 \pm 0,5$	$61,38 \pm 0,7$	0,362
ТМЖП, см / IVS, cm	$1,16 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,03$	0,550
ТЗСЛЖ, см / LVPW, cm	$1,11 \pm 0,03$	$1,29 \pm 0,32$	0,139
Правый желудочек, см / Right ventricle	$2,83 \pm 0,05$	$2,74 \pm 0,06$	0,127
Правое предсердие, см / Right atrium	$4,62 \pm 0,27$	$4,80 \pm 0,16$	0,585
SMo, см ² / MVA, cm ²	$1,88 \pm 0,05$	$1,78 \pm 0,04$	0,026
Давление левый желудочек–аорта, mmHg / Pressure of the left ventricle — aorta, mmHg	$25,51 \pm 2,00$	$32,98 \pm 3,74$	0,006
Давление на ТК, mmHg / Pressure in TV, mmHg	$33,89 \pm 1,02$	$35,16 \pm 1,36$	0,348

Примечание: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, SMo — площадь митрального отверстия,

ТК — трикуспидальный клапан

Note: LVED — left ventricle end-diastolic dimension, LVES — left ventricle end-systolic dimension, IVS — interventricular septum, LVPW — left ventricular posterior wall, MVA — mitral valve area, TV — tricuspid valve

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни в течение 5 лет

Table 2. Quality of life indicators dynamics for 5 years

Опросники качества жизни / Quality of life questionnaires	Среднее значение / Average value		p
	Исходно / Initial	Через 5 лет / After 5 years	
Шкала / Scale EQ-5D	$52,86 \pm 1,70$	$50,55 \pm 1,96$	0,233
SF36, физический компонент здоровья / Physical health	$35,79 \pm 0,78$	$34,01 \pm 0,77$	0,008
SF36, психический компонент здоровья / Mental health	$38,94 \pm 1,13$	$38,16 \pm 0,88$	0,505
KCCQ, функциональный статус / Overall summary score	$22,61 \pm 0,78$	$21,06 \pm 0,78$	0,020
KCCQ, суммарный клинический показатель / Clinical summary score	$48,70 \pm 1,96$	$50,46 \pm 1,72$	0,369
MHFLQ	$43,79 \pm 1,65$	$47,78 \pm 1,96$	0,033

Таблица 3. Динамика тревоги и депрессии по данным опросников

Table 3. Dynamics of anxiety and depression according to questionnaires

Шкала тревоги / депрессии Scale anxiety / depression	Разность средних / Average difference	95% ДИ/CI	p
CES-D	-0,61	-1,91 — 0,69	0,357
HADS (тревога / anxiety)	-0,66	-1,25 — -0,07	0,280
HADS (депрессия / anxiety)	-0,06	-0,71 — 0,59	0,855
STAI (РТ / state anxiety)	1,10	-0,41 — 2,61	0,153
STAI (ЛТ / trait anxiety)	-0,08	-1,34 — 1,18	0,900

Примечание: ДИ — доверительный интервал

Note: CI — confidence interval

Когда исходно была проведена оценка зависимости тревожно-депрессивных расстройств от ФК ХСН, выяснилось, что показатель депрессии по данным CES-D хотя и увеличивался на 5,8 балла от $17,6 \pm 1,27$ в группе с ФК I до $23,4 \pm 0,75$ в группе с ФК IV, повышение было незначимым (табл. 4). А вот по данным шкалы HADS депрессия нарастала от отсутствия при ФК I ($7,00 \pm 0,64$) до «клинически выраженной депрессии» при ФК IV ($13,6 \pm 0,78$). Показатели тревоги, наоборот, в отличие от показателей депрессии, уменьшались по мере увеличения ФК ХСН. И если снижение на 0,3 балла по данным шкалы тревоги HADS было незначимым и оставалось в рамках «субклинически выраженной тревоги», то снижение показателей тревоги опросника STAI от ФК I к ФК IV было статистически значимым и по показателям РТ и ЛТ. Показатель ЛТ снижался в рамках умеренной тревожности на 2,27 балла, а показатель РТ снижался от высокой тревожности до умеренной на 4,78 балла. Повторная оценка тревожно-депрессивных расстройств через пять лет наблюдения за пациентами (табл. 5) хотя и показала снижение депрессии

от группы с ФК I к группе с ФК IV по CES-D на 4,58 балла, по шкале HADS на 0,58 балла, снижение было статистически не значимым. По значениям тревоги также не получено статистически значимых результатов усиления тревоги по шкалам STAI: РТ на 6,6 балла и ЛТ на 2,2 балла.

Поскольку в литературе часто обсуждается влияние фибрилляции предсердий (ФП) на течение ХСН и качество жизни, нами было проведено сравнение показателей тревожно-депрессивных расстройств в зависимости от наличия синусового ритма (49,4% исследуемых) или перманентной ФП (51,6%) (табл. 6). Никаких значимых различий по депрессивным и тревожным расстройствам между группами не получено. Показатели депрессии и по CES-D соответствовали легкой депрессии, и по шкале HADS имела место «субклинически выраженная депрессия» в обеих группах. По шкале HADS также была «субклинически выраженная тревога» в обеих группах. По опроснику STAI умеренная тревожность по ЛТ и высокая по РТ и в случае синусового ритма, и в случае перманентной ФП.

Таблица 4. Изменения тревоги и депрессии в зависимости от ФК ХСН
Table 4. Changes in anxiety and depression, depending on FC XC

Шкала тревоги / депрессии Scale anxiety / depression	ρ	ФК/ФК I	ФК/ФК II	ФК/ФК III	ФК/ФК IV
CES-D	0,410	$17,6 \pm 1,27$	$20,8 \pm 0,85$	$20,1 \pm 0,94$	$23,4 \pm 0,75$
HADS (депрессия / depression)	0,001	$7,0 \pm 0,64$	$7,8 \pm 0,32$	$7,9 \pm 0,37$	$13,6 \pm 0,78$
HADS (тревога / anxiety)	0,074	$8,5 \pm 0,49$	$8,7 \pm 0,41$	$8,1 \pm 0,42$	$8,2 \pm 1,02$
STAI (РТ / state anxiety)	0,042	$47,6 \pm 1,22$	$47,1 \pm 0,93$	$48,4 \pm 0,98$	$42,8 \pm 1,76$
STAI (ЛТ / trait anxiety)	0,008	$42,7 \pm 1,08$	$38,7 \pm 0,87$	$42,0 \pm 0,91$	$40,4 \pm 1,85$

Таблица 5. Показатели тревоги и депрессии в зависимости от ФК ХСН через 5 лет наблюдения
Table 5. Indicators of anxiety and depression depending on FC CHF after 5 years of observation

Шкала тревоги / депрессии Scale anxiety / depression	ρ	ФК/ФК I	ФК/ФК II	ФК/ФК III	ФК/ФК IV
CES-D	0,539	$19,3 \pm 2,1$	$21,0 \pm 1,16$	$19,6 \pm 1,18$	$14,7 \pm 1,11$
HADS (депрессия / depression)	0,098	$7,3 \pm 0,97$	$8,4 \pm 0,43$	$6,4 \pm 0,70$	$6,7 \pm 1,48$
HADS (тревога / anxiety)	0,149	$7,9 \pm 0,85$	$8,5 \pm 0,49$	$8,9 \pm 0,38$	$7,0 \pm 0,37$
STAI (РТ / state anxiety)	0,801	$48,1 \pm 3,07$	$47,0 \pm 1,43$	$48,3 \pm 1,91$	$54,7 \pm 4,82$
STAI (ЛТ / trait anxiety)	0,670	$39,5 \pm 3,13$	$40,6 \pm 1,25$	$40,0 \pm 0,98$	$41,7 \pm 0,84$

Таблица 6. Выраженность тревоги и депрессии в зависимости от наличия ФП
Table 6. Severity of anxiety and depression, depending on the presence of AF

Шкала тревоги / депрессии Scale anxiety / depression	ρ	ФП/АФ	95% ДИ/CI	СР/SR	95% ДИ/CI
CES-D	0,883	$19,3 \pm 0,59$	18,34-20,47	$20,98 \pm 0,85$	19,31-22,66
HADS (депрессия / depression)	0,462	$7,88 \pm 0,33$	7,23-8,53	$7,95 \pm 0,31$	7,34-8,57
HADS (тревога / anxiety)	0,945	$7,72 \pm 0,34$	7,04-8,40	$9,02 \pm 0,34$	8,34-9,69
STAI (РТ / state anxiety)	0,214	$47,8 \pm 0,80$	46,22-49,38	$47,42 \pm 0,83$	45,79-49,06
STAI (ЛТ / trait anxiety)	0,287	$41,28 \pm 0,73$	39,82-42,74	$40,81 \pm 0,78$	39,27-42,35

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий, СР — синусовый ритм, ДИ — доверительный интервал
Note: AF — atrial fibrillation, SR — sinus rhythm, CI — confidence interval

Таблица 7. Корреляция суммарных шкал опросников качества жизни с показателями тревоги и депрессии
Table 7. Correlation of total scales quality of life questionnaires with anxiety and depression indicators

Шкала тревоги / депрессии Scale anxiety / depression	SF 36 (ФКЗ / PH)	SF 36 (ПКЗ / MH)	КССQ (ФС / OSS)	КССQ (СКП / CSS)	MHFLQ	Шкала / Scale EQ-5D
CES-D	-0,44**	-0,67**	-0,37**	-0,51**	0,52**	-0,32**
HADS (депрессия / depression)	-0,46**	-0,64**	-0,41**	-0,38**	0,46**	-0,39**
HADS (тревога / anxiety)	-0,32**	0,42*	-0,23**	-0,45**	0,47**	-0,11
STAI (PT / state anxiety)	0,437**	0,58**	0,37**	0,52**	-0,59**	0,28**
STAI (ЛТ / trait anxiety)	0,30**	0,47**	0,26**	0,44**	-0,51**	0,21**

Примечание: ФКЗ — физический компонент здоровья, ПКЗ — психический компонент здоровья, ФС — функциональный статус, СКП — суммарный клинический показатель, * — корреляция значима на уровне 0,05/, ** — корреляция значима на уровне 0,01

Note: PH — physical health, MH — mental health, OSS — overall summary score, CSS — clinical summary score, * — correlation is significant at the level 0,05, ** — correlation is significant at the level 0,01

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная взаимосвязь средней силы между показателями депрессии по шкале CES-D и качеством жизни: психический компонент здоровья SF-36, суммарный клинический показатель КССQ и MHFLQ (табл. 7). И прямая связь средней силы между значениями реактивной тревожности по STAI с психическим компонентом здоровья SF-36 и суммарным клиническим показателем КССQ. В целом, по всем основным шкалам опросников качества жизни имела место значимая корреляция от слабой силы связи до средней. Тревожно-депрессивные изменения коррелировали с суммарными показателями опросника SF-36 — физическим и психическим компонентом здоровья; КССQ — функциональным статусом и суммарным клиническим показателем и данными MHFLQ. Чем выше было качество жизни по данным суммарных шкал опросников, в том числе шкалы здоровья EQ-5D тем больше была выраженность тревожных расстройств. А выраженность депрессии росла по мере снижения качества жизни.

Обсуждение

Исходно у пациентов с ХРБС отмечалась незначительная выраженность депрессии и тревоги. Исключением был показатель PT STAI, который превышал 45 баллов ($48,00 \pm 0,95$) и соответствовал высокому уровню тревожности. Хотя в литературе [15] для ХСН ишемической этиологии уровень PT указывается на уровне $34,3 \pm 12,5$, а ЛТ — $34,5 \pm 11,7$, а распространенность тревожности по HADS колеблется от 24,7% (умеренная) до 32,6% (высокая) [8]. За пятилетний период наблюдения за исследуемыми с ХРБС отрицательная динамика по показателям теста 6-минутной ходьбы и ВАШ одышки отсутствовала. Значимо уменьшалась площадь митрального отверстия $0,1 \text{ см}^2$, увеличивались линейные размеры левого предсердия на $0,25 \text{ см}$ и ухудшалось качество жизни по физическому компоненту здоровья SF-36 на 1,78, функциональному статусу КССQ на 1,55 и MHFLQ на -3,99. На этом фоне за 5 лет отсутствовала выра-

женная как негативная, так и позитивная динамика по данным опросников тревоги и депрессии. Исключением стало только нарастание тревоги по HADS на 0,66 балла.

Изменения в показателях тревоги и депрессии получены при исходной оценке пациентов в зависимости от ФК ХСН. Так, выраженность депрессивных расстройств увеличивалась у исследуемых с III и IV ФК ХСН. По CES-D с $17,58 \pm 1,27$ при ФК I до $23,4 \pm 0,75$ при ФК IV, а по HADS с $7,00 \pm 0,64$ при ФК I до $13,6 \pm 0,78$ при ФК IV, что согласуется с литературными данными [8]. А вот тревожные расстройства наоборот, снижались при III и IV ФК: с $8,5 \pm 0,49$ при ФК I до $8,2 \pm 1,02$ при ФК IV по данным шкалы HADS. По опроснику STAI тоже было снижение показателей тревоги: по PT с $47,58 \pm 1,22$ (ФК I) до $42,8 \pm 1,76$ (ФК IV), по ЛТ с $42,67 \pm 1,08$ (ФК I) до $40,4 \pm 1,85$ (ФК IV). Через 5 лет наблюдалась обратная картина: происходило снижение депрессии по CES-D и HADS у исследуемых с III и IV ФК ХСН и нарастание показателей тревоги по HADS и STAI в сравнении с пациентами с I и II ФК, однако статистическая значимость различий не получена. Хотя в литературе указывается, что уровень депрессии должен нарастать с увеличением длительности ХСН [8].

Как оказалось, дополнительного вклада на усиление тревожно-депрессивных расстройств наличие перманентной ФП у исследуемых с ХРБС не оказывает. Показатели и тревоги, и депрессии были в основном умеренные в группе с ФП и синусовым ритмом, и статистически значимо не различались. В литературе, наоборот, указывается на нарастание уровня тревоги на 18,2% и депрессии на 20,9% в сравнении с больными без аритмии [1], но речь идет о пациентах с ишемической этиологией ХСН.

Поскольку, с одной стороны, наличие тревоги и депрессии ухудшает качество жизни людей [14], а с другой, наличие тревожно-депрессивных расстройств само по себе является проявлением и исходом сниженного качества жизни, была выполнена оценка корреляции этих показателей. Практически по всем суммарным шкалам неспецифических опросников качества жизни была обратная значимая корреляция на уровне 0,01 по показателям депрессии и пря-

мая по тревоге по шкалам РТ и ЛТ опросника STAI с силой связи от слабой до средней. Т.е. чем лучше было качество жизни пациентов с ХРБС, тем сильнее была выраженность тревоги и слабее депрессии. Аналогичные результаты получены по специфическому для ХСН опроснику MNFLQ: чем выше был показатель MNFLQ (хуже качество жизни), тем более выражена депрессия и меньше выражена тревога. Возможно, это обусловлено тем, что тревога является эмоциональной реакцией и при длительном низком качестве жизни перерастает в депрессию, а последняя, по литературным данным, тесно связана с низким качеством жизни [9]. И наоборот, пациенты с лучшим качеством жизни больше беспокоятся о состоянии здоровья и имеют повышенный уровень тревожности.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ХРБС выраженность тревоги и депрессии незначительная и в течение пяти лет наблюдения не нарастает. Показатели депрессии более выражены в группе исследуемых с III и IV ФК ХСН, а показатели тревоги у пациентов с I и II ФК ХСН. Увеличение показателей депрессии у исследуемых с ХРБС связано с ухудшением качества жизни. При улучшении значений качества жизни депрессивные проявления уменьшаются, а усиливаются показатели тревоги.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Скурихина О.Н., Миллер О.Н. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2009; 55: 14-18.
Skurikhina O.N., Miller O.N. Levels of anxiety and depression in patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation. Journal of arrhythmology. 2009; 55: 14-18. [in Russian]
2. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007; 33 (1): 44-48.
Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V., et al. Clinical and epidemiological program for studying depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease (COORDINATE): results of the therapeutic part of multicenter study. Heart: magazine for practicing doctors. 2007; 33 (1): 44-48. [in Russian]
3. Celano C.M., Millstein R.A., Bedoya C.A., et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. Am Heart J. 2015;170(6):1105-1115. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.013>
4. Emdin C.A., Odutayo A., Wong C.X., et al. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Am J Card. 2016; 118(4):511-519. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.041>
5. Murberg T.A., Furze G. Depressive symptoms and mortality in patients with congestive heart failure: a six year follow up study. Med Sci Monit. 2004; 10(12):643-648.
6. Roest A.M., Martens E.J., de Jonge P., et al. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(1) :38-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.034>
7. Delville C.L., McDougall G. A systematic review of depression in adults with heart failure: instruments and incidence. Issues Ment Health Nurs. 2008;29(9):1002-1017.
8. Polikandrioti M., Goudevenos. J., Michalis L.K., et al. Factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with heart failure. Hellenic J Cardiol. 2015; 56(1):26-35.
9. Carels R.A. The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients. Qual. Life Res. 2004; 13(1): 63-72.
10. Dekker R.L., Peden A.R., Lennie T.A., et al. Living with depressive symptoms: patients with heart failure. Am.J. Crit. Care. 2009; 18(4): 310-318.
11. Johansson P., Dahlström U., Broström A. Consequences and predictors of depression in patients with chronic heart failure: implications for nursing care and future research. Prog. Cardiovasc. Nurs. 2006; 21 (4): 202-211.
12. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2014; 4:55-68.
Yakushin S.S., Filippov E.V. The main directions of the primary prevention of cardiovascular disease. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2014; 4:55-68. [in Russian].
13. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015; 3:83-87. doi: 10.17816/pavlovj2015383-87
Petrov V.S. Result of 5-year observation for patients with rheumatic heart disease. IP Pavlov Medical Biological Herald 2015; (3):83-7. doi: 10.17816/pavlovj2015383-87 [in Russian].
14. Khan S.A., Azhar S., Asad S.M., Iqbal A., Kousar R., Ahmad M., et al. Assessment of anxiety and depression in hospitalized cardiac patients of Faisalabad Institute of Cardiology, Pakistan. Trop J Pharm Res. 2016; 15(11):2483-2488. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i11.25>
15. Jiang W., Kuchibhatla K., Cuffe M.S., Christopher E.J., Alexander J.D., Clary G.L., et al. Prognostic Value of Anxiety and Depression in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation. 2004. 110(22):3452-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148138.25157.F9>

Статья получена/Article received 03.04.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
12.04.2019 г.

Г.Ш. Сафуанова*¹, Н.Р. Рябчикова¹, Г.А. Гайсарова²,
Е.Г. Царева², Д.Р. Сафуанова³

¹— ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института последипломного образования, Уфа, Россия

²— ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, отделение гематологии, Уфа, Россия

³— ФГБОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ *BCR-ABL* Y253H И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

G.Sh. Safuanova¹, N.R. Ryabchikova¹, G.A. Gaisarova²,
E.G. Tsareva², D.R. Safuanova³

¹— «Bashkir State Medical University», Ufa, Russia

²— Republican Clinical Hospital them. G.G. Kuvatov, Ufa, Russia

³— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Medicine, Moscow, Russia

CLINICAL CASE OF TREATMENT OF A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH A MUTATION *BCR-ABL* Y253H AND COMORBIDITIES

Резюме

В статье представлены сведения о методах диагностики и таргетной терапии хронического миелолейкоза. Рассматривается клинический случай хронического миелолейкоза с развитием резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ 1-го поколения, назначением ингибитора тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниба) с учетом коморбидности, развитием нежелательных явлений в виде фиброзирующего альвеолита и тяжелого плеврита, перевод на nilotinib с удовлетворительной переносимостью, но отсутствием эффекта от лечения. Исследование мутационного статуса выявило мутацию *BCR-ABL* Y253H, что позволило индивидуализировать терапию пациента, получить большой молекулярный ответ и преодолеть нежелательные явления. Развитие резистентности или потеря ответа на проводимое лечение ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе с коморбидностью требует своевременного определения мутаций киназного домена *BCR-ABL* и способствует выбору ранней персонализированной терапии для конкретного пациента.

Ключевые слова: клинический случай, хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, резистентность, мутация *BCR-ABL*

Для цитирования: Сафуанова Г.Ш., Рябчикова Н.Р., Гайсарова Г.А. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ *BCR-ABL* Y253H И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 229-234. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-229-234

Abstract

The article presents information on the methods of diagnosis and targeted therapy of chronic myeloid leukemia (CML). A clinical case of CML with the development of resistance to therapy with 1st generation tyrosine kinase inhibitors (ITK), the appointment of 2nd generation ITK (dasatinib)

*Контакты/Contacts. E-mail: SafuanovaGSH@gmail.com

with regard to comorbidity, the development of adverse events in the form of fibrosing alveolitis and severe pleurisy, translation of nilotitis in the form of fibrosis of the alveolitis and severe pleurisy is considered, but the lack of effect of treatment. The study of the mutational status revealed a BCR-ABL Y253H mutation, which made it possible to individualize the patient's therapy, obtain a large molecular response, and overcome undesirable phenomena. The development of resistance or the loss of response to the treatment of ITK in CML with comorbidity requires the timely identification of mutations in the kinase domain of BCR-ABL and contributes to the selection of early personalized therapy for a particular patient.

Key words: *clinical case, chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, resistance, BCR-ABL mutation*

For citation: Safuanova G.Sh. 1, Ryabchikova N.R. 1, Gaisarova G.A. et al. CLINICAL CASE OF TREATMENT OF A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH A MUTATION BCR-ABL Y253H AND COMORBIDITIES. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 229-234. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-229-234

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-229-234

БК — бластный криз, БМО — большой молекулярный ответ, ИТК — ингибиторы тирозинкиназы, ПГО — полный гематологический ответ, ПЦО — полный цитогенетический ответ, ФА — фаза акселерации, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ХФ — хроническая фаза

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — хроническое заболевание крови и костного мозга, клональный миелолиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических клетках предшественниках [14].

Заболеваемость составляет приблизительно 1:100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 30-50 лет, около 30% составляют больные старше 60 лет [3, 13].

Уникальная особенность ХМЛ — наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокации t(9;22)(q34;q11), так называемой филадельфийской хромосомы (Ph⁻-хромосомы) и, соответственно, химерного онкогена *BCR-ABL*. Продукция *BCR-ABL*-зависимой тирозинкиназы (протеин p210) играет ключевую роль в лейкозной трансформации клеток при ХМЛ [1, 3, 9].

Предположить наличие ХМЛ возможно на основании следующих клинико-гематологических данных: лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, эозинофильно-базофильная ассоциация, анемия, тромбоцитоз или тромбоцитопения, гепато- и спленомегалия. Выявление Ph-хромосомы цитогенетическим методом либо гена *BCR-ABL* молекулярно-генетическим методом является обязательным для установления диагноза ХМЛ [14].

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ), фазу акселерации (ФА), фазу бластной трансформации или бластный криз (БК). Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе течения.

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph⁻-положительного опухолевого клона и достижение ремиссии. Стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибиторами *BCR-ABL* тирозинкиназы (ИТК). Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на *BCR-ABL*-положительные опухолевые клетки. При этом снижается риск прогрессии

заболевания, увеличивается выживаемость пациентов [1, 3, 8, 18]. Схемы лечения ХМЛ имеют четкий порядок и разделяются на первую, вторую и третью линию [2]. Ремиссия ХМЛ определяется следующими понятиями: Полный гематологический ответ (ПГО) — количество кровяных клеток в пределах нормы и исследования не выявляют незрелые формы лейкоцитов. Размер селезенки сократился до нормальных величин. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) — при цитогенетическом исследовании костного мозга нет клеток с Филадельфийской хромосомой (*BCR-ABL*). Большой молекулярный ответ (БМО) — тест ПЦР все еще выявляет *BCR-ABL*, однако на низком уровне (менее 0,1%). Среди специалистов такой ответ считается оптимальным. Полный молекулярный ответ (ПМО) — тест ПЦР все еще выявляет *BCR-ABL*, однако на очень низком уровне вплоть до технического предела обнаружения (уровень ниже 0,01% при МО4 и ниже 0,0032% при МО4,5). Молекулярно-неопределяемое заболевание — тест ПЦР не выявляет *BCR-ABL* в крови или костном мозге [5, 15]. Однако у большинства пациентов по-прежнему может быть очень малое число копий гена *BCR-ABL*, не поддающееся техническому обнаружению.

Мутационный анализ *BCR-ABL* определяют в фазе акселерации и бластного криза. Также наличие мутаций тирозинкиназного домена *BCR-ABL* рекомендуется исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [12, 16, 19]. Именно мутация в гене *BCR ABL* является частой причиной формирования резистентности к терапии ИТК, которая обнаруживается примерно у 16-20% пациентов [4, 6, 7, 21].

Представлен клинический случай пациента с хроническим миелолейкозом, резистентным к таргетной терапии препаратами тирозинкиназ с мутацией *BCR-ABL* Y253H. Данная мутация при ХМЛ по литературным данным встречается в 6-10% случаев всех мутаций киназного домена *BCR ABL* и характеризуется максимально неблагоприятным прогнозом и короткой выживаемостью, даже хуже чем при мутации T315I [17].

Клиническое наблюдение

Пациент Ф. 64 года, впервые был госпитализирован в гематологическое отделение в ноябре 2011 года для обследования и лечения с предварительным диагнозом: Хронический миелолейкоз, хроническая фаза. При поступлении предъявлял жалобы на ноющую боль в области левого подреберья в положении на левом боку, общую слабость, потливость, лихорадку до 37°C, головную боль. Считал себя больным в течение месяца. При обследовании по месту жительства выявлены изменения в анализе крови — лейкоцитоз, тромбоцитоз, по данным УЗИ — спленомегалия (+5 см). Для уточнения диагноза пациент был направлен на консультацию к гематологу. В анамнезе из перенесенных заболеваний детские инфекции, ОРВИ, ангина, оперативное лечение по поводу гнойного процесса в области копчика в 1986 году. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный (2002 год) кардиосклероз. Аллергический и семейный анамнез не отягощены. Вредных привычек нет. При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное, кожные покровы розовые, чистые, влажные, подкожная клетчатка развита умеренно, температура тела 37,2°C. Отеков нет. Лимфоузлы не пальпируются. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 145/90 мм рт.ст., ЧСС-72 удара в минуту. Со стороны органов пищеварения: язык умеренно обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в левом подреберье. Печень при пальпации увеличена +2 см от края реберной дуги, селезенка +4-5 см от края реберной дуги. По данным УЗИ: увеличение селезенки, размеры: 186×76×102мм, увеличение печени +10 см, киста левой почки, диффузные изменения поджелудочной железы.

В общем анализе крови (ОАК) выявлены лейкоцитоз, тромбоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы до низкодифференцированных форм нейтрофилов: эритроциты — $4,10 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 115г/л, средний объем эритроцита — 87, тромбоциты — $1277 \times 10^9/л$, лейкоциты — $137 \times 10^9/л$, бласты — 2%, промиелоциты — 4%, миелоциты — 17%, моноциты — 3%, лимфоциты — 8%, сегментоядерные — 52%, палочкоядерные — 2%, юные — 2%, базофилы — 10%. В миелограмме: миелокарициты 255000, мегакарициты — 210, миелобласты — 13,0%, промиелоциты — 1,0%, миелоциты — 19%, метамиелоциты — 4%, п — 12,7%, с — 26,0%, э — 11%, л — 1%, м — 3%, нормобласты — 9%. Заключение: костный мозг гиперклеточный, полиморфный. Мегакарицитарный росток раздражен. Незначительное раздражение миелоидного ростка. Увеличено количество бластных клеток. Увеличено количество эозинофилов до эозинофильных миелоцитов. Эритроидный росток сужен. При проведении цитогенетического исследования, обнаружена специфическая трансло-

кация t (9;22) (q34;q11), так называемая филадельфийская хромосома (Ph-хромосома) в 100% метафаз. На основании клинико-лабораторных данных и цитогенетического исследования, согласно критериям ВОЗ и ELN, установлен клинический диагноз: *Основной*: Хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза. *Сопутствующий*: Ишемическая болезнь сердца. ПИКС 2002 год. Гипертоническая болезнь II стадии, степень 3, риск 4.

Для коррекции лейкоцитоза и тромбоцитоза получал терапию гидроксикарбамидом (гидреа) в дозе 2000 мг/сут. С целью профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, принимал аллопуринол 300мг/сутки, сочетая с обильным питьевым режимом. С конца декабря 2011 года пациент амбулаторно начал прием 1 линии ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) иматиниб (гливек) 400 мг/сутки с положительным эффектом. С июня 2012 года ухудшение гематологических показателей: лейкоцитоз — $16,5 \times 10^9/л$, тромбоцитоз — $1863 \times 10^9/л$. Отсутствие гематологического и цитогенетического ответа явилось показанием для увеличения дозировки иматиниба (филахромин) до 600мг в сутки.

В июле 2012 года ухудшение общего самочувствия, появление выраженной одышки при нагрузке. Проведено дополнительное обследование, консультирован кардиологом, пульмонологом, выставлен диагноз: Интерстициальное поражение легких. Фиброзирующий альвеолит. ДН II. Эмфизема. Назначена терапия преднизолоном 30 мг в сутки с постепенным снижением дозы, верошпирон 25 мг утром постоянно. Пациент чувствовал себя удовлетворительно.

В октябре 2012 года вновь выявлено изменение гемограммы, повышение уровня тромбоцитов до $3500 \times 10^9/л$. К лечению ИТК добавлен реаферон 3млн МЕ в/м через день, гидроксикарбамид (гидреа) 2000 мг в сутки, однако нормализации ОАК не получено.

В июне 2013 года госпитализирован в гематологическое отделение в связи с нарастающей слабостью, одышкой, отсутствием гематологического и цитогенетического ответов. В ОАК сохранялся лейкоцитоз, тромбоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево: СОЭ — 39 мм/час, лейкоциты — $39 \times 10^9/л$, эритроциты — $3,62 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 134 г/л, тромбоциты — $1488 \times 10^9/л$, бласты — 2%, промиелоциты — 4%, миелоциты — 21%, юные — 5%, палочкоядерные — 9%, сегментоядерные — 39%, эозинофилы — 3, моноциты — 55%, базофилы — 18%, лимфоциты — 8%, нормобласты — 1:100. В результате неудачи проводимой терапии 1-й линии, пациент переведен на 2-ю линию терапии ИТК. При выборе препарата учитывались сопутствующие заболевания пациента, так как он перенес инфаркт миокарда в 2002 году и имеет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, была начата терапия дазатинибом (спрайсл) в дозировке 400 мг в сутки.

Переносимость терапии удовлетворительная. На фоне лечения в течение месяца достигнут полный гематологический ответ. Проведенное 02.10.2013 года молекулярно-генетическое исследование по определению экспрессии гена *BCR-ABL*, дало отрицательный результат, что говорит о достижении полного молекулярного ответа.

Однако в декабре 2013 года наблюдалось выраженное ухудшение самочувствия, усиление одышки, кашель со слизистой мокротой, лихорадка. В январе 2014 года пациент был вновь госпитализирован в гематологическое отделение в тяжелом состоянии. По результатам обследования установлен диагноз: Двусторонний гидроторакс. ДН-II (Рис. 1).

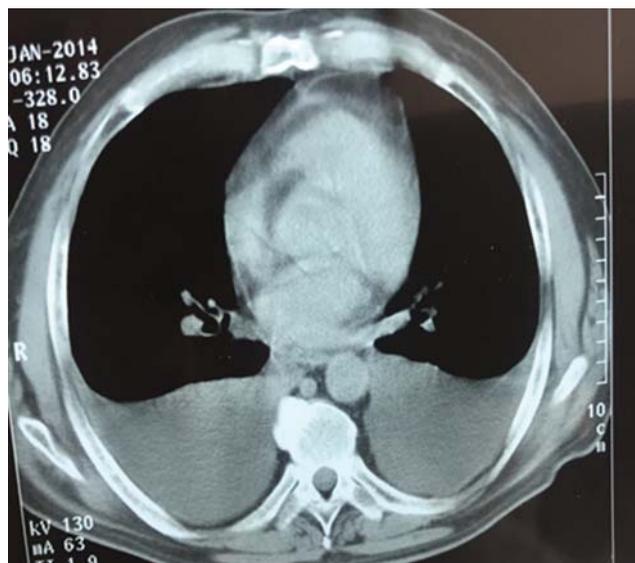


Рисунок 1. Двусторонний гидроторакс. Один из серии снимков компьютерной томографии органов грудной клетки от 6 января 2014 г.

Figure 1. Bilateral hydrothorax. One of a series of images of a computerized tomography of the chest from January 6, 2014

Задержка жидкости (плевральный, перикардальный выпот, отек легких) является одним из частых нежелательных явлений приема препарата дазатиниб (спрайсел). В связи с чем пациент был переведен на нилотиниб (тасигна) 400 мг 2 раза в сутки. Переносимость препарата была хорошая, состояние удовлетворительное. В ОАК: СОЭ — 9 мм/час, лейкоциты — $5,6 \times 10^9$ /л, эритроциты — $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 138 г/л, тромбоциты — 206×10^9 /л. Молекулярно-генетическое исследование от 22.10.2014 года экспрессия гена *BCR-ABL* — 0,13%. Ответ на терапию: достигнут полный гематологический ответ, большой молекулярный ответ.

В августе 2015 года после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции средней степени тяжести наблюдалось ухудшение показателей крови. В ОАК отмечался лейкоцитоз, тромбоцитоз: лейкоциты — $19,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 1180×10^9 /л. Лечение было дополнено реафероном в дозе 3 млн через день, эффект незначительный. Цитогенетическое исследование: в 100% метафаз Ph-хромосома. Молекулярно-генетическое исследование: экспрессия гена *BCR-ABL* — 10,04%. Терапия продолжена. В ноябре 2016 года по цитогенетическому и молекулярному исследованиям отрицательная динамика. Молекулярно-генетическое исследование от 10.11.2016 года — 53,3% экспрессия гена *BCR-ABL*. В связи с неудачей терапии проведен анализ на мутации киназного домена *BCR-ABL* и выявлена мутация Y253H с резистентностью к иматинибу, нилотинибу, умеренной резистентностью к дазатинибу, чувствительностью к босутинибу (Табл. 1).

В связи с прогрессирующим течением заболевания, наличием мутации чувствительной к босутинибу, развитием ранее плеврита на терапии дазатинибом (спрайсел) консультирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Диагноз: Хронический миелолейкоз, фаза акселерации. Цитогенетическая резистентность и непереносимость 3-4 степени на фоне терапии иматинибом. Мутация Y253H. Сопутствующий: ИБС. ПИКС 2002 год. Гипертоническая

Таблица 1. Динамика назначения препаратов и результаты лечения пациента.

Table 1. Dynamics of drug administration and patient treatment results.

Препарат	Время применения	Гематологический ответ	Цитогенетический ответ	Молекулярный ответ	Нежелательные явления, осложнения
Иматиниб 400мг/с	С 12.2011г	ЧГО	нет	нет	Отечный синдром
Иматиниб 600мг/с +реаферон	С 06.2012г	нет	нет	нет	Интерстициальная пневмония -07.2012
Дазатиниб 400мг/с	С 06.2013г	ПГО	ПЦГО	ПМО (2.10.13)	двусторонний гидроторакс. ДН II — 12.2013
Нилотиниб 400мг/с	С 01.2014г	ПГО	ПЦГО	БМО-0,13% (22.10.14)	нет
+Реаферон 3 млн 3 раза/нед	С 08.2015г	Потеря ГО после ОРВИ	Потеря -100%	Потеря МО-10%, далее 53% (11.2016)	Выявлена мутация Y253H
Дазатиниб 400мг/с	С 01.2017 по наст время	ПГО	БЦГО	БМО — 05.2017	Одышка, кашель

болезнь II стадии, степень 3, риск 4. Фиброзирующий альвеолит. Эмфизема. Пневмосклероз. ДН I степени. Вне обострения. Рекомендовано лечение по жизненным показаниям предпочтительнее бозутинибом или дазатинибом.

С января 2017г по настоящее время пациент получает лечение дазатинибом (спрайсел). Состояние удовлетворительное. В ОАК от мая 2018 года: СОЭ — 17мм/час, лейкоциты — $4,2 \times 10^9$ /л, гемоглобин — 116 г/л, тромбоциты — 116×10^9 /л. Получены полный гематологический, большой цитогенетический, большой молекулярный ответы. Серьезных НЯ нет.

Обсуждение

Пациенту установлен диагноз «Хронический миелоидный лейкоз» на основании клинико-лабораторных данных и цитогенетического исследования с обнаружением Ph-хромосомы, согласно критериям ВОЗ и ELN. Основным средством терапии и стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы (ИТК) [4, 2]. Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на BCR-ABL-положительные опухолевые клетки и должны назначаться всем впервые выявленным больным [3, 13]. Для достижения цели современного лечения ХМЛ — максимального подавления Ph-положительного опухолевого клона, в качестве первой линии терапии выбран ИТК 1-го поколения иматиниб (гливек) 400 мг/сутки. В связи с отсутствием цитогенетического ответа и гематологической ремиссии доза иматиниба была увеличена до 600 мг в сутки. Несмотря на повышение дозы, значимого эффекта лечения не получено. Это явилось показанием к переходу на терапию 2-й линии ИТК. Была начата терапия дазатинибом (спрайсел) в дозировке 100 мг в сутки. На фоне лечения достигнут полный гематологический и молекулярный ответ. Однако терапия осложнилась проявлением негематологической токсичности препарата в виде скопления жидкости в полостях с развитием тяжелого плеврита [4, 11]. Сам по себе факт появления плеврального выпота на фоне приема дазатиниба не ухудшает прогноз, но снижает приверженность к лечению, нарушая непрерывность терапии. Принято решение о смене препарата на нилотиниб (та-сигна) в дозировке 400 мг 2 раза в сутки. Ответ на терапию: полный гематологический ответ, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ. Ухудшение показателей крови появилось после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. Отмечалась потеря цитогенетического и молекулярного ответов. При констатации неудачи лечения целесообразен анализ на мутации BCR-ABL [10]. Мутации обуславливают низкую чувствительность и полную резистентность к терапии ИТК.

У пациента выявлена мутация Y253H с резистентностью к иматинибу, нилотинибу, умеренной резистентностью к дазатинибу, чувствительностью к бозутинибу. В литературе описаны мутации, обуславливающие низкую чувствительность терапии нилотинибом: Y253H, E255K/V, F359V/C. При выявлении этих мутаций предпочтительней терапия дазатинибом [3, 7]. По данным S. Severini (2016) мутация Y253H чаще встречается при рецидивах второй линии терапии именно нилотинибом [20].

Учитывая наличие мутации Y253H, сопутствующие заболевания, течение заболевания, и приверженность пациента к лечению дазатинибом, продолжена регулярная терапия ИТК II-поколения — дазатинибом (спрайсел) 100 мг в сутки. Переносимость препарата удовлетворительная, побочных явлений повторно не возникало. Для оценки состояния проводится мониторинг лечения и контроль результатов. В ходе терапии получены полный гематологический, цитогенетический, большой молекулярный ответы, что свидетельствует о верной тактике ведения пациента.

Вывод

Развитие резистентности или потеря ответа на проводимое лечение ИТК при хроническом миелолейкозе с коморбидностью требует своевременного определения мутаций киназного домена BCR-ABL и способствует выбору ранней персонифицированной терапии для конкретного пациента.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016; 9 (1): 54-60. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Chronic myeloid leukemia: many years of experience with targeted therapy. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2016; 9(1): 54-60 [in Russian].
2. Волкова М.А. Терапия хронических лейкозов в 21 веке. Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. 2009; 2: 2-7. Volkova M.A. Therapy of chronic leukemia in the 21st century. Effective pharmacotherapy in oncology, hematology and radiology. 2009; 2: 2-7 [in Russian].
3. Гематология: национальное руководство под ред. О.А. Руковицина. ГОЭТАР Медиа. 2015; 776 с. Hematology: national leadership ed. O.A. Rukovitsina. GOETAR Media. 2015; 776 p. [in Russian].

4. Гусарова Г.А., Туркина А.Г., Воронцова А.В. и др. Отдаленные результаты терапии дазатинибом и анализ особенностей течения плеврального выпота у больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудачи лечения иматинибом. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2014; 34(6): 27-36. Gusarova G.A., Turkina A.G., Vorontsova A.V. and others. Long-term results of dasatinib therapy and analysis of the course of pleural effusion in patients in the late chronic phase of chronic myeloid leukemia after failure of imatinib treatment. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 34 (6): 27-36 [in Russian].
5. Куцев С.И., Вельченко М.В. Значение анализа мутаций гена BCR-ABL в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2008; 1(3): 190-199. Kutsev S.I., Velchenko M.V. The value of the analysis of mutations of the BCR-ABL gene in the optimization of targeted therapy of chronic myeloid leukemia. Clinical oncohematology. 2008; 1(3): 190-199 [in Russian].
6. Куцев С.И., Вельченко М.В., Морданов С.В. Роль мутаций гена BCR-ABL в развитии рефрактерности к иматинибу у пациентов с хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2008; 1(4): 303-309. Kutsev, S.I., Velchenko, M.V., Mordanov, S.V. The role of BCR-ABL mutations in the development of imatinib refractoriness in patients with chronic myeloid leukemia. Clinical oncohematology. 2008; 1(4): 303-309 [in Russian].
7. Мисюрин А.В., Мисюрина Е.Н., Тихонова В.В., и др. Частота встречаемости мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии иматинибом. Российский биотерапевтический журнал. 2016; 15(4): 102-109. Misyurin AV, Misyurina EN, Tikhonova VV, and al. The frequency of occurrence of mutations in the kinase domain of the BCR-ABL gene in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib therapy. Russian Biotherapeutic Journal. 2016; 15 (4): 102-109 [in Russian].
8. Наумова К.В., Кривова С.П., Золотовская И.А. Хронический миелолейкоз: проблемы и перспективы (обзор литературы). Аспирантский вестник Поволжья. 2016; 1-2: 94-99. Naumova K.V., Krivova S.P., Zolotovskaya I.A. Chronic myeloid leukemia: problems and prospects (literature review). Postgraduate Bulletin of the Volga region. 2016; 1-2: 94-99 [in Russian].
9. Печенкина А.А. Механизм формирования филадельфийской хромосомы и ее роль в развитии хронического миелолейкоза. Молодой ученый. 2018; 25 (211): 183-187. Pechenkina A.A. The mechanism of the formation of the Philadelphia chromosome and its role in the development of chronic myeloid leukemia. Young scientist. 2018; 25 (211): 183-187 [in Russian].
10. Рябчикова Н.Р., Миннихметов И.Р., Сафанова Г.Ш. и др. Хронический миелолейкоз: молекулярный мониторинг в клинической практике. Онкогематология. 2013; 1: 1-16. Ryabchikova N.R., Minniakhmetov I.R., Safuanova G.Sh. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice. Oncohematology. 2013; 1: 1-16 [in Russian].
11. Филатова Е.А. Поражение бронхолегочной системы у больных хроническим миелолейкозом. Амурский медицинский журнал. 2016; 2 (14): 59-66. Filatova E.A. The defeat of the bronchopulmonary system in patients with chronic myeloid leukemia. Amur Medical Journal. 2016; 2 (14): 59-66 [in Russian].
12. Тихонова В.В., Исаков М.А., Мисюрин В.А., и др. Резистентность хронического миелолейкоза к ингибиторам тирозинкиназ: 10 лет изучения профиля мутаций гена BCR-ABL в России (2006–2016 гг.). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2018; 11(3): 227-233. Tikhonova VV, Isakov MA, Misyurin VA, and others. Resistance of chronic myeloid leukemia to tyrosine kinase inhibitors: 10 years of studying the mutation profile of the BCR-ABL gene in Russia (2006–2016). Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2018; 11 (3): 227-233 [in Russian].
13. Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. Эффективная фармакотерапия. 2015; (10): 8-13. Turkina A.G., Golenkov A.K., Napso L.I. Russian Registry for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Routine Clinical Practice: The Results of Many Years of Work. Effective pharmacotherapy. 2015; (10): 8-13 [in Russian].
14. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017; 10(3): 294-316. Turkina A.G., Zaritsky A.Yu., Shuvaev V.A. and others. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2017; 10 (3): 294-316 [in Russian].
15. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27:6041-6051.
16. Corbin A., La Rose P., Stoffregen E. et al. Several BCR-ABL kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. Blood 2003;101(11):4611-4.
17. Ellas M.H., Babab A.A., Azlanb A., Roslinec H, Simd G.A., Padminie M. BCR-ABL kinase domain mutations, including 2 novel mutations in imatinib resistant Malaysian chronic myeloid leukemia patients—Frequency and clinical outcome. Leuk. Res. 2014;38 (4):454-459
18. Monitoring after successful therapy for chronic myeloid leukemia. S. Branford [et al.] ASH Annual Meeting and Exposition. 2012; P:105-110
19. O'Hare T., Eide C.A., Deininger M. *BCR-ABL* kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. Blood 2007; 110(7): 2242–2249.
20. Severini S. In chronic myeloid leukemia patients on second-line tyrosine kinase inhibitor therapy, deep sequencing of *BCR-ABL1* at the time of warning may allow sensitive detection of emerging drug-resistant mutants. BMC Cancer. 2016; 16: 572.
21. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Cortes J. Mechanisms of Primary and Secondary Resistance to Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia. Cancer Control. 2009. Vol.16, № 2. 122-131.

A

Статья получена/Article received 02.02.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
15.05.2019 г.

К.А. Гамаюнова*, А.П. Ребров, Я.В. Галстян,
Т.Г. Каменских

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА С ДЕБЮТОМ В ЮВЕНИЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТКИ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ УВЕИТОМ

К.А. Gamayunova*, А.Р. Rebrov, Y.V. Galstyan, T.G. Kamenskikh

State Educational Institution of Higher Professional Education «Saratov State Medical University
n.a. V.I. Razumovsky», Saratov, Russia

CASE OF SEVERE JUVENILE-ONSET ANKYLOSING SPONDYLITIS IN A PATIENT WITH RECURRENT UVEITIS

Резюме

Цель работы — представить клиническое наблюдение тяжелого течения анкилозирующего спондилита с дебютом в ювенильном периоде у пациентки с постоянно рецидивирующим увеитом. **Материалы и методы.** Пациентка И., 43 лет, с 26 лет наблюдается в отделении ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) с анкилозирующим спондилитом и ранним развитием такого внескелетного проявления, как увеит, с частыми его рецидивами и рядом осложнений. **Результаты.** За время наблюдения у пациентки с очень низкой комплаентностью терапии рано появились тяжелые осложнения заболевания, которые привели к полной потере зрения обоих глаз. **Заключение.** В клиническом наблюдении представлены некоторые особенности течения заболевания, терапии и развития осложнений у пациентки с анкилозирующим спондилитом и рецидивирующим увеитом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, увеит, внескелетные проявления, осложнения

Для цитирования: Гамаюнова К.А., Ребров А.П., Галстян Я.В. и др. ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА С ДЕБЮТОМ В ЮВЕНИЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТКИ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ УВЕИТОМ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 235-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-235-240

Abstract

The objective of the study — to describe a clinical case of severe juvenile-onset ankylosing spondylitis in a patient with persistently recurrent uveitis. **Materials and methods.** Patient I., 43 years old, was constantly monitored since the age of 26 at the Department of Rheumatology of the Saratov Regional Clinical Hospital with ankylosing spondylitis, an early onset of extra-skeletal manifestations in the form of frequently recurring uveitis, and a number of complications. **Results.** Some complications, which caused complete loss of vision in both eyes, occurred during the observation period due to poor treatment adherence. **Conclusion.** The clinical observation presents some features of the disease, course treatment and the development of complications in the patient with ankylosing spondylitis and recurrent uveitis.

Key words: ankylosing spondylitis, uveitis, extra-skeletal manifestations, complications

For citation: Gamayunova K.A., Rebrov A.P., Galstyan Y.V. et al. CASE OF SEVERE JUVENILE-ONSET ANKYLOSING SPONDYLITIS IN A PATIENT WITH RECURRENT UVEITIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 235-240. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-235-240

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-235-240

АС — анкилозирующий спондилит, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные базисные препараты, ГК — глюкокортикоиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СпА — спондилоартрит, ТБС — тазобедренный сустав, ТЭП — тотальное эндопротезирование

Введение

Спондилоартриты (СпА) в силу многообразия своих внескелетных проявлений постоянно требуют дифференциальной диагностики с другими ревматическими заболеваниями, в частности, с различными воспалительными артритами. Нередко пациенты со СпА нуждаются в консультации смежных специалистов, чаще всего офтальмологов, кардиологов. Сами же внескелетные проявления могут быть дополнительными факторами риска для тяжелого течения основного заболевания, более стремительного прогрессирования осложнений. Совместная работа врачей нескольких специальностей может помочь в ранней диагностике внескелетных проявлений, предупреждая в будущем развитие тяжелых осложнений, инвалидизацию пациентов, сохраняя качество жизни таких больных.

Одними из самых распространенных внескелетных проявлений СпА являются увеиты, на долю которых приходится от 20 до 40% случаев [1, 2]. В общей массе многочисленных заболеваний глаз на долю увеитов у больных ревматическими заболеваниями приходится 5-12%, в то же время, увеиты являются причиной слепоты в 25% случаев [3]. Дебют увеита, по данным литературы, приходится на возраст от 32 до 45 лет [4-7].

Наиболее частым заболеванием, для которого характерен увеит, является анкилозирующий спондилит (АС), хотя проявляется данное внескелетное проявление при всех формах СпА [8]. Относительно разницы встречаемости увеита в зависимости от пола данные противоречивы. Имеются сведения о преобладании увеита у лиц мужского пола [9-11], однако по данным других исследований встречаемость увеита у женщин составляет 40%, а у мужчин — 15,8% [12]. Важной составляющей в диагностике АС и связанного с ним увеита является слаженная работа врачей двух специальностей — ревматолога и офтальмолога [8]. Тяжелое течение самого АС может предвещать тяжелое течение увеита, а увеит, в свою очередь, может быть независимым фактором тяжести течения основного ревматического заболевания, отражая многообразие осложнений [8, 13, 14]. В то же время существуют различные взгляды на тяжесть некоторых внескелетных проявлений АС, в том числе и на течение увеита, прогноз которого иногда рассматривается как благоприятный: атаки, как правило, непродолжительные, поддаются местному лечению, включающему инстилляцию и субконъюнктивальные инъекции кортикостероидов [13]. В статье представлено клиническое наблюдение тяжелого течения анкилозирующего спондилита с дебютом в ювенильном периоде у пациентки с рецидивирующим увеитом.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 43 лет, наблюдается в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) с 2000 года (с 26 лет).

Из анамнеза известно, что в двенадцатилетнем возрасте (1986 г.) впервые развился артрит голеностопных, лучезапястных суставов. Пациентке по поводу ювенильного артрита была рекомендована терапия глюкокортикоидами (ГК), которые принимала эпизодически, кратковременно, без существенного эффекта. В дальнейшем пациентка периодически отмечала боли в суставах воспалительного характера, в лечении самостоятельно использовала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), эпизодически с положительным эффектом.

В возрасте 21 года (1995 г.) после рождения ребенка отмечала нарастание выраженности артрита периферических суставов (кистей, стоп, локтевых, коленных, голеностопных), появление боли в спине воспалительного характера. Не обследовалась, регулярно не лечилась, периодически принимала НПВП.

В возрасте 24 лет (1998 г.) впервые диагностирован острый двусторонний передний увеит, характерными признаками которого были острое начало заболевания, боль в глазах, слезотечение, светобоязнь, снижение зрения. Лабораторно выявлено наличие HLA-B27. При биомикроскопии определялась умеренная или выраженная перикорнеальная инъекция глазного яблока, отек эндотелия роговицы с отложением мелких и средних преципитатов светло-серого цвета, гиперемия радужки. Особенностью переднего увеита было быстрое формирование широких стойких задних синехий по зрачковому краю, приводящих к деформации зрачка (рис. 1).

Основной характерной чертой HLA-B27 ассоциированного увеита было его рецидивирующее течение с частыми обострениями. Провоцирующими факторами были общее переохлаждение, стресс и нарастание активности артрита. Клинически течение рецидива увеита, как правило, не отличалось от первой атаки фибринозно-пластического иридоциклита, но приобретало более тяжелое течение с генерализацией воспаления в задние отделы глаза и развитием осложнений, что привело к снижению остроты зрения менее 0,1 (с коррекцией) правого глаза и в дальнейшем полную потерю зрения левого глаза, в связи с наличием таких осложнений, как вторичная глаукома, отслойка сетчатки, а затем субатрофия глазного яблока.

Учитывая рецидивирующий увеит, наличие периферического артрита, повышение СОЭ, высокий уровень СРБ, положительный HLA-B27, впервые было



Рисунок 1.
Деформация зрачка.
Множественные
задние синехии.
Figure 1.
Pupil deformity.
Multiple posterior
synechia

высказано предположение о наличии у пациентки анкилозирующего спондилита. С того же времени в течение 5 лет пациентка постоянно принимала НПВП, периодически преднизолон 5 мг в сутки с незначительным положительным эффектом в виде уменьшения активности периферического артрита. В связи с тяжестью заболевания и частыми рецидивами увеита больная наблюдалась и периодически получала лечение в стационаре клиники глазных болезней Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского Минздрава России.

В возрасте 26 лет (2000 г.) в связи с высокой активностью артрита периферических суставов, усилением боли в поясничном отделе позвоночника, учащением числа рецидивов увеита (до 4-х обострений на каждый глаз за последний год) пациентка была впервые госпитализирована в отделение ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов). При обследовании в стационаре выявлены двусторонний сакроилиит 4-ой стадии, артрит периферических суставов 4-ой стадии, артроз коленных суставов 3-ей стадии, СОЭ 50 мм/ч, СРБ+++ , HLA-B27 положительный, BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) — 7, ASDAS (AS Disease Activity Index) по СРБ — 3,6, исключены воспалительные заболевания кишечника, псориаз.

Впервые в стационаре был выставлен диагноз «Анкилозирующий спондилит с дебютом в ювенильном возрасте, высокая активность, полиартрит R IV стадии, двусторонний сакроилиит R IV стадии, с системными проявлениями — двусторонний рецидивирующий иридоциклит в стадии обострения, дистрофия роговицы, осложненная катаракта, фиброз стекловидного тела, хориоретинальная дистрофия, экссудативно-тракционная отслойка сетчатки обоих глаз, вторичная глаукома, субатрофия левого глаза. Вторичный двусторонний остеоартроз (гонартроз) R III стадии». Зрительные функции составляли светоощущение с неправильной проекцией света правого глаза, полную слепоту левого глаза. Рекомендован прием НПВП, ГК внутрь и местно в виде инстилляций, а также парабульбарно при обострении иридоциклита. По поводу вторичной глаукомы — местно комбинация β-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы. В связи с развитием периферического артрита — прием метотрексата 10 мг в неделю.

Однако после выписки из стационара пациентка от рекомендованной терапии воздержалась, постоянно принимала только высокие дозы НПВП внутрь. Длительное время к врачам не обращалась. Как следствие отсутствия адекватной терапии, у пациентки развились деформации суставов: сгибательные контрактуры лучезапястных суставов (рис. 2), коленных, голеностопных суставов, анкилозирование и отсутствие движения во всех отделах позвоночника — BASMI (the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) — 0,4 (максимум — 2).

До 37 лет (2010 г.) пациентке терапия проводилась амбулаторно, предпринимались попытки назначения сульфасалазина 500 мг в сутки. Однако на фоне приема сульфасалазина — развитие диспепсии, боли в эпигастрии, в связи с чем препарат был отменен.

При госпитализации в 2010 году в возрасте 37 лет в ГУЗ «Областная клиническая больница» у пациентки выявлена высокая активность заболевания (клинически и лабораторно — СОЭ 42 мм/ч, СРБ 61 мг/л). При рентгенографии суставов установлен артроз коленных суставов 4-ой стадии, асептический некроз головки левой бедренной кости, артроз левого тазобедренного сустава (ТБС) 4-ой стадии, правого ТБС 2-ой стадии, при рентгенографии позвоночника и таза — полный анкилоз, сакроилиит 4-ой стадии.

На основании жалоб больной на низкое зрение правого глаза, отсутствие зрения левого глаза, данных анамнеза (увеит в стадии ремиссии), данных обследования (диффузное помутнение хрусталика, тракционная отслойка сетчатки) был диагностирован хронический увеит в стадии ремиссии, дистрофия роговицы, осложненная катаракта, тракционная отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия сетчатки обоих глаз. Вторичная глаукома, субатрофия левого глаза. Была проведена микроинвазивная витрэктомия с тампонадой перфторорганическими соединениями с заменой на силиконовое масло, а также фактоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы правого глаза. В послеоперационном периоде: visus OD = счет пальцев у лица.

В стационаре проведено лечение высокими дозами ГК в виде пульс-терапии преднизолоном 510 мг № 3 с эффектом в виде уменьшения активности заболевания клинически, рекомендована на амбулаторном этапе терапия метотрексатом 15 мг в неделю. Однако пациентка вновь метотрексат не принимала,



Рисунок 2. Деформация лучезапястного сустава, суставов кисти
Figure 2. Deformity of wrist and hand joints

продолжила прием преднизолона 15-20 мг в неделю, НПВП по требованию. Ортопедом рекомендовано тотальное эндопротезирование (ТЭП) левого ТБС, коленных суставов.

С 2011 г. в связи с возрастанием активности АС пациентка самостоятельно начала прием метотрексата 15 мг в неделю, ГК 15мг в сутки, ежедневно НПВП. В марте 2011г. проведено ТЭП левого ТБС (рис. 3), в сентябре 2011г. — ТЭП левого коленного сустава, в марте 2012г. — ТЭП правого коленного сустава (рис. 4).



Рисунок 3. Рубец после протезирования левого тазобедренного сустава

Figure 3. Scar after prosthetics of the left hip joint



Рисунок 4. Рубцы после протезирования коленных суставов

Figure 4. Scar after prosthetics of the left knee joints

В связи с неэффективностью базисной терапии, сохранением активности заболевания (BASDAI более 4, ASDAS по СРБ более 3,5), системными проявлениями — частыми рецидивами иридоциклита, наличием выраженных осложнений, рекомендована комбинация цитостатических препаратов с генно-инженерными базисными препаратами (ГИБП). С 2012 г. пациентке начата терапия ГИБП (инфликсимаб) в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). С 2012 по 2015 гг. проводилась терапия ремикейдом 400 мг один раз в 8 недель. Переносимость хорошая, отмечено снижение клинических и лабораторных показателей активности заболевания (BASDAI менее 4, ASDAS по СРБ 1,5), рецидивы увеита до 1 раза в год, потребность в НПВП возросла только за 2-3 дня до следующего введения ремикейда. В 2013 году при рентгенографии суставов выявлен артроз левого плечевого сустава 4-ой стадии, ТЭП по данному поводу (рис. 5).

С 2015 по 2017 гг. в связи с отсутствием ремикейда проводилась терапия этанерцептом 25мг в неделю. Эффект был неполный — клинически отмечено отсутствие потребности в НПВП, лабораторно — нарастание показателей активности (СОЭ до 40 мм/ч.), обострение увеита до 4-х раз в год. При увеличении дозы этанерцепта до 50мг в неделю отмечено уменьшение активности процесса по лабораторным показателям до низкой степени активности, но сохранение рецидивов увеита до 2-х раз в год.

С 2017 года по настоящее время находится на постоянной терапии ремикейдом 400мг с введением один раз в 8 недель с положительным эффектом (BASDAI менее 4, ASDAS по СРБ 1,3).



Рисунок 5. Рубец после протезирования левого плечевого сустава

Figure 5. Scar after prosthetics of the left shoulder joint

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует некоторые особенности течения увеита при АС. Во-первых, обращает на себя внимание дебют увеита как внескелетного проявления заболевания в молодом возрасте на фоне неадекватно леченого артрита, не диагностированного спондилита. В течение нескольких лет все попытки справиться с увеитом, остановить его прогрессирование были недостаточно эффективными, так как не было верифицировано основное заболевание, не было соответствующей терапии.

По данным литературы, увеит является одним из часто встречающихся внескелетных проявлений АС [13]. Несмотря на то, что преобладающей формой увеита при АС является иридоциклит (передний увеит) и редко вовлекаются задние отделы глаза с непосредственной угрозой зрению, у части больных могут развиваться осложнения, приводящие к существенному снижению зрительных функций. Известно, что частота осложнений коррелирует с частотой обострений увеита: более двух атак увеита в год, даже без учета их продолжительности и выраженности воспаления, может быть достаточно для развития осложнений [13]. Таким образом, основным фактором неблагоприятного прогноза увеита у больных АС является рецидивирующее течение.

Показателем серьезности увеита при АС является потребность в назначении ГИБП: в соответствии с отечественными рекомендациями по лечению АС, а также рекомендациями Международной ассоциации офтальмологов по лечению увеита при СпА, рецидивирующий увеит является показанием к назначению ГИБП, и в большинстве случаев они оказывают положительный эффект в отношении частоты обострений увеита.

При развитии и прогрессировании заболевания у пациентки, которая длительное время не получала адекватную терапию, установлено наиболее выраженное левостороннее поражение суставов и глаза, а именно — ранние осложнения в виде тяжелого увеита левого глаза, который в исходе привел к полной слепоте, тяжелый вторичный артроз с исходом в протезирование левого ТБС, левого коленного сустава, левого плечевого сустава.

В связи с поздней диагностикой основного заболевания было и позднее начало адекватной терапии как самого АС, так и внескелетных проявлений заболевания. К тому же пациентка отличалась низкой приверженностью к терапии, что существенно усугубляло и прогрессирование анкилозирующего спондилита, и тяжесть течения увеита. В определенной степени переломный момент наступил после начала терапии ГИБП: с этого времени отмечено снижение активности заболевания, уменьшение количества рецидивов увеита.

Данное клиническое наблюдение подтверждает особенность увеита у больных с АС — при отсутствии адекватной терапии, включающей ГИБП, увеит ха-

рактеризуется частыми рецидивами, протекающими на одном или обоих глазах, с утяжелением течения заболевания и развитием осложнений, значительно снижающих зрение у больных вплоть до полной слепоты.

Заключение

При диагностике АС, динамическом наблюдении за пациентами необходимо тщательное обследование для своевременной диагностики внескелетных проявлений заболевания, в том числе и таких часто встречающихся, как увеит. В свою очередь, при развитии и упорном рецидивирующем течении увеита необходимо тщательное обследование пациента для выявления ревматического заболевания, в том числе и АС. Как при дебюте увеита, так и при дебюте АС требуется диагностика и осмотр врачей как минимум двух специальностей — ревматолога и офтальмолога, так как своевременная постановка правильного диагноза, а также высокая комплаентность пациента, способствуют раннему началу лечения основного заболевания и внескелетного офтальмологического проявления, предупреждая частые рецидивы увеита, снижая риск развития тяжелых осложнений, существенно снижающих качество жизни пациентов.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). Москва: 4-й филиал Воениздата. 2003; 208 с.
Katsnel'son L.A, Tankovskii V.E. Uveita (clinic, treatment). Moscow: 4th filial Voenizdata. 2003; 208 p. [in Russian]
2. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 72 с.
Nasonov E.L. Rheumatology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; 72 p. [in Russian]
3. Zierhut M., Kötter I., Lorenz H.M. Problems associated with treating ocular disease in underlying inflammatory rheumatic disease. *Rheumatol.* 2010; 69(5): 393–6. DOI:0.1007/s00393-009-0580-x.
4. Saari K.M. Pälviönsalo-Hietanen T., Vaahtoranta-Lehtonen H. et al. Epidemiology of endogenous uveitis in south-western Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995; 73(4): 345–9. DOI:http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00040.x.
5. Mercanti A., Parolini B., Bonora A. et al. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79(1): 64–8. DOI:10.1034/j.1600-0420.2001.079001064.x.
6. Dandona L., Dandona R., John R.K. et al. Population based assessment of uveitis in an urban population in southern India. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84(7): 706–9. DOI:10.1136/bjo.84.7.706.
7. Gritz D.C., Wong I.G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004; 111(3): 491-500. DOI:hhttp://dx.doi.org/10.1016/j.ophta.2003.06.014.

8. Zeboulon N., Dougados M., Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(7): 955–9. DOI:http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.075754.
9. Braakenburg A.M., de Valk H.W., de Boer J. et al. Human leukocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(3): 472–9. DOI:10.1016/j.ajo.2007.11.009.
10. Agnani S., Choi D., Martin T.M. et al. Gender and laterality affect recurrences of acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94(12): 1643–7. DOI:10.1136/bjo.2009.172312.
11. Fernandez- Melon J., Munoz-Fernandez S., Hidalgo V. et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 2004; 31(3): 524–7.
12. Ребров А.П., Апаркина А.В., Акулова А.И. и др. Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола. *Современная ревматология.* 2014; (4): 14–16.
13. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А. и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55(2): 169–176. Godzenko A.A., Bochkova A.G., Romyantseva O.A. et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(2): 169-176 [in Russian]
14. Loh A.R., Acharya N.R. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150(4): 534–42. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.031.

A

Статья получена/Article received 28.02.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
11.03.2019 г.

Дифференциальная диагностика анкилозирующего спондилита (АС)*

Боль в спине — симптом, часто встречающийся в клинической практике, который может выявляться при более чем восьмидесяти нозологических формах. Наиболее часто она встречается при миофасциальном синдроме и дегенеративных поражениях позвоночника. Для дифференциальной диагностики основное значение имеет ритм болевых ощущений (воспалительный), наличие и длительность утренней скованности (более 30 минут) и особенности ограничения движений в позвоночнике (характерно появление или наличие ограничения в сагиттальной плоскости). Определенное значение могут иметь также величина СОЭ и содержание СРБ, а также характерная рентгенологическая картина поражения костно-суставного аппарата. При дифференциальной диагностике с инфекционными спондилитом, спондилитом и сакроилиитом основное значение имеют данные томографического исследования, при котором воспалительные изменения пересекают анатомические границы КПС или тела позвонка с формированием «натечников» в прилежащих к костям мягких тканях. Рентгенологические проявления АС необходимо дифференцировать с рентгенологическими изменениями при болезни Педжета (деформирующий илеит) и болезни Форестье (идиопатический диффузный гиперостоз скелета), гипопаратиреозе, аксиальной остеомалации, флюорозе, врожденном или приобретенном кифосколиозе, конденсирующем илеите. Однако во всех вышеперечисленных случаях сочетание клинической картины и данных рентгенологического (или МРТ) исследования не удовлетворяют критериям диагноза АС. У детей и подростков АС могут имитировать болезнь Шейермана-Мау (юношеский кифоз) или другие врожденные аномалии развития позвоночника, отличающиеся характерными рентгенологическими изменениями.

Показания к консультации ревматолога:

- Воспалительная боль в спине (по критериям ASAS), особенно у лиц молодого, трудоспособного возраста;
- Олиго- или моноартриты;
- Энтезиты (в первую очередь ахиллобурсит, плантарный фасциит) в молодом возрасте;
- Сочетание вышеперечисленных признаков с увеитом, псориазом или воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит или болезнь Крона).

Показания для консультации других специалистов:

- Окулист — развитие и лечение увеита;
- Дерматолог — развитие и лечение псориаза;
- Кардиолог — развитие и лечение недостаточности аортального клапана или нарушения атриовентрикулярной проводимости;
- Ортопед — значительное нарушение функций тазобедренных или коленных суставов, суставов стопы, выраженный кифоз, развитие остеопоротических переломов позвоночника;
- Инструктор по лечебной физкультуре — всем больным с установленным диагнозом АС

* — Клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезни Бехтерева) Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», 2013 г.