

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

21 (396) 2019



Review

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

ОБОЗРЕНИЕ том № 2

АЛЛЕРГОЛОГИЯ
КАРДИОЛОГИЯ
БОЛЬНИЦА

- 14.01.02 Эндокринология
- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.05 Кардиология
- 14.01.10 Кожные и венерические болезни
- 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



IX межрегиональная конференция

Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний



14-15 декабря
2019

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, 36

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе IX Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая состоится 14-15 декабря 2019 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

В программе Конференции доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений, заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В работе VIII Межрегиональной конференции в 2018 году участвовало около 1115 медицинских специалистов из разных регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья. Онлайн трансляцию просмотрели - 900 человек.

В выставочной экспозиции VIII Межрегиональной конференции были представлены 22 компании, информационную поддержку оказали 8 изданий и электронных средств информации.

В 2019 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Конференции и её тематике.

В рамках Конференции организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Организована on-line трансляция заседаний конференции
подробная информация на сайте www.imfd.ru

Адрес проведения
Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время работы
14 декабря с 09:00 до 18:00
15 декабря с 09:00 до 18:00

Посещение заседаний Конференции по пригласительным билетам

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты



Информационно-выставочное агентство
«ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Суцеская, д.25, стр.1
Тел./факс: (495) 797-62-92; (499) 750-07-27; (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru

Обозрение. Том 2

Медицинский алфавит №21 (396) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»

Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48

E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства Т. В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1, офис 804 А

Главный редактор серии журналов «Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Василова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Захаров Владимир Владимирович, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, д.м.н., проф.
Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф.
Скормец Александр Анисимович, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.м.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения, распространения и выставочной деятельности Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 31 июля 2019 года.

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

E-mail: medalfavit@mail.ru

Содержание

- 5 Эффективность омализумаба у больных хронической спонтанной крапивницей в сочетании с несколькими формами индуцированной крапивницы
Д. М. Скандер, А. С. Алленова, М. Л. Самсонов, П. В. Колхир
- 10 Сорокалетний юбилей латексной аллергии и перспективы ее преодоления в российском здравоохранении
О. И. Волкова
- 18 Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT
В. Н. Комолятова, Л. М. Макаров, И. И. Киселева, Д. А. Беспорточный, А. В. Дмитриева, Л. А. Балыкова, Т. С. Паршина
- 22 Комплексная оценка сосудистых поражений в прогнозировании кардиоваскулярных событий при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена
А. А. Тарасов, М. А. Гордеева, С. И. Давыдов, Е. А. Резникова, А. Р. Бабаева
- 28 Использование мобильных приложений, оценивающих двигательную активность больных, перенесших инфаркт миокарда, как способ улучшения показателей физической реабилитации
С. Л. Понькин, О. В. Цыганкова, Е. Л. Федорова, З. Г. Бондарева
- 34 Морфологические критерии диагностики первичного гиперпаратиреоза
В. С. Боташева, А. Б. Эльканова, М. В. Компонеев, Н. Ю. Костенков
- 37 Телемедицина: нормативно-правовое обеспечение, реалии и перспективы применения в отечественном здравоохранении
Д. В. Мелик-Гусейнов, Л. А. Ходырева, П. С. Турзин, Д. В. Кондратенко, А. С. Гозулов, В. Л. Эмануэль, А. В. Эмануэль
- 43 Применение искусственных нейронных сетей для выявления изменений костного ремоделирования при сахарном диабете
С. С. Сафарова
- 47 Опыт применения специализированной смеси энтерального питания у детей с нутритивным дефицитом при муковисцидозе
Е. И. Кондратьева, Т. Ю. Максимычева, А. Ю. Воронкова, В. Д. Шерман
- 54 Подписка

Contents

- 5 Effectiveness of omalizumab in patients with chronic spontaneous and inducible urticaria
D. M. Skander, A. S. Allenova, M. L. Samsonov, P. V. Kolkhir
- 10 40th anniversary of latex allergy and prospects for its overcoming in Russian healthcare
O. I. Volkova
- 18 Changing QT interval in orthostasis — new diagnostic marker of syndrome of extended QT interval
V. N. Komolyatova, L. M. Makarov, I. I. Kiseleva, D. A. Besportochny, A. V. Dmitrieva, L. A. Balykova, T. S. Parshina
- 22 Comprehensive assessment of vascular lesions in predicting cardiovascular events in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders
A. A. Tarasov, M. A. Gordeeva, S. I. Davydov, E. A. Reznikova, A. R. Babaeva
- 28 Use of mobile applications assessing motor activity of patients after myocardial infarction for improving indicators of physical rehabilitation
S. L. Ponkin, O. V. Tsygankova, E. L. Fyodorova, Z. G. Bondareva
- 34 Morphological criteria for diagnosis of primary hyperparathyroidism
V. S. Botasheva, A. B. Elkanova, M. V. Komponeets, N. Yu. Kostenkov
- 37 Telemedicine: regulatory support, realities and prospects for use in national health care
D. V. Melik-Guseinov, L. A. Khodyreva, P. S. Turzin, D. V. Kondratenko, A. S. Gozulov, V. Emanuel, A. Emanuel
- 43 Application of artificial neural networks to detect bone remodeling changes in diabetes mellitus
S. S. Safarova
- 47 Experience of using specialized mixture of enteral nutrition in children with nutritive deficiency in cystic fibrosis
E. I. Kondratyeva, T. Yu. Maksimychyeva, A. Yu. Voronkova, V. D. Sherman
- 54 Subscription

С 2009 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия

Главный редактор журнала «Медицинский алфавит»

Ермолов Александр Сергеевич (г. Москва), д.м.н., проф., ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»

Абдураимов Адхамжон Бахтиерович (г. Москва), д.м.н., зам. директора по образовательной деятельности, рук. проекта развития маммологии ГБУЗ «Московский клинический НПЦ им. А.С. Логинова», проф. кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Аверин Евгений Евгеньевич (г. Москва), д.м.н., чл.-корр. РАЕ, начальник научно-образовательного центра ФГБУЗ «Центральная клиническая больница»

Бубнова Марина Геннадьевна (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент РосОКР, рук. отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины»

Верткин Аркадий Львович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. Евдокимова», президент Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи

Воробьева Наталья Михайловна (г. Москва), д.м.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Гуляев Андрей Андреевич (г. Москва), д.м.н., проф., рук. лаборатории новых хирургических технологий отдела профилактики и лечения хирургических заболеваний ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»

Макаров Леонид Михайлович (г. Москва), д.м.н., проф., рук. Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России

Михин Вадим Петрович (г. Курск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАЕН, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВО «Курский ГМУ», врач высшей категории, член президиума и правления Российского научного медицинского общества терапевтов

Нечаева Ольга Брониславовна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения»

Оганов Р.Г. (г. Москва), д.м.н., проф., акад. РАН, гл. научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины»

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. Евдокимова»

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н. проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Emolov A. S., MD, DMSci, professor

Abduraimov A. B., MD, DMSci, professor

Averin E. E., MD, DMSci, professor

Bubnova M. G., MD, DMSci, professor

Vyorkin A. L., MD, DMSci, professor

Vorobyeva N. M., MD, DMSci, professor

Gulyaev A. A., MD, DMSci, professor

Makarov L. M., MD, DMSci, professor

Mikhin V. P., MD, DMSci, professor, RANS corr. member

Nechaeva O. B., MD, DMSci, professor

Oganov R. G., MD, DMSci, professor, RASci corr. member

Stryuk R. I., MD, DMSci, professor

Tsygankova O. V., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X. — № X(X). — С. XX–XX.

Например

Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния // Медицинский алфавит. Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2019. — Т. 1. № 3 (378). — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

 **Медицинский алфавит**

Эффективность омализумаба у больных хронической спонтанной крапивницей в сочетании с несколькими формами индуцированной крапивницы

Д. М. Скандер, врач-дерматовенеролог, аспирант^{1,2}

А. С. Алленова, к.м.н., с.н.с.²

М. Л. Самсоныя, врач-терапевт³

П. В. Колхир, д.м.н., зав. отделом²

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²Научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ МО «Одинцовская центральная районная больница», г. Одинцово

Effectiveness of omalizumab in patients with chronic spontaneous and inducible urticaria

D. M. Skander, A. S. Allenova, M. L. Samsonyan, P. V. Kolkhir

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Odintsovo Central Hospital, Odintsovo; Russia

Резюме

Введение. Омализумаб, гуманизированное анти-IgE антитело, одобрен для лечения пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК), резистентной к терапии H1-антигистаминными препаратами. У 14–36 % больных ХСК возникает сопутствующая хроническая индуцированная крапивница (ХИНК), что может приводить к большей длительности заболевания и более выраженному снижению качества жизни больных. Эффективность терапии омализумабом у пациентов с сочетанием ХСК и ХИНК изучена мало. Цель: изучить эффективность и безопасность применения препарата омализумаб в лечении нескольких видов ХИНК у двух пациентов, которым он назначался по поводу сопутствующей ХСК. Материалы и методы. Диагноз ХСК и ХИНК подтверждали согласно международным рекомендациям. Омализумаб назначали в виде подкожных инъекций в дозе 300 мг раз в месяц. Ответ на лечение оценивали по данным истории болезни, шкале активности крапивницы, тесту по контролю над крапивницей и ответу на провокационные тесты. Результаты. Симптомы как ХСК, так и ХИНК были купированы в течение первой недели лечения. Побочных эффектов отмечено не было. Заключение. У пациентов, применяющих омализумаб по поводу ХСК, препарат может оказывать дополнительный эффект, приводя к уменьшению симптомов одного или нескольких видов сопутствующей ХИНК. Полученные результаты следует подтвердить в проспективных исследованиях на большей когорте больных.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, хроническая индуцированная крапивница, омализумаб, лечение, эффективность.

Summary

Background. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, is an effective treatment option for patients with antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria (CSU). 14–36 % of CSU patients have concomitant chronic inducible urticaria (CIndU). However, it is unclear whether CSU patients with comorbid CIndU can benefit from this treatment. Aim of the study. To assess the efficacy and safety of omalizumab in two patients with CSU and several of types of concomitant CIndU. Materials and methods. CSU and CIndU were diagnosed as recommended by the international urticaria guideline. Both female patients were treated with omalizumab 300 mg by subcutaneous injection every 4 weeks. Response to treatment was assessed by a carefully determined history, the urticaria activity score, urticaria control test, and results of provocation testing. Results. Symptoms of both CSU and CIndU decreased dramatically during the first week of treatment. No adverse events were documented. Conclusions. Omalizumab may be an effective treatment option for patients with combination of antihistamine-resistant CSU and concomitant CIndU. Our findings should be confirmed in larger prospective studies.

Key words: chronic spontaneous urticaria, chronic inducible urticaria, omalizumab, treatment, effectiveness.

Введение

Хроническая индуцированная крапивница (ХИНК) — заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующими зудящими волдырями и (или) ангиоотеками в течение шести и более недель вследствие воздействия различных внешних факторов [1]. В первую очередь к этим факторам относятся физические триггеры: механическое раздражение кожи (дермографическая крапивница), холод (холодовая крапивница), тепло (тепловая крапивница), ультрафиолет (солнечная крапивница), давление

(замедленная крапивница вследствие давления), вода (аквагенная крапивница) и вибрация (вибрационная крапивница). Другие триггеры включают физическую нагрузку (холинергическая крапивница) и контакт с различными веществами (контактная крапивница).

ХИНК составляет 20–30 % всех случаев хронической крапивницы и может сочетаться с хронической спонтанной крапивницей (ХСК) в 14–36 % случаев [2]. При ХСК симптомы возникают без действия каких-либо факторов извне, при этом причина заболевания может быть известна или неизвестна.

Наличие ХИНК у больных ХСК может указывать на более длительное и тяжелое течение последней и более выраженное снижение качества жизни пациента [3, 4].

Исключение провоцирующего фактора при ХИНК не всегда возможно, что обуславливает потребность в медикаментозном лечении [5]. Согласно клиническим рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Глобальной сети по аллергии и астме, Европейского дерматологического форума и Всемирной организации по аллергии (ЕААСИ/

GA2LEN/EDF/WAO) антигистаминные препараты второго поколения — терапия первой линии лечения пациентов с хронической крапивницей [1]. Однако они эффективны лишь у 25–50% больных ХСК даже при увеличении дозы [6]. У таких пациентов препаратом выбора является омализумаб, моноклональные анти-IgE-антитела, который оказался эффективным и безопасным средством для лечения больных ХСК [7, 8]. Было показано, что он селективно связывается с IgE, за счет чего уровень последнего в крови, а также количество IgE, связанного с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках, снижаются, что в дальнейшем приводит к уменьшению плотности этих рецепторов [9].

В отличие от ХСК, при изолированной ХИНК омализумаб пока применяется off-label. Также мало изучена эффективность омализумаба при ХСК и ХИНК у одного и того же пациента, а также при сочетании ХСК с несколькими видами ХИНК. Несмотря на это, эффективность и безопасность препарата у больных некоторыми видами ХИНК показана в отдельных небольших исследованиях и описании случаев [10]. По данным исследования

Damiani и коллег, омализумаб является эффективным средством лечения ХИНК в сочетании с ХСК или без нее [11].

В данной работе мы оценили эффективность и безопасность омализумаба в лечении двух больных ХСК и несколькими видами сопутствующих индуцированных крапивниц.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения препарата омализумаб в лечении нескольких видов ХИНК у двух пациентов, которым он назначался по поводу сопутствующей ХСК.

Материалы и методы

Под наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России в 2018–2019 годах находились два пациента с диагнозом «хроническая идиопатическая (спонтанная) крапивница».

Пациент № 1, женщина 27 лет, страдала ХСК и дермографической крапивницей в течение 3 лет. Высыпания появлялись практически ежедневно, распространялись по всему телу,

ангиоотеков не было, применялись антигистаминные препараты, в том числе в высоких дозах, без эффекта. При обследовании в нашей клинике была выявлена ХИНК — местная тепловая и замедленная вследствие давления.

Пациент № 2, женщина 26 лет, страдала ХСК, холинергической и холодовой крапивницей (высыпания преимущественно на лице) в течение 6 лет. Раз в 6 месяцев развивались ангиоотеки губ, век, языка, кистей рук. Во время приступов беспокоили усталость, затрудненное дыхание, повышение температуры тела. Ранее получала терапию антигистаминными препаратами без значимого эффекта.

Аллергологический и семейный анамнез в обоих случаях отягощен не был, сопутствующие аутоиммунные заболевания отсутствовали.

Больные имели несколько видов сопутствующей ХИНК, диагноз которой подтверждали на основании следующих провокационных тестов согласно международным рекомендациям [12]:

- холодовая крапивница — тест с кубиком льда (кубик льда в пластиковом пакете располагали на коже в области передней поверхности предплечья в течение 5 минут);
- местная тепловая крапивница — тест с теплой водой (стеклянный цилиндр с водой температурой 40 °С прикладывали на кожу в области передней поверхности предплечья в течение 5 минут);
- дермографическая крапивница — тест с прибором FricTest® (Moxie GmbH, Германия) (штриховое раздражение кожи в области верхней части спины в виде четырех параллельных линий);
- холинергическая крапивница — тест с физической нагрузкой (быстрая ходьба в течение 5 минут);
- замедленная крапивница вследствие давления — тест с давлением (сумку весом 5 кг подвешивали на плечо на 15 минут).

В связи с отсутствием эффекта от антигистаминных препаратов второго поколения обоим пациентам был назначен омализумаб в дозе 300 мг 1 раз

Таблица 1
Результаты лабораторных анализов до и после лечения омализумабом

Лабораторный показатель (и референсные значения)	Время анализа в зависимости от введения омализумаба	Пациент № 1	Пациент № 2
Эозинофилы (1–5%)	До введения	1,6	1,0
	После 1-й инъекции	0,9	2,0
	После 2-й инъекции	1,0	–
Базофилы (0–1%)	До введения	0,3	1,0
	После 1-й инъекции	0,3	1,0
	После 2-й инъекции	0,3	–
С-реактивный белок (< 5 мг/л)	До введения	1,0	0,2
	После 1-й инъекции	1,4	0,4
	После 2-й инъекции	0,4	–
СОЭ (у женщин: 0–20 мм/ч)	До введения	12	17
	После 1-й инъекции	17	16
	После 2-й инъекции	7	–
Эозинофильный катионный белок (< 24 нг/мл)	До введения	15,2	14,6
	После 1-й инъекции	16,0	13,0
	После 2-й инъекции	22,9	–
Общий IgE (0,0–87,0 МЕ/мл)	До введения	50	51
	После 1-й инъекции	195	190
	После 2-й инъекции	177	–
Д-димер (< 243 нг/мл)	До введения	86	297
	После 1-й инъекции	96	287
	После 2-й инъекции	76	–
Фибриноген (1,8–4,0 г/л)	До введения	2,8	3,8
	После 1-й инъекции	3,4	4,2
	После 2-й инъекции	2,1	–

в 4 недели подкожно. Пациентам были выполнены рутинные и расширенные диагностические исследования за день до инъекции омализумаба и через 30 дней после инъекции. Эти исследования включали общий анализ крови, СОЭ, определение уровня общего иммуноглобулина Е, эозинофильного катионного белка, С-реактивного белка, Д-димера и фибриногена.

Пациенты посещали врача раз в неделю в течение 1–2 месяцев для контроля эффективности лечения с помощью анамнеза, провокационных тестов и валидизированных русских версий опросников, а именно DLQI (Dermatology life Quality Index, дерматологический индекс качества жизни), Cu-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, опросник качества жизни у пациентов с хронической крапивницей), UAS (Urticaria Activity Score, шкала для оценки активности заболевания у пациентов с хронической крапивницей), UCT (Urticaria Control Test, тест по контролю над крапивницей) и HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии). Проведение исследования было согласовано с локальным этическим комитетом.

Результаты

Уровень общего IgE увеличился у обоих пациентов после введения омализумаба по сравнению с базовыми значениями (табл. 1). Второй пациент имел незначительно повышенный уровень Д-димера. Остальные результаты анализов до и после введения омализумаба были в пределах референсных значений.

Мы отметили снижение тяжести крапивницы, а также повышение уровня контроля заболевания и качества жизни при сравнении параметров до и после лечения (табл. 2). У пациента № 1 наблюдалось снижение баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии к окончанию первого месяца лечения омализумабом.

Через неделю после первой инъекции омализумаба у обоих больных уменьшились не только количество и частота появления спонтанных волдырей, но и выраженность высыпаний после проведения провокационных тестов (рис. 1 а, б). У пациента

Таблица 2
Значения тяжести заболевания, контроля заболевания, качества жизни, тревоги и депрессии до, во время и после лечения омализумабом

Название опросника	Время оценки в зависимости от введения омализумаба	Пациент № 1	Пациент № 2
Тяжесть крапивницы*	До введения	Тяжелая	Тяжелая
	Через 14 дней	Легкая	Легкая
	Через 28 дней	Легкая	Легкая
UCT	До введения	11	7
	Через 14 дней	12	12
	Через 28 дней	15	–
DLQI	До введения	15	14
	Через 14 дней	4	10
	Через 28 дней	2	–
CU-Q2oL, %	До введения	51	48
	Через 14 дней	70	61
	Через 28 дней	88	–
Госпитальная шкала тревоги и депрессии**	До введения	15 / 8	7 / 8
	Через 14 дней	11 / 8	7 / 8
	Через 28 дней	10 / 6	–

Примечание: * — на основании результатов UAS за 7 дней (28–42 балла — тяжелое течение ХСК, 16–27 — средней тяжести, 7–15 баллов — легкая степень тяжести; 1–6 баллов — хорошо контролируемая ХСК; 0 баллов — полное отсутствие зуда и высыпаний за 7 дней); ** — 0–7 баллов — норма, 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога / депрессия, более 11 баллов — клинически выраженная тревога / депрессия; UCT — тест по контролю крапивницы (до 12 — плохо контролируемая крапивница, 12 и более баллов — хорошо контролируемая крапивница); DLQI — дерматологический индекс качества жизни (до 6 — незначительно сниженное качество жизни пациента, 6–10 — среднее снижение качества жизни, 11–20 — значительное снижение качества жизни, 21–30 — экстремально низкое качество жизни); CU-Q2oL — опросник качества жизни у пациентов с хронической крапивницей (чем выше результат, тем выше качество жизни).



а



б

Рисунок. Пациент № 1. Провокационный тест с прибором FricTest® (Moxie, Германия) по поводу сопутствующей дермографической крапивницы: появление значительно выраженных уртикарных элементов после штрихового раздражения кожи в области верхней части спины до лечения омализумабом (а) и значительно менее выраженный ответ через две недели после лечения (б).

№ 2 во время и после лечения ангиотеки не наблюдались. Мы не отметили местных и системных побочных эффектов в течение курса лечения. В настоящее время терапия пациентов продолжена.

Обсуждение

Мировой опыт применения омализумаба при ХИНК или при сочетании ХСК и ХИНК пока очень ограничен, что может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, ХИНК не включена в показания к применению данного препарата [13, 14]. Во-вторых, пациенты с коморбидной ХИНК были исключены из некоторых крупных исследований

эффективности омализумаба при ХСК [15]. И наконец, практически отсутствуют исследования, в которых первичной целью было бы сравнение эффективности и безопасности омализумаба у больных ХСК с и без ХИНК.

В исследовании мы показали, что омализумаб эффективен как в отношении ХСК, так и ХИНК у одних и тех же пациентов. Эти данные подкрепляют результаты исследования Metz M. и соавт. [16]. Авторы отметили клиническую ремиссию у более чем 70–80 % больных ХСК, ХИНК и ХСК + ХИНК на фоне терапии омализумабом 150–300 мг раз в месяц. В последующем

исследовании Metz M. и соавт. наблюдали клиническую ремиссию или частичное улучшение ХИНК у 7 из 9 пациентов с изолированной холодовой крапивницей (78%) на фоне лечения омализумабом в дозе 300 мг [10].

У описанных нами больных симптомы как ХСК, так и ХИНК значительно уменьшились в течение первой недели лечения. Известно, что скорость ответа на терапию омализумабом различна, а именно: часть больных ХСК отвечает на терапию в течение первой недели, в то время как остальные — на 2–3-й неделе и позже. Это может зависеть от типа аутоиммунных реакций, лежащих в основе ХСК. Считается, что при I типе аутоиммунных реакций, так называемая аутоаллергическая ХСК, опосредованная аутоантителами IgE, пациенты имеют более высокий уровень общего IgE и быстрее отвечают на лечение и наоборот, при типе II, связанном с аутоантителами IgG, ответ на омализумаб развивается медленнее [17]. Тем не менее недавно Ertas R. и соавт. не обнаружили связи между уровнем общего IgE перед началом лечения и временем ответа на терапию омализумабом [18]. В то же время авторы показали, что повышенный уровень общего IgE до лечения (особенно более 100 МЕ/мл) связан с более быстрым рецидивом после прекращения терапии, что может помочь определить срок терапии и снизить риск рецидива.

Как и в приведенных выше исследованиях, у наших пациентов наблюдалось повышение уровня IgE во время лечения. Данный факт обусловлен образованием комплексов омализумаб-IgE, которые, в отличие от свободного IgE, имеют более низкую скорость выведения [19].

Важной особенностью нашего исследования является демонстрация эффективности препарата в отношении нескольких форм ХИНК у одних и тех же больных. В одном описанном ранее случае введение омализумаба 37-летней женщине с ХСК, крапивницей вследствие давления

и дермографической крапивницей привело к быстрой ремиссии всех видов крапивниц [20]. Согласно клиническим рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Глобальной сети по аллергии и астме, Европейского дерматологического форума и Всемирной организации по аллергии (ЕААЦИ/GA2LEN/EDF/WAO) длительность терапии составляет не менее 6 месяцев, однако лечение может быть прекращено ранее при отсутствии контроля заболевания [1].

Проведенное нами исследование имеет следующие ограничения: оно содержит описание случаев, кроме того, отсутствует длительное наблюдение за пациентами, что не позволяет провести статистическую обработку результатов и оценить долгосрочный эффект и безопасность при длительном применении омализумаба.

Заключение

Омализумаб может быть эффективным в лечении сопутствующей ХИНК у больных, получающих омализумаб по поводу ХСК, устойчивой к лечению антигистаминными препаратами. Необходимо проведение проспективных исследований, включающих большую когорту больных, для подтверждения эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с сочетанием ХСК и ХИНК, а также больных изолированной ХИНК.

Список литературы

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al., The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. // *Allergy*.— 2018.— N 73 (7).— p. 1393–1414.
2. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, and Alikhan A, Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. // *J Am Acad Dermatol*.— 2018.— N 79 (4).— p. 599–614.
3. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, and Gimenez-Arnau AM, Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. // *Acta Derm Venereol*.— 2018.— N 98 (7).— p. 641–647.
4. Sanchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, and Cardona R, Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. // *J Allergy Clin Immunol Pract*.— 2017.— N 5 (2).— p. 464–470.

5. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al., Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. // *J Allergy Clin Immunol*.— 2018.— N 141 (2).— p. 638–649.
6. Kaplan AP, Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. // *Allergy Asthma Proc*.— 2018.— N 39 (3).— p. 184–190.
7. Ghazanfar MN, Holm JG, and Thomsen SF, Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. // *J Eur Acad Dermatol Venereol*.— 2018.— N 32 (10).— p. 1761–1767.
8. Tonacci A, Billeci L, Poggia G, Navarra M, and Gangemi S, Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. // *Pharmacotherapy*.— 2017.— N 37 (4).— p. 464–480.
9. Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, and Saini SS, Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. // *Allergy*.— 2017.— N 72 (4).— p. 519–533.
10. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyca M, Zimmer S, Staubach P, et al., Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. // *J Allergy Clin Immunol*.— 2017.— N 140 (3).— p. 864–867.
11. Damiani G, Diani M, Conic RRZ, Colli L, Ferrucci S, Martina E, et al., Omalizumab in Chronic Urticaria: An Italian Survey. // *Int Arch Allergy Immunol*.— 2019.— N 178 (1).— p. 45–49.
12. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al., The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias.— The EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. // *Allergy*.— 2016.— N 71 (6).— p. 780–802.
13. Chicharro P, Rodriguez P, and de Argila D, Omalizumab in the Treatment of Chronic Inducible Urticaria. // *Actas Dermosifiliogr*.— 2017.— N 108 (5).— p. 423–431.
14. El-Qutob D, Off-Label Uses of Omalizumab. // *Clin Rev Allergy Immunol*.— 2016.— N 50 (1).— p. 84–96.
15. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, Trzaskoma B, Chen H, et al., Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. // *J Allergy Clin Immunol Pract*.— 2015.— N 3 (5).— p. 743–80.
16. Metz M, Ohanyan T, Church MK, and Maurer M, Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. // *J Dermatol Sci*.— 2014.— N 73 (1).— p. 57–62.
17. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, and Maurer M, Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. // *J Allergy Clin Immunol*.— 2017.— N 139 (6).— p. 1772–1781.
18. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, Ulas Y, Avcı A, Atasoy M, et al., Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. // *J Allergy Clin Immunol*.— 2017.— N 140 (6).— p. 1749–1751.
19. Eckl-Dorna J, Omalizumab's Impact on Total and Allergen-Specific IgE Levels: A Polyclonal Story. // *Int Arch Allergy Immunol*.— 2016.— N 169 (2).— p. 69–70.
20. Vieira Dos Santos R, Locks Bidese B, Rabello de Souza J, and Maurer M, Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic urticaria. // *Br J Dermatol*.— 2014.— N 170 (2).— p. 469–71.



Апрель 2014
Зарегистрирован
по показанию ХИК* в России

КСОЛАР, ИЗМЕНЯЮЩИЙ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ¹

69% снижение тяжести зуда^{2**}

70% уменьшение числа волдырей^{2**}

76% улучшение показателя качества жизни^{2**}



 NOVARTIS

Ксолар
омализумаб

Изображение не является изображением реального пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®

РУ: ЛСР-00082, Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. **Примечание:** перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **Показания.** Лечение персистирующей atopической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Способ применения и дозы.** Atopическая БА: В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: Рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 6 лет у пациентов с atopической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гемолитической инвазии. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других противоаллергических препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочные действия.** Atopическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакция в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакция в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность. Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезия, синкопальные состояния, постуральная гипотензия,

«приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактические реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сыпороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопецию, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота, ХИК. Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница.

Новаartis Фарма АГ, Швейцария.

1. Tharp M. D. et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence // JAMA dermatology. – 2019. – Т. 155. – №. 1. – С. 29-38. –.

2. Casale T. B. et al. Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2015. – Т. 3. – №. 5. – С. 743-750. e1.

ООО «Новаartis Фарма»
125315 Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.
Тел. +7 495 967 12 70, факс. +7 495 967 12 68
www.novartis.ru

* хроническая идиопатическая крапивница.

** Процент снижения от исходных показателей на 12 неделе (P<.0001), согласно опросникам ISS (оценка тяжести зуда), UAS7 (оценка активности крапивницы) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни).

Сорокалетний юбилей латексной аллергии и перспективы ее преодоления в российском здравоохранении

О. И. Волкова, медицинский советник

ООО «ИМТЭК», г. Москва

40th anniversary of latex allergy and prospects for its overcoming in Russian healthcare

O.I. Volkova

Резюме

Распространенность латексной аллергии у представителей российского медицинского сообщества оценивается ниже (1,9–3,8%), чем в мире в целом (9,7%), хотя частота развития кожных, респираторных и других симптомов после контакта с латексными перчатками варьируется в диапазоне от 18,8 до 35,0%. Точной оценке дифференцированных реакций у медиков препятствуют весьма редкие обращения российских исследователей к теме латексной аллергии. Ее профилактика не входит в число приоритетов практического здравоохранения, о чем свидетельствуют отсутствие профессиональной патологии кожи и верхних дыхательных путей латексного генеза в перечне профессиональных заболеваний, а также низкий уровень требований к качеству средств индивидуальной защиты медиков при выборе и закупках медицинских перчаток. В статье обосновывается необходимость внедрения в практику ряда мероприятий по профилактике и управлению латексной аллергией у медработников: выявление групп риска, верификация диагноза, предоставление рекомендаций по управлению безопасностью, изучение дифференцированных потребностей и поиск возможных вариантов их удовлетворения.

Ключевые слова: латексные перчатки, латексная аллергия, закупки медицинских перчаток, профессиональные заболевания.

Summary

The prevalence of latex allergy among representatives of the Russian medical community is estimated lower (1.9–3.8%) than in the world as a whole (9.7%), although the incidence of skin, respiratory and other symptoms after contact with latex gloves varies in the range from 18.8 to 35%. Accurate assessment of differentiated reactions in mediators is hindered by the very rare reference of Russian researchers to the topic of latex allergy. Its prevention is not among the priorities of practical public health, as evidenced by the lack of professional pathology of the skin and upper respiratory tract pathways of latex genesis in the list of occupational diseases, as well as the low level of quality requirements for personal protective equipment for doctors when choosing and purchasing medical gloves. It justifies the need to introduce into practice a number of measures for the prevention and management of latex allergy among health workers: identifying risk groups, verifying diagnosis, providing recommendations on safety management, studying differentiated needs and searching for possible options to meet them.

Key words: latex gloves, latex allergy, medical gloves purchases, occupational diseases.

Авторы последних тематических обзоров [39] признают, что преодоление проблемы аллергии на латекс оказалось делом более сложным, чем представлялось сорок лет назад, и текущая глобальная распространенность латексной аллергии остается высокой: среди работников здравоохранения — 9,7%, среди пациентов — 7,2% и в общей популяции — 4,3%. Еще более распространена до определенного момента бессимптомная сенсибилизация к латексу, оцениваемая по наличию в сыворотке крови антител изотипа IgE: среди медицинских работников — 12,4%, среди пациентов — 30,4%.

Накопление знаний о латексной аллергии немедленного типа, начавшееся с первой публикации о ней в англоязычной медицинской литературе в конце 70-х годов XX века [22], в последующем приобрело

лавинообразный характер: годовое количество тематических публикаций возросло с одной в 1979 году до 130–160 в конце 1990-х [23]. В настоящий момент не будет преувеличением сказать, что из всех известных источников аллергенов латекс — один из наиболее изученных. Причина активного внимания исследователей к предрасположенности, триггерам, вариантам течения и распространности латексной аллергии очевидна: натуральный каучуковый латекс является одним из важнейших сырьевых материалов, используемых во многих промышленных отраслях («воздействие латекса повсеместно: более 40 тысяч видов потребительских товаров содержат латекс натурального каучука»¹). С изделиями из латекса так или иначе сталкивается подавляющее большинство жителей планеты,

для обеспечения профессиональных и бытовых потребностей которых мировое производство натурального каучука ежегодно увеличивается (рис. 1).

По мере быстрого и повсеместного распространения продуктов на основе латекса накапливались сведения обо всех связанных с ним побочных реакциях, в обиходе называемых латексной аллергией. Медицина как область с, пожалуй, самой широкой практикой применения содержащих латекс изделий за относительно короткий период времени обеспечила исследователей столь большим числом наблюдений, что широко трактуемая аллергия на латекс стала расцениваться как новая эпидемия XX века. В последующем устранение ряда потенциальных ошибок в эпидемиологических исследованиях

¹House of Representatives Promoting latex allergy awareness, research, and treatment. H. CON. RES. 387. [Online]. 2000 <https://www.congress.gov/bills/106/387/congressional-legislation/2000-01-01/house-concurrent-resolution/387/text>.

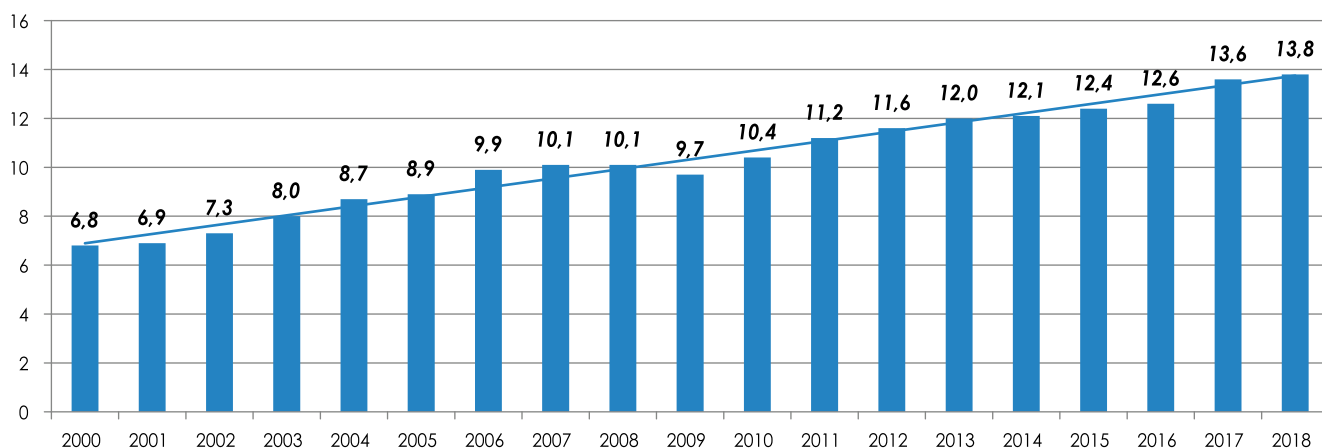


Рисунок 1. Мировое производство натурального каучукового латекса², млн тонн.

(смещение отбора [измерения], смешивающие факторы [10]) ретушировало алармистский подход к латексной аллергии, но до настоящего времени в дискуссии о причинах ее масштабности выделяются два круга вопросов: расширение знаний о проблеме и объективно высокий аллергенный потенциал изделий из латекса [23].

Первое направление касается самого факта открытия латексной аллергии. После идентификации и формулирования критериев диагностики нового заболевания ранее рассеянные в техническом и медицинском сообществах локальные калейдоскопичные знания о связанных с латексом реакциях быстро кристаллизовались на единой научной платформе, динамично прирастая новыми фактами за счет уже целенаправленного их поиска. Основной массив накопленных в 1980–90-е годы данных был связан с медицинскими латексными изделиями и прежде всего с перчатками, которые в качестве универсальной меры предосторожности стали широко применяться при выполнении медицинских процедур из-за высокого темпа распространения ВИЧ-инфекции [12]. Считается, что масштабное воздействие латекса в медицине, с одной стороны, создает предпосылки для сенсибилизации, с другой — способствует проявлению тех или иных симптомов у ранее сенсибилизированных людей. В обоих

случаях установка на фиксацию каждого проблемного случая пополняет базу данных о латексной аллергии.

Второе направление связывает частоту аллергических реакций с несовершенством производства латексных перчаток, а именно:

- стимуляцией химическими (этиленовыми) соединениями урожайности каучуконосных деревьев, которая приводит к формированию вызывающих IgE-реакции перекрестно-реактивных эпитопов;
- укорочением до 4–6 недель периода гидролиза белка в обогащенном аммиаком растворе сырого латекса, что повышает уровень интактных белков (аллергенов);
- недостаточно качественным выщелачиванием и промывкой перчаток, за счет чего сохраняется высоким содержание экстрагированного протеина и остатков химических реагентов.

Как известно, натуральный каучук является переработанным продуктом млечного сока каучуконосных деревьев (в основном *Hevea brasiliensis*). В процессе высокоскоростного центрифугирования водная эмульсия разделяется на несколько фракций, при этом невыпавший в осадок белок (20–25%) сохраняет связь с частицами латекса и в большей или меньшей степени (в зависимости от производственного процесса) присутствует в латексных изделиях. В настоящее

время у 56 из 240 известных высокомолекулярных полипептидов латекса выявлен аллергенный потенциал, а 14 из них (Hev b1 — Hev b14) — различные по биологическим функциям и субклеточной локализации — определены как аллергены, вызывающие IgE-опосредованные реакции той или иной степени выраженности³.

Идентификация и молекулярная характеристика латексных белков способствовала разъяснению фруктово-латексного синдрома — перекрестных аллергических реакций, возникающих из-за схожести пространственной конфигурации и аминокислотной последовательности у протеинов латекса и пищевых аллергенов (бананов, киви, авокадо, папайя, каштанов, персиков, помидоров, картофеля, креветок, грецких орехов и некоторых других). Хронология анамнеза при этом синдроме может иметь два варианта: аллергия на фрукты (овощи) вызывает ранее не диагностированную реакцию на латекс или наоборот — после длительной сенсибилизации к латексу развивается пищевая аллергическая реакция. Фруктоспецифичные IgE-антитела присутствуют в образцах сыворотки 30–50% людей с аллергией на белки латекса [28]. И хотя только часть этих связанных сенсибилизаций являются клинически значимыми, сама вероятность развития локальных и генерализованных реакций рассматривается как фактор риска для многих пользователей продуктов из латекса.

²<http://www.rubberstudy.com/storyofrubber.aspx>.

³Комитет по аллергенной номенклатуре Всемирной организации здравоохранения и Международного союза иммунологических обществ (WHO/IUIS), www.allergen.org.

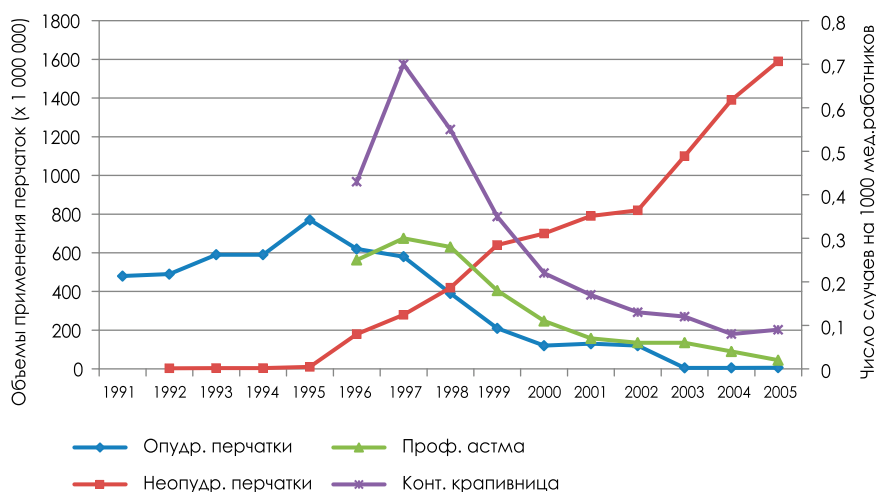


Рисунок 2. Динамика частоты профзаболеваний (случаев) в соотношении с применением опудренных и неопудренных смотровых латексных перчаток (пар) (Германия, больницы неотложной помощи) [7].

В настоящее время понятие латексной аллергии применяется лишь к реакциям гиперчувствительности I (~36%) и IV (~23%) типов, хотя наиболее распространенным вариантом клинической реакции на латексные изделия является простой (ирритантный) контактный дерматит (~43%) [4]. Рамки настоящей статьи позволяют ограничиться перечислением каждого симптомокомплекса [14] без их детального описания:

- аллергическая реакция I типа — опосредованная IgE гиперчувствительность к белкам латекса с широким спектром клинических симптомов (от местной уртикарной реакции до генерализации процесса вплоть до анафилактического шока);
- при аллергическом контактном дерматите IV типа, проявляющимся экземоподобной реакцией через некоторое время после прекращения контакта с латексом, гиперчувствительность обусловлена формированием Т-клеточной сенсibilизации к ряду химических соединений, входящих в производственную рецептуру латекса;
- контактный дерматит — воспаление кожи с разной степенью повреждения рогового слоя эпидермиса, связанное с длительным воздействием ряда раздражающих факторов (частого мытья рук, де-

тергентов, перчаточной пудры⁴), которые подсушивают и изменяют кислотно-щелочной баланс поверхности кожи.

Первые сообщения о связанных с латексными перчатками системных аллергических реакциях [16], анафилаксии [35] и бронхиальной астме [30] дополнились в последующем данными многочисленных исследований. Было выявлено также, что периодически возникающий контактный дерматит или слабовыраженные респираторные симптомы в определенный момент могут реализоваться реакцией немедленной гиперчувствительности [14, 31], что свидетельствовало о многообразии механизмов (факторов), провоцирующих развитие клинических проявлений латексной аллергии и усиливающих ее тяжесть.

Общепризнанной стратегией в отношении снижения глобальной распространенности латексной аллергии, сформулированной еще в 1993 году⁵, считается предотвращение контакта с латексными аллергенами лиц из групп риска. Несмотря на сложность ее реализации из-за миллионов продуктов и разных путей воздействия латекса, организационные мероприятия в ряде национальных систем здравоохранения доказали возможность контроля связанных с ним рисков для здоровья.

Первым и наиболее очевидным компонентом первичной профилактики стало сведение к минимуму использования опудренных перчаток, так как не являющаяся собственно аллергеном пудра стимулирует развитие аллергических заболеваний: при неповрежденной коже рук аллергический дерматит развивается в 1% случаев, при контактном дерматите — в 23% [15]. Кроме того, адсорбируя микрочастицы латекса, пудра разносит их по воздуху медицинских помещений, дополнительно сенсibilизируя организм через дыхательные пути. В последующем даже непродолжительное воздействие на кожу низкой дозы латексного аллергена приводит к энергичной выработке IgE, накоплению клеточных элементов воспаления, повышению реактивности бронхиального дерева — ключевых составляющих патогенеза бронхиальной астмы [20], профессиональная этиология которой имеет место в 10–15% всех случаев астмы у взрослых [38]. У 9,8% больных бронхиальной астмой латексная аллергия протекает по IgE-зависимому механизму, у 29% — по клеточно-опосредованному [6].

Одним из наиболее впечатляющих достижений превентивных мероприятий стало сведение к минимуму случаев контактной крапивницы и профессиональной астмы у медицинского персонала больниц неотложной помощи в Германии (рис. 2) после отказа от использования опудренных медицинских перчаток (рис. 2, 3) [7]. Полученный результат был тем более важен, что фактическое исчезновение новых случаев латексной аллергии стало прямым следствием сокращения воздействия пудры и связанных с ней латексных белков при сохранившемся объеме использовании собственно латексных перчаток: их доля от общего потребления к концу наблюдения составляла 89,2%.

Ряд последующих исследований подтвердили, что наиболее эффективной стратегией предотвращения аллергической сенсibilизации является прекращение использования опудренного латекса [18, 36 и др.].

⁴Модифицированный кукурузный крахмал, применяемый для предотвращения слипания поверхностей перчаток.

⁵Task Force on the Study of Latex Allergy of the American Academy of Allergy and Immunology, www.aaaai.org.

Однако устранение пудры как носителя аллергена и фактора раздражения кожи не исключало внимания к воздействию собственно источников аллергии — латексных белков: даже при использовании неопудренных латексных перчаток часть медиков по-прежнему подвергались их аллергенному воздействию. Поэтому второй логичный вектор минимизации риска развития латексной аллергии — совершенствование процесса изготовления перчаток, направленное на снижение содержания в них натурального латексного белка.

Прямая корреляция между концентрациями белка и латексных аллергенов была подтверждена еще 20 лет назад [24], по причине чего для уменьшения в перчатках остаточных протеинов натурального каучука проводится их пред- и поствулканизационное выщелачивание с последующим промыванием в горячей воде. В рамках оптимизации производственных процессов не прекращается поиск все более эффективных методов снижения уровня экстрагируемых белков, в том числе исключающих необходимость интенсивной мойки [25, 26 и др.]. Однако внутренние правила и требования производителей к применяемым технологиям бывают более или менее жесткими, вследствие чего содержание экстрагируемых латексных белков может варьироваться от 7 до 1640 мкг/г материала перчатки [24].

Выработка рекомендаций по допустимому уровню содержания протеина осуществлялась с признанием того, что риск аллергии зависит от многих факторов (количества аллергена, продолжительности, частоты и канала его воздействия, генетического фона человека) и не может полностью контролироваться лишь посредством уменьшения выщелачиваемого белка, определение содержания которого к тому же зависит от чувствительности применяемого метода. Тем не менее на данный

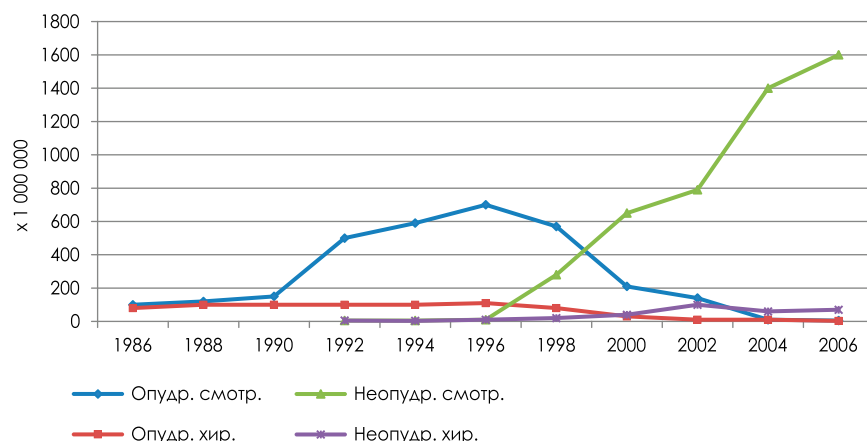


Рисунок 3. Динамика структурированного объема применения латексных перчаток (пар) (Германия, больницы неотложной помощи) [7].

момент измерения выщелачиваемых белков заменяет прямое определение аллергена и является наилучшим доступным способом контроля аллергенных свойств латексных продуктов.

Американское общество по испытаниям и материалам согласно стандартному методу испытаний D 5712–95 для анализа белка в натуральном каучуке⁶ оценивает наименьшее приемлемое количество экстрагируемого водой белка в 50 мкг/г. В немецком техническом регламенте об опасных веществах⁷, так же как и в европейском региональном стандарте EN 455–3⁸ Европейского комитета по стандартизации, указывается, что в одноразовых перчатках из латекса содержание белка не может превышать 30 мкг/г материала перчатки. При этом последний документ в редакции 2015 года требует, чтобы «производитель стремился минимизировать уровень выщелачиваемых белков» взамен предыдущего указания, что «уровень выщелачиваемого белка должен быть настолько низким, насколько это практически возможно»⁹.

Корректировка формулировки в европейском стандарте объясняется тем, что доступные сегодня аналитические методы не могут полностью исключить возможность сохранения остаточных аллергенов в латексной

продукции. Поскольку содержание белка не обязательно эквивалентно содержанию аллергена, снижение удельной доли общего протеина в процессе выщелачивания не означает пропорционального уменьшения белков с высоким аллергенным потенциалом. В связи с этим европейские и американские стандарты не допускают в маркировке перчаток слова «гипоаллергенный», а различия в сенсibilизирующей способности установлены исключительно между перчатками с низким (ниже 25 мкг/г) и высоким (300–600 мкг/г) содержанием белка.

Отказ от пудры и преимущественное применение перчаток с уменьшенным содержанием латексных протеинов сформировали устойчивый тренд на снижение связанных с перчатками профессиональных заболеваний медиков, что было подтверждено исследователями ряда стран: Канады [34], Австралии [19], Бельгии [37] и др. Повсеместные успехи позволили уже в 2004 году сделать предположение, что пик эпидемии латексной аллергии в медицинской среде пройден, а сам факт все большего применения высококачественных перчаток снижает сенсibilизацию и обеспечивает адекватную вторичную профилактику [29].

⁶American Society for Testing and Materials. ASTM D 5712: 2015. ⁴https://infostore.saiglobal.com/en-gb/Standards/ASTM-D5712-15-151365_SAIG_ASTM_ASTM_356459.

⁷Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 401), Risks resulting from skin contact identification, assessment, measures. www.baua.de/EN/Service/Legislative-texts-and-technical-rules/Rules/TRGS/pdf/TRGS-401.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

⁸EN. 455–3:2006. Medical gloves for single use. Part 3: Requirements and testing for biological evaluation.

⁹European Medical Glove Standard EN 455–3 updated, www.smtl.co.uk/blog/199-en-455-3-2015-published.html.

¹⁰medical.ansell.eu/ru.

Однако до настоящего времени сохраняется проблема использования в производственном процессе разных групп химических соединений (ускорителей, активаторов, вулканизирующих или укрепляющих агентов, наполнителей, пигментов, пенообразователей), которые были оценены как контактные аллергены еще в 80-х годах XX века, а их сенсибилизирующая способность была продемонстрирована в ряде экспериментальных и клинических исследований. Вектор снижения риска аллергии в этом случае направлен на применение более безопасных химических реагентов и улучшение очищения готовой продукции от технических примесей. Это тем более важно, что риск сенсибилизации при реакциях IV типа связан не столько с материалами их присутствия, сколько с собственно химическими веществами, что означает равнозначный риск возникновения замедленных аллергических реакций как при использовании латексных, так и синтетических перчаток [27, 9].

Наиболее ответственные производители вносят изменения в производственный процесс, применяя реагенты с менее сенсибилизирующими характеристиками, уменьшая в структуре ускорителей долю тиурама (5,8% перчаток) или полностью отказываясь от них [17], внедряя новые технологии вместо традиционного процесса вулканизации [13], вводя дополнительные этапы мытья и прополаскивания для удаления химических остатков, а также добровольно принимая на себя обязательства по определению их содержания¹⁰, несмотря на отсутствие указаний на необходимость этих действий в стандарте EN455.

В 2010 году Международная организация труда отнесла заболевания, вызванные воздействием латекса или содержащих латекс изделий, к профессиональным¹¹, указав тем самым, что первичная профилактика профессиональной латексной аллергии предполагает выявление предрасположенности к ее развитию, своевременную

постановку диагноза и элиминацию всех возможных контактов с латексными аллергенами в процессе осуществления профессиональной деятельности. Без должного выполнения и поддержки каждой из этих позиций снижение остроты проблемы распространенности латексной аллергии среди медицинских работников представляется трудноразрешимой задачей.

Для обеспечения более безопасной в контексте латекса профессиональной среды превентивные профилактические действия должны включать отбор и мониторинг работников, подверженных риску повышенной чувствительности: сбор аллергологического анамнеза, проведение при необходимости дифференциальной и специфической алергодиагностики. Полученные данные позволяют, с одной стороны, повысить информированность медиков об имеющихся у них рисках, с другой — принять необходимые управленческие решения по обеспечению безопасности их деятельности.

Анкетирование медиков, позволяющее оценить риск развития профессиональной латексной аллергии, а также частоту и характер кожных и (или) иных реакций, является весьма точным инструментом первоначального скрининга и выявления групп риска [21, 33, 11, 1 и др.]. И хотя чувствительность первичного анкетного скрининга, валидированного prick-тестом, оценивается в широком диапазоне (от 18 до 98%) [11], его прогностическая ценность зависит от точности и полноты поставленных вопросов и полученных ответов. Зачастую уже на этапе анкетирования первоначальные предположения медиков относительно имеющихся у них патологических реакций на латекс могут быть скорректированы.

С целью уточнения диагноза в выявленных группах риска проводится тестирование. Для диагностики сенсибилизации к латексу или наиболее значимым аллергенам вулканизаторов используют аппликационные накожные

тесты (patch-тест), которые позволяют установить или доказать участие того или иного причинного фактора в развитии поражения кожи. При невозможности оценить аллерген анамнестически, высокой степени сенсибилизации, необходимости дифференциальной диагностики между IgE-зависимыми и не IgE-зависимыми аллергическими реакциями, указании на имевшиеся в анамнезе системные аллергические реакции при проведении кожных проб, необходимости количественной оценки чувствительности и специфичности аллергена первый этап диагностики дополняется лабораторными методами (ИФА, ИХЛА, ИФЛА, иммуноблоттинг), цель которых — выявление и количественное определение общего и специфического IgE. В среднем из входящих в группу риска медработников проведение иммунологического обследования признается целесообразным у 15% [1].

Как показывает мировая практика, первичная профилактика профессиональной латексной аллергии может дать ощутимые результаты, если существующие руководящие принципы должным образом выполняются и поддерживаются. Из числа больниц, принявших и последовательно реализующих политику по снижению воздействия латекса, 40% сообщают о существенном уменьшении латексзависимых случаев через 2 года после ее внедрения [8]. Напротив, формальный подход к профилактике и отсутствие необходимого контроля ежедневной практики обеспечивают сохранение *status quo* в отношении распространенности этого профессионального заболевания [32].

Оценить распространенность латексной аллергии в российском медицинском сообществе сложно в связи с редким обращением исследователей к проблеме, ограниченными и, как правило, узко локализованными выборками медработников при проведении исследований¹². Однако главным препятствием для изучения латексной аллергии на обширном

¹¹ILO, 307th Session, 2010. List of Occupational Diseases (Recommendation No.194). Paragraph 1. Occupational diseases caused by exposure to agents arising from work activities, 1.1.39. Diseases caused by latex or latex-containing products. https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-ed_protect/-protrav/-safework/documents/meetingdocument/wcms_116817.pdf.

¹²В 2000–18 гг. некоторые аспекты латексной аллергии изучены в девяти диссертационных исследованиях, в российских профильных журналах опубликовано 14 научных статей.

статистическом материале следует считать отсутствие в перечне профессиональных заболеваний профессиональной патологии кожи и верхних дыхательных путей латексного генеза¹³.

По немногим опубликованным данным, распространенность IgE-опосредованной аллергии к латексу среди медиков в РФ варьируется от 1,9% [29] до 2,6% [5], среди хирургов и операционных сестер — до 3,8% [2]. При этом авторы указывают на развитие ряда кожных, респираторных и других симптомов через разное время после контакта с латексными перчатками в широком диапазоне: у 18,8% [2], 35,0% [3] или 78,0% [5] медперсонала больниц, хотя из вовлеченных в проблему хирургов и операционных медсестер лишь 15,3 и 8,9% соответственно могут точно сформулировать свой клинический диагноз [2]. С ориентиром на общемировые верифицированные показатели, даже столь ограниченные данные говорят о необходимости повышения внимания к проблеме латексной аллергии. Первым шагом в ряду превентивных действий могло бы стать внесение в трудовые договоры медработников с медучреждениями пункта о необходимости учета аллергологического анамнеза и проведения аллергопроб в целях последующего обеспечения безопасных условий профессиональной деятельности, в том числе для предотвращения рецидивов у работников с уже диагностированными связанными с латексом аллергиями.

К сожалению, в настоящее время профилактика латексной аллергии в практическом здравоохранении не входит в число приоритетов: госпитальные эпидемиологи не изучают аллергологический анамнез сотрудников медучреждений и более чем в 2/3 случаев недооценивают больничную распространенность патологических реакций на латексные перчатки [2], доля опудренных хирургических перчаток на российском госпитальном рынке не опускается ниже 26,3%, а в общей структуре закупок хирургических и смотровых перчаток

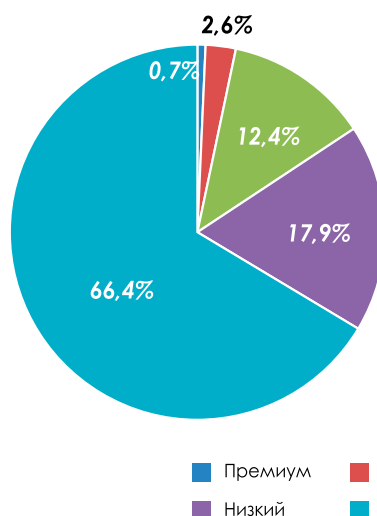


Рисунок 4. Распределение объемов хирургических перчаток.

преобладают низкие ценовые сегменты¹⁴ (рис. 4, 5). Последнее означает низкий уровень требований к качеству средств индивидуальной защиты медиков, которые в контексте латексной аллергии касаются содержания остаточных протеинов и химических реагентов. При выборе между затратами и управлением безопасностью медицинской деятельности последний параметр очевидно проигрывает, несмотря на то что невнимание к нему чревато новыми проблемами с еще более высоким потенциалом.

Наряду с юридическими и финансовыми остаются открытыми некоторые практические вопросы: возможность оценки реального качества перчаток и достоверности информации, предоставляемой производителями; связь процедуры выбора, покупки и использования перчаток с конкретными задачами; привлечение к этой процедуре затронутых проблемой медицинских работников; необходимость обновления действующих норм до более высоких стандартов. Однако и в текущей ситуации мероприятия, соответствующие принципам профилактики латексной аллергии (выявление групп риска, верификация диагноза, предоставление медицинским работникам рекомендаций по управлению безопасностью, изучение дифференцированных потребностей, поиск возможных

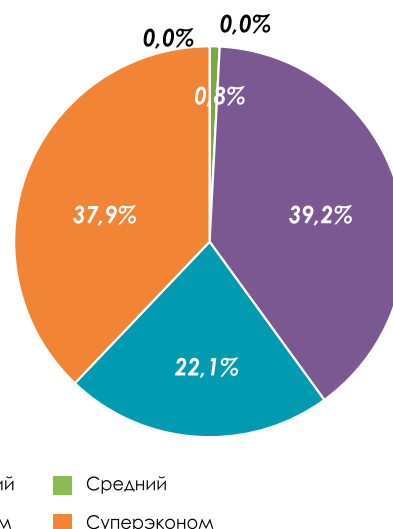


Рисунок 5. Распределение объемов смотровых перчаток по ценовым сегментам (торги, 2018 г.).

вариантов их удовлетворения при планировании закупок), могут быть внедрены в практику, что будет способствовать не только решению конкретной проблемы, но и столь актуальному повышению рациональности управленческой модели в здравоохранении.

Список литературы

1. Берхеева З. М., Гарипова Р. В., Фассахов Р. С., Решетникова И. Д., Горшунова Н. А., Агафонова Е. В. Особенности латексной аллергии у медицинских работников. *Аллергология*. 2007, № 4 (23), с. 40.
2. Волкова О. И. Предупреждение патологических реакций на материал перчаток как фактор обеспечения безопасности медицинского персонала. Экономические аспекты выбора. *Менеджер здравоохранения*. 2017, № 5, с. 42–47.
3. Гарипова Р. Латексная аллергия у медработников. *Казанский медицинский журнал*. 2012.
4. Гервасиева В. Б., Гушин П. И. Аллергия к латексу: текущее состояние проблемы. *Пульмонология*. 2011, 6. С. 5–16.
5. Захаров С. Ю. Распространенность и клинические проявления аллергии к латексу среди медицинских работников. Автореферат диссертации ... к.м.н. 2002.
6. Успенская К. С. Роль латексной аллергии у больных atopической бронхиальной астмой. Автореферат диссертации... к.м.н. 2008, Москва.
7. Allmers H. The disappearance of NRL-allergy in Germany and Europe. *MREPC Seminars. Madrid and Rome* 2010.
8. Amr S, Bollinger M E. Latex allergy and occupational asthma in health care workers: adverse outcomes. *Environ Health Perspect*. 2004; 112 (3).
9. Barisani A, Piraccini B M, Vincenzi C, La Placa M, Patrizi A. Allergic contact dermatitis caused by vinyl gloves: a challenge for clinicians. *Clinical dermatology*. 2016. 4 (2): 52–54.

¹³Приказ МЗ и СР РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».

¹⁴Единый реестр государственных и муниципальных контрактов, 2018 г., goszakupki.ru

10. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Basic epidemiology. WHO, 1993.
11. Buss ZS, Kupek E, Fröde TS. Screening for latex sensitization by questionnaire: diagnostic performance in health care workers. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008; 18 (1): 12–6.
12. CDCP. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1987; 36: 35–185.
13. Chee Keong Chai, W M Wan Zin. Radiation prevulcanized natural rubber latex: Cytotoxicity and safety evaluation on animal. *Conference Series Materials Science and Engineering*. 2010.
14. Deval R, Ramesh V, Prasad S, Kumar A J. Natural rubber latex allergy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; V. 74, 4, P. 304–310.
15. Edelstam G, Arvanis L, Karlsson G. Glove powder in the hospital environment — consequences for healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002; 75: 267–271.
16. Förström L. Contact urticaria from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*. 1980; 6: 33–34.
17. Goodie M C, Ronkainen S D, Hylwa S A. Rubber Accelerators in Medical Examination and Surgical Gloves. *Dermatitis*. 2018; 29 (3): 176.
18. Korniewicz DM, Chookaew N, Brown J, Bookhamer N, Mudd K, Bollinger ME. Impact of converting to powder-free gloves. Decreasing the symptoms of latex exposure in operating room personnel. *AAOHN J*. 2005; 53 (3): 111–116.
19. La Montagne AD at all. Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review. *Occup Environ Med*. 2006;63(5):359–64.
20. Lehto M, Haapakoski R at all. Cutaneous, But Not Airway, Latex Exposure Induces Allergic Lung Inflammation and Airway Hyperreactivity in Mice. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 125 (5): 962–968.
21. Mirabelli M C, Zock J-P, Plana E, Antó J M at all. Occupational risk factors for asthma among nurses and related healthcare professionals in an international study. *Occup Environ Med*. 2007; 64 (7): 474–479.
22. Nutter A F. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979; 101: 597–598.
23. Ownby D R. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S27–32.
24. Palosuo T, Mäkinen-Kiljunen S, Alenius H, Reunala T, Turjanmaa K. Allergy. Measurement of natural rubber latex allergen levels in medical gloves by allergen-specific IgE-ELISA inhibition, RAST inhibition, and skin prick test. 1998. Volume 53 (1), 59–67.
25. Perera Ambegoda Liyanage Harini Amalka, Perera Bulathsinghalage Gayani Kanchana. Development of an Economical Method to Reduce the Extractable Latex Protein Levels in Finished Dipped Rubber Products. *BioMed Research International*. 2017.
26. Perrella F, Gaspari A A. Natural rubber latex protein reduction with an emphasis on enzyme treatment. *Methods* 2002; 27 (1), 77–86.
27. Ponciano D C at all. Rubber accelerators in medical examination and surgical gloves. *Dermatitis*. 2018; 29 (3): 176.
28. Raulf-Heimsoth M, Sander I, Rihs H-P, Merget, Brünin T. Latexallergie: Aktuelle Bestandsaufnahme. *Akt Dermatol* 2003; 29: 176–184.
29. Reunala T, Alenius H, Turjanmaa K, Palosuo T. Latex allergy and skin. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4 (5): 397–401.
30. Seaton A, Cherrie B, Turnbull J. Rubber glove asthma. *BMJ*. 1988; 296: 531–532.
31. Shumani Makwarela Phaswana and Saloshni Naidoo. The prevalence of latex sensitisation and allergy and associated risk factors among health-care workers using hypoallergenic latex gloves at King Edward VIII Hospital, KwaZulu-Natal South Africa: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013; 3 (12).
32. Sparti G, Fenga F. Linee guida nazionali ed internazionali sull'allergia a lattice: revisione e confronto / Italian and international guidelines on latex allergy: revision and comparison. *Guarneri Med Lav*. 2008; Vol 99 No 2.
33. Suli CI, Parziale M, Lorini M, De Silva E, Miadonna A, Tedeschi A. Prevalence and risk factors for latex allergy: a cross sectional study on health-care workers of an Italian hospital. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; Vol. 14 (1): 64–69.
34. Tarlo SM at all. Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 628–33.
35. Turjanmaa K, Reunala T, Tuimala R, Karkkainen T. Severe IgE mediated allergy to surgical gloves. *Allergy*. 1984; 39: S-2.
36. Using powder-free latex gloves reduces latex allergy rate in health care workers. 2011 <http://www.allergyjournal.com>. Accessed February 10, 2015.
37. Vandenplas O, Larbanois A at all. Latex-induced occupational asthma: time trend in incidence and relationship with hospital glove policies. *Allergy*. 2009; 64 (3): 415–20.
38. Vandenplas O. Socioeconomic impact of work-related asthma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008; 8 (4): 395–400.
39. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016 Mar 20; 58 (2): 138–144.

Для цитирования. Волкова О.И. Сорокалетний юбилей латексной аллергии и перспективы ее преодоления в российском здравоохранении // Медицинский алфавит. Серия «Обзорное». — 2019. — Т. 2. — 21 (396). — С. 10–16.



г. МОСКВА,
9 НОЯБРЯ
2019 ГОДА



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РАЗВИТИЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ: ТРЕБОВАНИЯ И ОТРАЖЕНИЕ СОВРЕМЕННОГО ОБЩЕСТВА»

Научный организатор: ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии.

Проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, д.м.н., профессор Круглова Лариса Сергеевна.

На конференцию будут приглашены ведущие специалисты России и СНГ.

Место проведения: г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А.

В рамках конференции планируются:

- пленарные заседания;
 - тематическое усовершенствование с выдачей удостоверений государственного образца и баллов в системе НМО;
 - видеотрансляции из процедурных кабинетов, операционных;
 - клинические разборы с участием пациентов;
 - он-лайн трансляция в регионы РФ;
 - спутниковые симпозиумы компаний-партнеров;
 - выставка продукции фармацевтических компаний и медицинского оборудования
 - конкурс молодых ученых, в котором могут принять участие ординаторы, аспиранты и врачи специалисты в возрасте до 35 лет, представившие оригинальные работы, имеющие значение для науки и практического здравоохранения, отличающиеся новизной, актуальностью, оригинальностью в постановке и решении научных и научно-прикладных задач в области дерматовенерологии и косметологии, с церемонией награждения.
- Срок подачи заявок до 1 октября 2019 года

Основные темы:

- эстетическая медицина: инновационные технологии
- последние достижения аппаратной косметологии
- передовые методики инъекционной косметологии
- лазер- и фототерапия в дерматологии и косметологии
- anti-age медицина и формирование здорового образа жизни
- эстетическая урогинекология
- приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи
- актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- междисциплинарные проблемы дерматовенерологии
- клиническая и лабораторная микология
- детская дерматология
- трихология: новое в диагностике, терапии и реабилитации
- доброкачественные и злокачественные новообразования кожи:
- роль дерматолога и онколога
- психодерматология

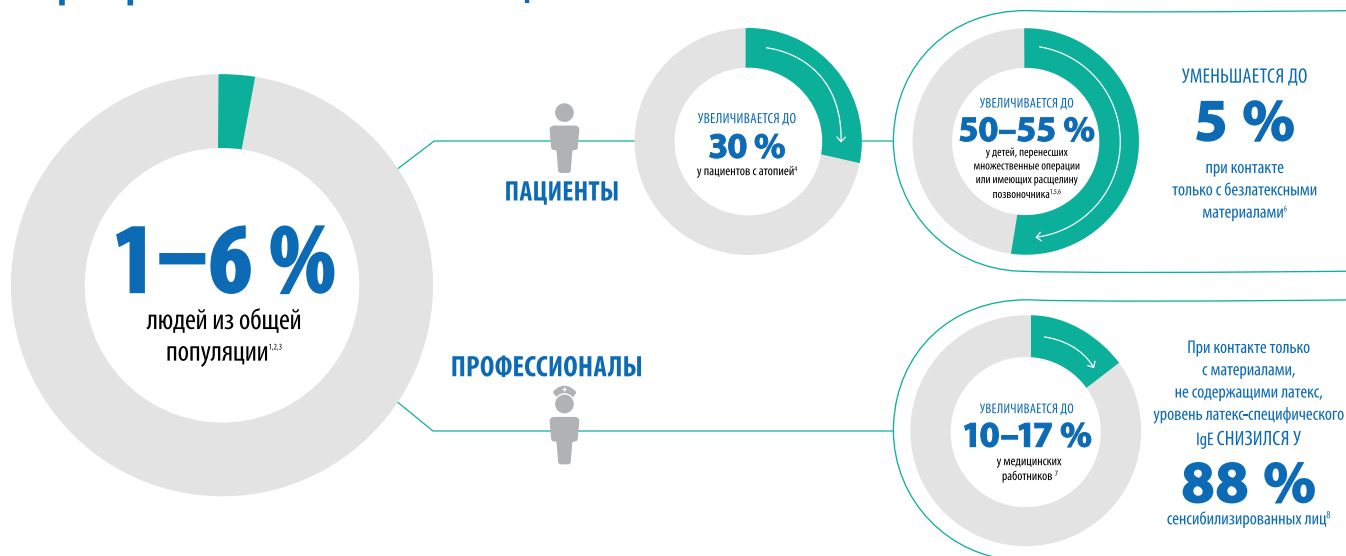
По всем вопросам
обращайтесь
в Оргкомитет конференции:
Собина Елена Валентиновна
Генеральный директор ООО
«ВидеоМед»
тел./факс: +7(985) 446-64-34
E-mail: sobilen@mail.ru

Ansell

Переход на безлатексные перчатки уменьшает риск возникновения у вас аллергии на латекс

познай РАЗЛИЧИЯ

Распространенность сенсибилизации на латекс



Только учреждения здравоохранения, в которых полностью отсутствует латекс, позволяют избежать риска возникновения аллергии на латекс

1

В качестве минимальной меры используйте при контакте с детьми только безлатексные перчатки

2

Для полной защиты медицинских работников и всех пациентов используйте во всем лечебном учреждении только безлатексные перчатки



Для получения дополнительной информации см. веб-сайт
<http://www.ansell.com/en/Campaigns/Non-Latex-Conversion.aspx>

Ссылки: 1. Capelli C. 2011. Éviction du latex en chirurgie pédiatrique : étude de faisabilité au CHU de Grenoble [MS thesis]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier. Faculté de Pharmacie de Grenoble. Print. 2. Poley GE, Slater JE. 2000. Latex allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 105(6):1054-62. 3. Neugut AL, Ghatak AT, Miller RL. 2001. Anaphylaxis in the United States: An investigation into its epidemiology. Archives of Internal Medicine. 161(1):15-21. 4. Verna N, Di Giampaolo L, Renzetti A, Balatsinou L, Di Stefano F, Di Gioacchino G, Di Rocco P, Schiavone C, Boscolo P, Di Gioacchino M. 2003 Spring. Prevalence and risk factors for latex-related diseases among healthcare workers in an Italian general hospital. Ann Clin Lab Sci. 33(2):184-191. 5. De Queiroz M, Combet S, Berard J, Pouyau A, Genest H, Mouriquand P, Chassard D. 2009. Latex allergy in children: modalities and prevention. Paediatric Anaesthesia. 19: 313-319. 6. Blumchen K, Bayer P, Buck D, Michael T, Cremer R, Fricke C, Henne T, Peters H, Hofmann U, Keil T, Schlaud M, Wahn U, Niggemann B. 2010. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopy and allergic diseases in patients with spina bifida. Allergy. 65:1585-1593. 7. Brehler R, Kütting B. 2001. Natural rubber latex allergy. Archives of Internal Medicine. 161: 1057-1064. 8. Hamilton R, Brown R. 2000. Impact of personal avoidance practices on health care workers sensitized to natural rubber latex. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 839-841.

Ansell, ® и ™ — это торговые знаки, принадлежащие компании Ansell Limited или одному из ее представительств. © Ansell Limited, 2017. Все права защищены.

Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT

В. Н. Комолятова, д.м.н., проф. кафедры педиатрии¹, врач²

Л. М. Макаров, д.м.н., проф. кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики¹, руководитель²

И. И. Киселева, к.м.н., врач²

Д. А. Беспорточный, врач²

А. В. Дмитриева, врач²

Л. А. Балькова, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой педиатрии, директор³

Т. С. Паршина, клинический ординатор³

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

²Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков на базе ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

³Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Changing QT interval in orthostasis — new diagnostic marker of syndrome of extended QT interval

V.N. Komolyatova, L.M. Makarov, I.I. Kiseleva, D.A. Besportochny, A.V. Dmitrieva, L.A. Balykova, T.S. Parshina

Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Centre for Otorhinolaryngology, Centre for Syncope and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents of the Central Clinical Children Hospital, Moscow; National Research Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk; Russia

Резюме

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — заболевание, приводящее к возникновению жизнеугрожающих аритмий и синдрому внезапной смерти. В последнее время было показано, что около половины больных с СУИQT имеют нормальные значения интервала QTc на ЭКГ. Целью настоящего исследования явилось оценить изменения интервала QT у больных с СУИQT в ортостазе для выявления дополнительных критериев заболевания. Обследовано 64 пациента от 4 до 47 лет ($13,3 \pm 10,0$) с СУИQT. Контрольную группу составили 87 здоровых 4–20 лет ($11,0 \pm 3,5$). Всем проводилась ЭКГ в положении лежа и стоя. Оценивались ЧСС, интервалы QT, QTc в обоих положениях и разница между этими показателями. В обеих группах мы отмечали увеличение ЧСС и QTc и укорочение интервала QT в ортостазе. Выявлены достоверно различия между всеми параметрами, кроме прироста интервала QTc (ΔQTc) в основной и контрольной группах. ROC анализ выявил: оптимальной точкой для выявления больных с СУИQT значение интервала QTc в ортостазе -500 мс с Se — 73%, Sp — 93%. Выводы: в ранний период ортостаза происходит увеличение ЧСС, укорочение интервала QT и удлинение интервала QTc; удлинение интервала QTc в ранний период ортостаза более 500 мс является высокочувствительным и высокоспецифичным в определении пациентов с синдромом удлиненного интервала QT.

Ключевые слова: интервал QT, синдром удлиненного интервала QT, ЧСС и интервал QT в ортостазе.

Summary

Long QT interval syndrome (LQTS) is a disease that causes life-threatening arrhythmias and sudden death syndrome. Recently, it has been shown that about half of patients with LQTS have normal QTc interval values on an ECG. The purpose of this study was to assess changes in the QT interval in patients with LQTS in orthostasis to identify additional criteria for the disease. Surveyed 64 patients from 4 to 47 years old (13.3 ± 10.0) with LQTS. The control group consisted of 87 healthy people of 4–20 years (11.0 ± 3.5). An ECG was performed in a lying and standing position. HR, QT and QTc intervals in both positions and the difference between these indicators were evaluated. In both groups, we noted an increase in heart rate and QTc and a shortening of the QT interval in orthostasis. Distinctions between all parameters were revealed reliably, except for the increase in the QTc interval (ΔQTc) in the main and control groups. ROC analysis revealed that the optimal point for identifying patients with LQTS is QTc interval in orthostasis -500 ms with Se 73% and Sp 93%. Conclusions. In the early period of orthostasis, an increase in the heart rate, a shortening of the QT interval and a prolongation of the QTc interval occur; lengthening the QTc interval in the early period of orthostasis over 500 ms is highly sensitive and highly specific in identifying patients with the syndrome of prolonged QT-interval.

Key words: QT interval, extended interval syndrome QT, heart rate and QT interval in orthostasis.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — генетически детерминированное поражение функции каналов кардиомиоцитов, приводящее к возникновению жизнеугрожающих аритмий и синдрому внезапной смерти. Данные о распространенности

этого состояния сильно варьируют: ранее сообщалось о 1–12 случаях на 100 тысяч детей до 1:2500 [1, 2].

Диагностика этого состояния строится на основании критериев, предложенных P. Schwartz и соавт., где основным диагностическим

признаком является удлинение интервала QT на стандартной ЭКГ [3]. Однако в 2006 году вышла работа, где оценивались чувствительность и специфичность этих критериев, и было продемонстрировано, что предложенный алгоритм постановки

диагноза обладает низкой чувствительностью (Se — 19 %) с высокой специфичностью — 99 % [4]. Только у 41 из 208 носителей мутации этого синдрома согласно критериям Шварца диагноз был высоковероятен.

В последнее время появились исследования, где было показано, что от 42 до 52 % больных с генетически доказанным СУИQT имеют нормальные или пограничные значения интервала QTc на стандартной ЭКГ, что затрудняет диагностику и выявляемость этого опасного заболевания [5, 6].

Исследование, опубликованное в 2010 году, проведенное под руководством S. Viskin и соавт. [7], показало неадекватное удлинение интервала QT у больных с СУИQT в ранний период ортостаза. Авторы исследования показали, что максимальное удлинение интервала QT (это период, когда RR-интервал укорачивается в ранний период ортостаза, а QT-интервал еще не успевает сократиться) выявляло больных с СУИQT с высокой чувствительностью и специфичностью.

Однако на сегодняшний день ортостатическая проба для диагностики СУИQT не используется.

Целью настоящего исследования явилось оценить изменения интервала QT у больных с СУИQT в ранний период ортостаза для выявления дополнительных диагностических критериев заболевания.

Материалы и методы

Нами обследованы 64 пациента в возрасте от 4 до 47 лет ($13,3 \pm 10,0$), 44 (69 %) мужчины с СУИQT. Всем пациентам диагноз был поставлен ранее на основании критериев P. Schwartz, у 50 % диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Первый молекулярно-генетический вариант выявлен у 29 % пациентов, второй — у 15 %, третий вариант — 5 %, один пациент имел мутацию, которую ранее описывали у больных с синдромом Бругада — SCN1B, и у 50 % генетическое исследование не проводилось. 15 больных постоянно принимали бета-блокаторы. 13 ранее имели синкопальные эпизоды в анамнезе. Контрольную группу составили 87 здоровых молодых лиц в возрасте 4–20 лет ($11,0 \pm 3,5$). Всем

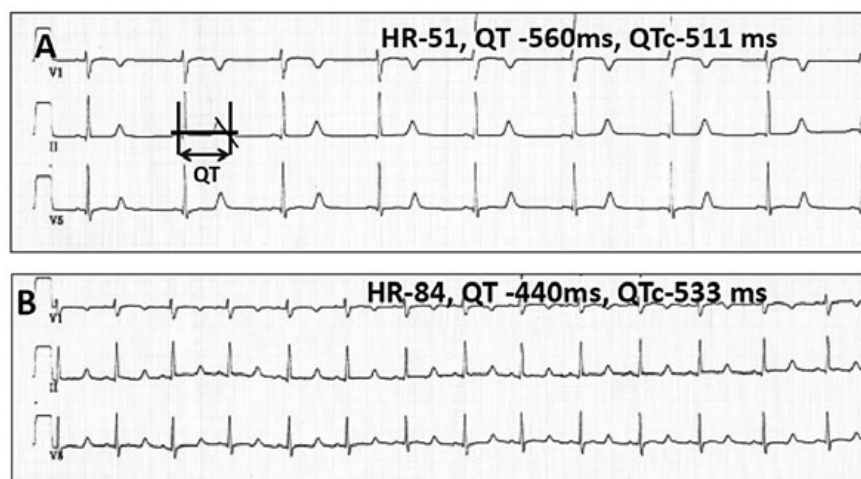


Рисунок 1. Пример анализа интервала QT у мальчика 12 лет с СУИQT: ЭКГ в положении лежа (А) и стоя (В).

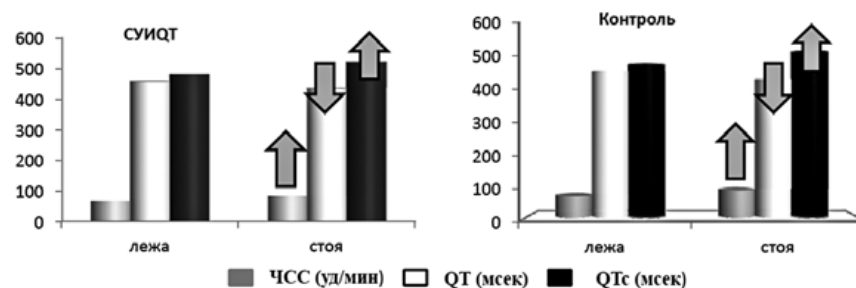


Рисунок 2. Изменение показателей ЧСС и интервалов QT в ранний период ортостаза у больных с СУИQT и в группе контроля.

исследуемым проводилась стандартная 12-канальная ЭКГ в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха, а затем пациент поднимался самостоятельно, и ЭКГ записывалась в положении стоя в течение первых 10 с после устранения артефактов записи. В горизонтальном и вертикальном положениях определялись стандартные показатели ЭКГ, в том числе ЧСС (уд./мин.), интервал QT (мс) — от начала Q до окончания T-зубца методом наклона или по Лепешкину в V5 или II стандартном отведении, скорректированный интервал QT (QTc) рассчитывался по формуле Базетта: $QTc (мс) = QT (мс) / \sqrt{RR}$ (рис. 1). Вычислялась разница между этими показателями в положении стоя и лежа как $\Delta ЧСС$, ΔQT и ΔQTc .

Статистический анализ полученных данных осуществлялся на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, США). Вычислялись следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), размах выборки с определением

5–95-го перцентилей распределения. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовались тесты Колмогорова – Смирнова. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. С целью оценки предиктивного значения продолжительности интервала QTc в ортостазе для диагностики СУИQT проводился ROC-анализ.

Результаты

В ранний период ортостаза в обеих группах мы отмечали схожие изменения: увеличение ЧСС, укорочение интервала QT и увеличение продолжительности интервала QTc (рис. 2). Выявлены достоверные различия между всеми параметрами, кроме прироста интервала QTc (ΔQTc) в основной и контрольной группах (см. табл.). Как видно из представленной таблицы, в группе здоровых значения интервала QTc в ранний период ортостаза не превышали 500 мс. Мы провели ROC-анализ для определения оптимального значения интервала QTc в ранний период ортостаза с целью выявления больных

Таблица
Изменение показателей ЭКГ в ранний период ортостаза у больных с синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT) в сравнении с группой контроля (представлены $M \pm \sigma$ [5–95])

Показатели	LQTS	Healthy	p*
ЧСС лежа, уд./мин.	67 ± 14 (48–89)	71 ± 11 (53–89)	< 0,025
QT лежа, мс	461 ± 59 (400–580)	384 ± 26 (345–425)	< 0,001
QTc лежа, мс	483 ± 49 (417–567)	416 ± 22 (365–444)	< 0,001
ЧСС в ортостазе, уд./мин.	86 ± 14 (65–110)	95 ± 12 (75–115)	< 0,001
QT в ортостазе, мс	431 ± 53 (360–520)	364 ± 26 (330–410)	< 0,001
QTc в ортостазе, мс	523 ± 40 (464–584)	457 ± 26 (420–500)	< 0,001
Δ HR, уд./мин.	19 ± 11 (3–39)	24 ± 11 (7–44)	< 0,025
Δ QT, мс	–14 ± 50 (–80–50)	–34 ± 30 (–88–+5)	< 0,001
Δ QTc, мс	40 ± 50 (–27–131)	44 ± 30 (0–88)	> 0,10

Примечание: *p — достоверность различий в показателях у больных с СУИQT и контрольной группой.

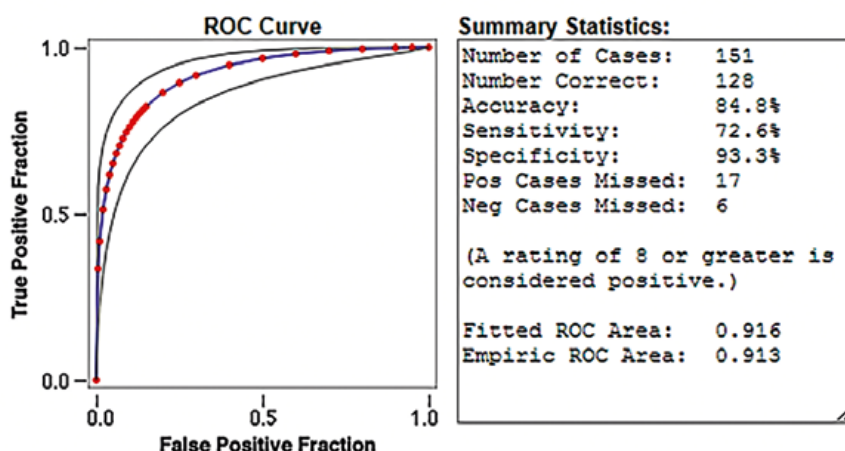


Рисунок 3. Результаты ROC-анализа для выявления больных с СУИQT.

с СУИQT (рис. 3). ROC-анализ показал, что оптимальной точкой для определения больных с СУИQT было значение интервала QTc в ранний период ортостаза 500 мс с чувствительностью 73 %, специфичностью 93 %.

В качестве примера клинического использования данного подхода к диагностике СУИQT приводим семью (мать и сын) с генетически доказанным вариантом СУИQT, у которых на ЭКГ покоя регистрировался нормальный интервал QT: QTc –417 мс был у мальчика и 400 мс — у его матери при норме до 440 мс (рис. 4 А). Используя стандартные критерии постановки диагноза, мы бы не смогли заподозрить у них это заболевание, и только сделав ЭКГ стоя, диагноз был предположен,

а далее и подтвержден генетически. В ранний период ортостаза у мальчика интервал QTc удлинился до 516 мс, а у его матери — до 609 мс (рис. 4 В).

Обсуждение

Синдром удлиненного интервала QT — заболевание, сопряженное с высоким риском возникновения опасных жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. До 33 % детей в дебюте заболевания имеют остановку сердца, а 18 % — внезапную сердечную смерть [8], поэтому раннее выявление этого заболевания крайне актуально. Однако арсенал диагностических возможностей при пограничных и нормальных значениях интервала QT пока ограничен. Критерии оценки QT при холтеровском мониторингировании активно

разрабатываются, но не приобрели пока статуса клинических маркеров [9, 10].

Предложенный S. Viskin и соавт. [7] тест с оценкой QT в ортостазе был проведен на 64 больных с СУИQT, средний возраст которых был существенно старше, чем в нашем исследовании (35 ± 10 лет). Авторы работы в основном сосредоточились на оценке разницы интервалов QT и QTc при переходе в ортостаз, в исследовании отсутствуют абсолютные показатели этих интервалов в ортостазе, что затрудняет сравнение полученных нами результатов. Однако в этом исследовании выявлена достоверная разница в увеличении интервала QTc в ортостазе у здоровых и больных, что не получилось в нашей работе. В более позднем исследовании, выполненном под руководством S. Viskin и соавт. [11], была расширена группа больных до 104 пациентов, наряду с другими показателями оценивалось оптимальное значение интервала QT и QTc в ортостазе для выявления больных с СУИQT. Авторы получили схожие с нами результаты, оптимальным значением интервала QTc в ортостазе для разграничения группы здоровых и больных оказалась продолжительность интервала QTc в ортостазе 499 мс со специфичностью 87 %.

Схожие данные были получены группой испанских авторов в 2017 году [12]. Было показано, что значения интервала QTc в ортостазе являются лучшим диагностическим маркером СУИQT, чем продолжительность интервала QTc на стандартной ЭКГ, при 90 %-ной чувствительности, специфичность составила соответственно 100 и 58 %. Правда, в этом исследовании оптимальным показателем интервала QTc в ортостазе явилось значение 475 мс.

В самое крупное исследование в этой области, проведенное среди 1028 человек старше 18 лет, в том числе вошли пациенты, страдающие различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но не имеющие СУИQT, продолжительность интервала QTc в вертикальном положении была несколько ниже, чем в нашем исследовании (440 ± 28 мс), но здесь за вертикальное положение принималось положение сидя, что, возможно, обуславливает более низкие значения этого показателя. Авторы исследования сделали противоречивые выводы о том,

что интервал QT можно быть оценен только в положении лежа, так как в вертикальном положении этот показатель удлиняется [13].

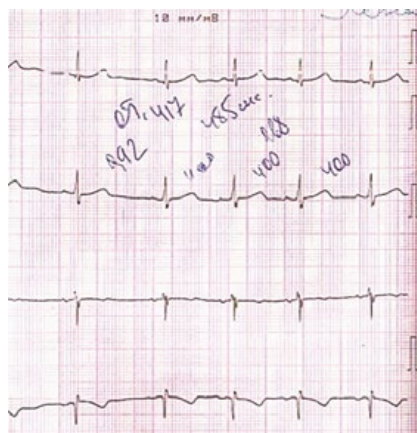
В работе, выполненной нами ранее по оценке изменений интервалов QT и QTc в ранний период ортостаза у юных элитных атлетов, мы не отметили достоверной разницы в продолжительности интервала QTc в ортостазе у детей, занимающихся и не занимающихся спортом [14]. В еще одной работе, опубликованной в 2018 году, касающейся изучения интервалов QT и QTc в ранний период ортостаза у детей, было обследовано 100 здоровых в возрасте от 6 до 17 лет [15]. Авторы выявили выраженное удлинение интервала QTc в ранний период ортостаза: средний интервал QTc в ортостазе составил 509 ± 41 мс, что значительно больше, чем в нашем исследовании в контрольной группе обследуемых, а у 10% интервал QTc достигал 551 мс. Возможно, это объясняется тем, что и в покое интервал QTc здесь был длиннее и у 10% обследуемых достигал 457 мс. К сожалению, авторы никак не объясняют этот феномен.

Выводы

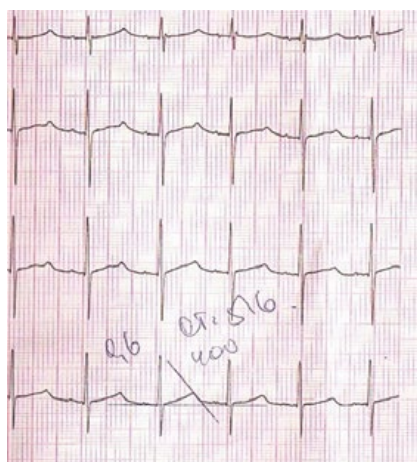
- В ранний период ортостаза в норме и у больных с синдромом удлиненного интервала QT происходит увеличение ЧСС, укорочение интервала QT и удлинение интервала QTc.
- Удлинение интервала QTc в ранний период ортостаза более 500 мс является высокочувствительным (Se — 73%), и высокоспецифичным (Sp — 93%) критерием в выявлении пациентов с синдромом удлиненного интервала QT и может служить дополнительным диагностическим критерием заболевания при пограничных значениях интервала QTc на ЭКГ покоя.

Список литературы

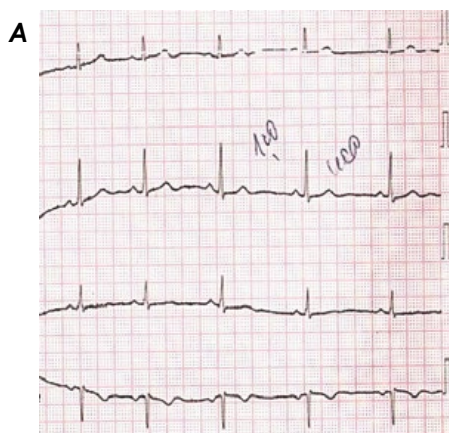
1. Niimura I, Maki T. Sudden cardiac death in childhood. *Jpn Circ J.* 1989; 53 (12): 1571–1580.
2. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbiani F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespoli L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009 Nov 3; 120 (18): 1761–7.
3. Schwartz P. J., Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation* 2011, 124: 2181–2184.



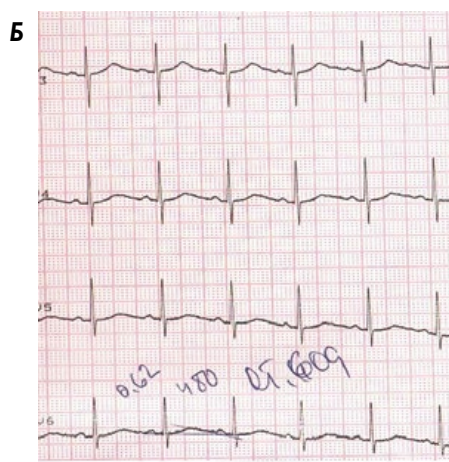
Мальчик, 12 лет. ЧСС 75 уд./мин., QTc 417 мс.



Мальчик, 12 лет. ЧСС 99 уд./мин., QTc 516 мс.



Мама, 34 года. ЧСС 60 уд./мин., QTc 400 мс.



Мама, 34 года. ЧСС 96 уд./мин., QTc 609 мс.

Рисунок 4. Семейная ЭКГ, снятая в положении лежа (А) и стоя (Б). Объяснения в тексте.

4. Hofman N, Wilde A.M, Kaab S, van Langen I M., Tanck MT., Mannens M, Hinterseer M, Beckmann B, and Tan H L. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: Do we need a scoring system? *European Heart Journal* (2007) 28, 575–580.
5. Sy RW, van der Werf C, Chatta IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, Perrin M, Gallab MH, Skanes AC, Yee R, Gula LJ, Leong—Sit P, Viskin S, Klein GJ, Wilde AA, Krahn AD. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation.* 2011; 124: 2187–2194.
6. Mazzanti A., Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M, Braghieri L, Gambelli P, Memmi M, Pagan E, Morini M, Malovini A, Ortiz M, Sacilotto L, Bellazzi R, Monserat L, Napolitano C, Bagnardi V, Priori S. G. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1663–71.
7. Viskin S, Postema P.G, Bhuiyan ZA, Rosso R., Kalman J M., Vohra J K, Guevara-Valdivia ME., Marquez MF, Kogan E, Belhassen B, Glikson M, Strasberg B, Antzelevitch C., Wilde AM. The Response of the QT Interval to the Brief Tachycardia Provoked by Standing: A Bedside Test for Diagnosing Long QT Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1955–1961.
8. Wedekind H, Burde D, Zumhagen S, Debus V, Burkhardtmaier G, Mönnig G, Breithardt G, Schulze-Bahr E. QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. *Eur J Pediatr.* 2009; 168 (9): 1107–15.
9. Makarov L, Komoliatova V, Dmitrieva A, Zakluzmenskaya E. Ambulatory ECG Monitoring in Patients with Long QT Syndrome. Abstracts

from Scientific Sessions of American Heart Association 2018. USA, Chicago 10–12 November 2018, Su 3177.

10. Mauriello D, Johnson J, Ackerman M. Holter Monitoring in the Evaluation of Congenital Long QT Syndrome. *PACE.* 2011; 34: 1100–1104.
11. Adler A, Van der Werf C, Postema PG, Rosso R., Bhuiyan ZA, Kalman JM, Vohra JK, Guevara-Valdivia ME, Marquez MF., Halkin A, Benhorin J, Antzelevitch C, Wilde A., Viskin S. The phenomenon of “QT stunning”: The abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2012; 9: 901–908.
12. Munoz-Esparza C, Zorio E, Valero D, Penafiel-Verdud P., Sanchez-Munoz J J, Garcia-Molina E, Sabater M, Navarro M, San-Roman I, Perez I, Santos J J., Cabanas-Perianes V, Valdes M, Pascual D, Garcia-Alberola A, and Gimeno Blanes J R. Value of the “Standing Test” in the Diagnosis and Evaluation of Beta-blocker Therapy Response in Long QT Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70 (11): 907–914.
13. Markendorf S, Lüscher TF, Gerdts-Li JH, Schönrrath F, Schmied CM. Clinical impact of repolarization changes in supine versus upright body position. *Cardiology Journal* 2018, Vol. 25, No. 5, 589–594.
14. Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Колосов В.О., Киселева И.И., Федина Н.Н. Электрокардиографические особенности у юных элитных спортсменов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2013. Т. 92. № 3. С. 136–140.
15. Dionne A, Fournier A, Dahdah N, Abrams D, Khairy P, and Abadir S. Dynamic QT Interval Changes from Supine to Standing in Healthy Children. *Canadian Journal of Cardiology* 34 (2018) 66e72.

Для цитирования. Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Киселева И.И., Беспорточный Д.А., Дмитриева А.В., Балыкова Л.А., Паршина Т.С. Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT // Медицинский алфавит. Серия «Обзорение». — 2019. — Т. 2. — 21 (376). — С. 18–21.

Комплексная оценка сосудистых поражений в прогнозировании кардиоваскулярных событий при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена

А. А. Тарасов, К. М. Н., доцент
М. А. Гордеева, К. М. Н., ассистент
С. И. Давыдов, К. М. Н., доцент
Е. А. Резникова, К. М. Н., ассистент
А. Р. Бабаева, Д. М. Н., проф., заведующий кафедрой

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Comprehensive assessment of vascular lesions in predicting cardiovascular events in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders

A. A. Tarasov, M. A. Gordeeva, S. I. Davydov, E. A. Reznikova, A. R. Babaeva
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

В статье приведены результаты кластерного анализа вклада маркеров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции в частоту и тяжесть развития сердечно-сосудистых осложнений в когортах больных бессимптомным атеросклерозом (БАС), ИБС, СД второго типа и метаболическим синдромом в течение трех лет проспективного наблюдения. Проведен сравнительный анализ спектра исследованных маркеров в зависимости от стадии развития заболевания, наличия СД второго типа и метаболического синдрома (МС). Выявлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС вносят такие циркулирующие маркеры ЭД и иммунного воспаления, как ЭТ-1, ИЛ-1 β , ФНО- α , суммарные аутоантитела к коллагену I и III типов и к Хи С. При ИБС наибольший вклад вносят показатели ЭТ-1, eNOs, антитела к коллагену, а также ИЛ-6 и ффв. У лиц с СД второго типа, не имеющих манифестных форм ИБС, кластер маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ЭТ-1, eNOs, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК. В когорте больных хроническими формами ИБС на фоне СД второго типа кластер маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ффв, ФНО- α , а также уровень eNOs, ИЛ-6, анти-К, анти-ГК и СРБ. При БАС в отсутствие МС наибольший вклад принадлежит повышению уровня ЭТ-1, ффв, содержанию анти-К и анти-ХиС; при наличии МС — ИЛ-1 β , ФНО- α , анти-К, анти-ХиС, анти-ГК и СРБ. При ИБС в отсутствие МС кластер маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ЭТ-1, eNOs и анти-ГК, при наличии МС — уровни анти-К, ЭТ-1 и ИЛ-6.

Ключевые слова: патогенез, эндотелиальная дисфункция, воспаление, цитокины, аутоантитела, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

Summary

The article presents the results of a cluster analysis of the contribution of immune inflammation markers and endothelial dysfunction (ED) to the cardiovascular complications frequency and severity in cohorts of patients with asymptomatic atherosclerosis (AAS), coronary artery disease (CAD), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome (MS) during 3 years of prospective observation. A comparative analysis of the spectrum of the examined markers was performed depending on the stage of the development of the disease, the presence of T2DM and the MS. It was revealed that the greatest contribution to the cardiovascular complications development in AAS is provided by such circulating markers of ED and immune inflammation as ET-1, IL-1 β , TNF- α , total autoantibodies to type I and III collagen (a-Coll) and to Chondroitine-sulfate (a-ChS). With IHD, the greatest contribution is provided by ET-1, eNOs, antibodies a-Coll and also IL-6 and vWf. In T2DM patients without CAD, a profile of markers associated with the high rate of adverse events includes ET-1, eNOs, IL-6, a-Coll and antibodies against hyaluronic acid (a-HA). In a cohort of patients with chronic CAD in the setting of T2DM, a profile of markers associated with the development of adverse events includes vWf, TNF- α , as well as the level of eNOs, IL-6, a-Coll, a-HA and CRP. In the cases of AAS without concomitant MS, the greatest contribution is due to the increase in the level of ET-1, vWf, a-Coll and a-ChS content; in the presence of MS — IL-1 β , TNF- α , a-Coll, anti-ChS, anti-HA and CRP. In CAD without MS profile of markers associated with the development of adverse events, includes ET-1, eNOs and a-HA, the presence of the MS — a-Coll, ET-1 and IL-6 levels.

Key words: pathogenesis, endothelial dysfunction, inflammation, cytokines, autoantibodies, atherosclerosis, ischemic heart disease, diabetes mellitus.

Введение

Атеросклероз и связанная с ним ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляют собой одну из важнейших проблем всемирного здравоохранения в связи с их вкладом в структуру инвалидизации и смертности трудоспособного населения [3]. Согласно данным статистического анализа (2019 Heart Disease and Stroke Statistic), сердечно-сосудистая смертность в США составляет 219,4 случая на 100 тыс. человек, при этом

ежедневно от заболеваний сердца и сосудов погибают 389 человек. Несмотря на активно проводимые профилактические мероприятия, распространенность атеросклероз-ассоциированных заболеваний увеличивается, что во многом обусловлено растущим влиянием факторов риска. Не менее важной медико-социальной проблемой остается сахарный диабет (СД), при котором сосудистые осложнения являются основной причиной снижения качества

и продолжительности жизни пациентов. Как известно, на долю атеросклеротических ангиопатий (в первую очередь ИБС, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, мозгового инсульта) приходится до 80 % неблагоприятных исходов у больных СД второго типа [1, 3, 6]. Серьезные трудности вызывает раннее выявление бессимптомного атеросклероза для адекватной оценки степени сердечно-сосудистого риска (ССР) и проведения эффективной

профилактики сердечно-сосудистых событий [2, 4, 7]. Так, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что система SCORE, применяемая для оценки сердечно-сосудистого риска в популяции, недостаточно информативна, она не отражает наличия бессимптомного атеросклероза, который переводит пациента в категорию высокого риска [4, 5, 7, 9].

В настоящее время доказана связь между атерогенезом и эндотелиальной дисфункцией (ЭД), в развитии которой важную роль играет низкоинтенсивное системное воспаление (low-grade inflammation) [4, 5, 8]. В связи с этим активно изучаются диагностические и прогностические аспекты ведущих механизмов и эндогенных факторов риска при ИБС и метаболических нарушениях. В наших предыдущих исследованиях было установлено, что атеросклероз-ассоциированные сосудистые поражения характеризуются гиперэкспрессией циркулирующих маркеров ЭД, провоспалительных цитокинов и антител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Степень повышения уровня исследованных показателей зависела от тяжести клинической формы ИБС, от наличия макрососудистых осложнений при СД второго типа, а также от сочетания этих заболеваний. Вместе с тем бессимптомный атеросклероз также характеризовался обнаружением указанных биомаркеров, что предполагает возможность их использования для объективизации диагностики атеросклероз-ассоциированных заболеваний и оценки ССР.

В связи с изложенным выше целесообразно проведение комплексного анализа взаимосвязи показателей ЭД, цитокинового дисбаланса и антителопродукции к компонентам соединительной ткани, с одной стороны, и манифестацией сердечно-сосудистой патологии, с другой, в группах пациентов с бессимптомным атеросклерозом, ИБС и СД второго типа.

Целью настоящего исследования была комплексная оценка прогностической значимости биомаркеров, отражающих ЭД и иммунное воспаление, в развитии сердечно-сосудистых

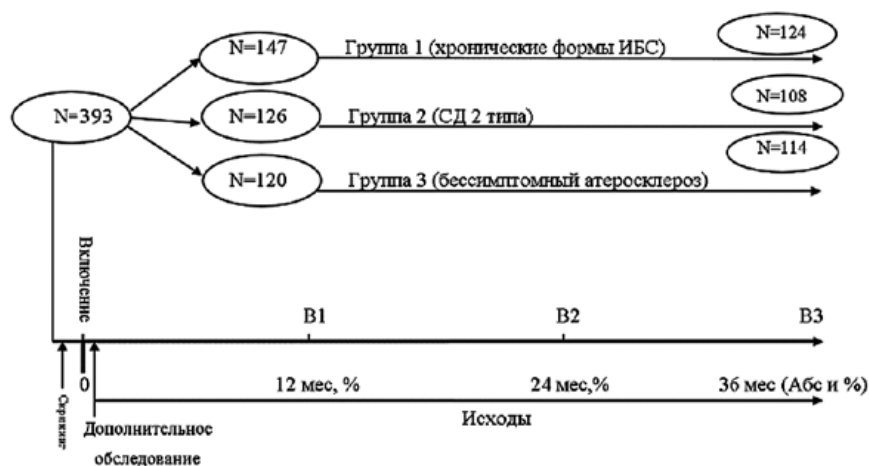


Рисунок 1. Дизайн исследования.

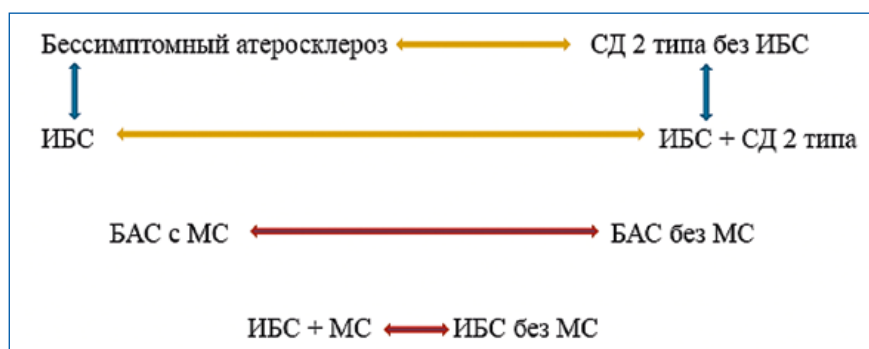


Рисунок 2. Когорты больных для сравнительного анализа.

событий при бессимптомном и манифестном атеросклерозе в отсутствие либо при наличии метаболических нарушений в течение 3 лет проспективного наблюдения с применением кластерного анализа.

Материалы и методы

Под наблюдением в клинике факультетской терапии Волгоградского медицинского университета в течение 3 лет находились три основные группы пациентов: первая — из лиц, имеющих клинические и (или) инструментальные признаки ИБС; вторая — из лиц, страдающих СД второго типа; третья — из лиц без клинических и инструментальных признаков ИБС, не страдающих СД, у которых по результатам дополнительно проведенных в процессе скрининга и инструментальных исследований был выявлен бессимптомный атеросклероз (рис. 1). В группы больных ИБС и СД второго типа не включались лица с симптомным атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов, кроме коронарного.

Пациенты с ИБС и СД второго типа на протяжении всего периода наблюдения получали стандартную терапию этих заболеваний согласно действующим национальным рекомендациям. Лицам с БАС проводилась немедикаментозная и медикаментозная (статины) профилактика ИБС. Всем включенным в исследование больным исходно определяли базальный уровень растворимых маркеров ЭД (фактор фон Виллебранда [фФВ], эндотелин 1 [ЭТ-1], эндогенная NO-синтаза [eNOs]), аутоантител к компонентам соединительной ткани (гиалуроновой кислоте [а-ГК], хондроитин-сульфату [а-ХС], коллагену [а-К]) и провоспалительных цитокинов (ФНО-α [TNF-α], интерлейкин [IL-1], интерлейкин-6) с помощью иммуноферментного метода. Через 3 года закончили исследование 124 человек из группы ИБС, 108 больных СД второго типа и 114 лиц с БАС.

Для оценки патогенетических отличий, касающихся влияния маркеров ЭД и молекул иммунного воспаления

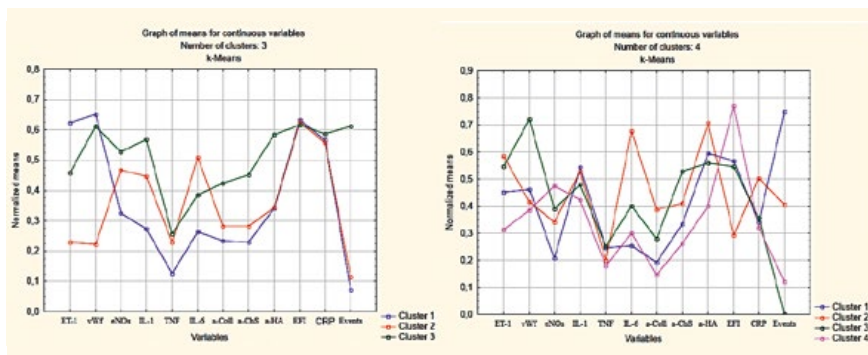


Рисунок 3. Кластеры больных БАС (слева) и ИБС (справа). Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — ффВ; EPI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — а-Колл; a-Chs — а-Хис; a-HA — а-ГК.

на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, нами были выделены следующие когорты (всего восемь) для сравнительного анализа (рис. 2):

Для оценки роли исследованных нами маркеров в развитии и прогрессировании атеросклеротической ангиопатии были сформированы: когорта 1, включавшая в себя лиц с установленным БАС, и когорта 2, состоявшая из пациентов с ИБС. Для оценки зависимости изучаемых процессов от стадии атеросклероза на фоне СД второго типа была обследована когорта 3, представленная СД второго типа с БАС и когорта 4, состоявшая из пациентов с ИБС и СД второго типа. Для уточнения связи метаболических нарушений и инсулинорезистентности с развитием атеросклероза и ИБС были сформированы когорта 5, включавшая лиц с БАС на фоне МС, когорта 6, состоявшая из лиц с БАС без МС, а также когорта 7, в которую вошли пациенты с ИБС на фоне МС, и когорта 8 — пациенты с ИБС без МС.

Кроме того, для объективной оценки вклада ЭД и иммунного воспаления в патогенез сосудистых поражений на фоне хронической гипергликемии было необходимо сопоставить исследованные показатели в когорте 3, представленной группами больных СД второго типа без ИБС, и когорте 1 у лиц с БАС без СД второго типа, а также данные когорты 4, состоявшей из пациентов с ИБС в сочетании с СД второго типа, и когорты 2, представленной больными ИБС без СД второго типа.

При проведении кластерного анализа в качестве независимых переменных (предикторов) использовались показатели цитокиновой панели, уровни маркеров ЭД, концентрация аутоантител, вЧ-СРБ и инструментальный показатель функции эндотелия, определенный фотоплетизмометрическим методом (ПФЭ), в качестве зависимых — клинические исходы, имевшие место у больных в течение 3-летнего периода проспективного наблюдения, которые были заданы нами как

полунепрерывные величины: 0 — неблагоприятного события в течение 3 лет не было, 1, 2 или 3 — градация присваивалась в зависимости от характера осложнения от нефатального к фатальному: 1 — дебют первично-хронических форм ИБС; 2 — ОКС; 3 — летальный исход. При наличии нескольких конечных точек при кластерном анализе мы учитывали наиболее неблагоприятную из них. Нами использовалась функция программы Quickk-mean — кластерный анализ с числом итераций 50, число кластеров k определялось опытным путем, исходя из поставленной задачи — выделения кластера лиц с наибольшей частотой и тяжестью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение периода проспективного наблюдения с целью сравнительной оценки профиля маркеров ЭД и иммунного воспаления.

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного исследования в сравниваемых когортах были получены от 2 до 4 кластеров, каждый из которых характеризовался определенным профилем исследованных биомаркеров. Центроиды средних значений исследованных показателей в кластерах больных из когорт сравнения представлены в табл. 1.

Результаты кластерного анализа для когорт больных БАС и ИБС в отсутствие СД второго типа представлены на рис. 3.

При БАС (рис. 3) нами выделено три кластера больных. По частоте и тяжести развития сердечно-сосудистых событий кластер 1 и кластер 2 значимых различий не имели, тогда как кластер 3 значительно отличается по данному показателю от кластеров 1 и 2 в худшую сторону.

Кластер 3 (табл. 1) характеризовался выраженным нарушением функции сосудистого эндотелия (высоким уровнем ЭТ-1, ффВ и низким eNOS), значительными отклонениями показателей цитокиновой панели (повышенные уровни ИЛ-1 β и ФНО- α) и высоким уровнем суммарных антител к коллагену I и III типа, а-Хис и а-ГК. Кластер 3 также характеризовался более высокими

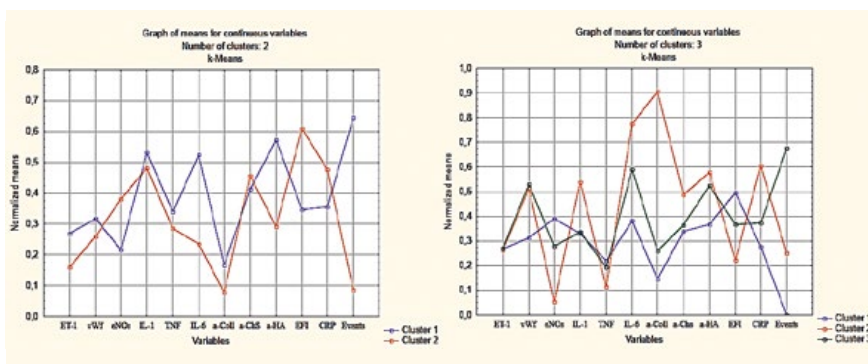


Рисунок 4. Кластеры больных СД второго типа без ИБС (слева) и с ИБС (справа). Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — ффВ; EPI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — а-Колл; a-Chs — а-Хис; a-HA — а-ГК.

Таблица 1
Центроиды средних значений в кластерах больных из когорты сравнения

Cluster	Centroids for k-means clustering (AAS (no DM)) Number of clusters: 3. Total number of training cases 114													
	ET-1	vWf	eNOs	IL-1	TNF	IL-6	α-Coll	α-ChS	α-HA	EFI	CRP	Events	Number of cases	Percentage (%)
1	1,638095	1,725714	280,3095	52,45238	14,64286	9,04762	0,194762	1,373810	1,717381	18,26190	3,333333	0,214286	42	36,84211
2	0,733902	0,871707	355,0000	76,17073	21,75610	14,70732	0,218293	1,568293	1,733171	18,02439	3,280488	0,341463	41	35,96491
3	1,258065	1,649032	385,5806	92,96774	23,67742	11,83871	0,288387	2,219355	2,649355	17,70968	3,435484	1,838710	31	27,19298
Cluster	Centroids for k-means clustering (CAD (no DM)) Number of clusters: 4. Total number of training cases 124													
	ET-1	vWf	eNOs	IL-1	TNF	IL-6	α-Coll	α-ChS	α-HA	EFI	CRP	Events	Number of cases	Percentage (%)
1	4,755000	1,800000	151,4500	105,0500	22,95000	21,85000	0,241500	2,270000	3,035000	0,5000	4,155000	1,500000	20	16,12903
2	5,956250	1,681250	230,3750	102,5625	19,75000	36,68750	0,406250	2,562500	3,500000	-11,8125	5,168750	0,812500	16	12,90323
3	5,623529	2,476471	259,5294	94,6471	23,41176	27,00000	0,314118	3,005882	2,888235	-0,4706	4,247059	0,000000	17	13,70968
4	3,521127	1,598592	310,2676	85,4930	18,38028	23,49296	0,203803	1,998592	2,239437	9,5775	4,018310	0,239437	71	57,25806
Cluster	Centroids for k-means clustering (DM+AAS) Number of clusters: 2. Total number of training cases: 32													
	ET-1	vWf	eNOs	IL-1	TNF	IL-6	α-Coll	α-ChS	α-HA	EFI	CRP	Events	Number of cases	Percentage (%)
1	1,622500	4,887500	175,3125	181,1875	38,31250	35,31250	0,333125	1,768750	3,350625	-6,25000	4,556250	1,937500	16	50,00000
2	1,055625	4,725000	260,8750	174,4375	35,81250	25,18750	0,230000	1,856250	2,504375	2,68750	5,268750	0,250000	16	50,00000
Cluster	Centroids for k-means clustering (DM+CAD) Number of clusters: 3. Total number of training cases: 76													
	ET-1	vWf	eNOs	IL-1	TNF	IL-6	α-Coll	α-Chs	α-HA	EFI	CRP	Events	Number of cases	Percentage (%)
1	2,100000	5,333333	280,9608	179,8039	37,31373	28,05882	0,270980	2,186275	2,909020	-2,6863	4,603922	0,000000	51	67,10526
2	2,060000	6,050000	72,5000	209,5000	30,00000	39,50000	0,750000	2,750000	3,750000	-15,0000	7,100000	0,500000	2	2,63158
3	2,116957	6,113043	211,4348	180,6957	35,65217	34,13043	0,343913	2,286957	3,533478	-8,4783	5,330435	1,347826	23	30,26316
Cluster	Centroids for k-means clustering (AAS+MS) Number of clusters: 3. Total number of training cases: 83													
	ET-1	vWf	eNOs	IL-1	TNF	IL-6	α-Coll	α-ChS	α-HA	EFI	CRP	Events	Number of cases	Percentage (%)
1	0,852222	1,102222	331,5000	59,44444	18,30556	12,16667	0,239722	1,636111	1,886667	19,50000	3,194444	0,166667	36	43,37349
2	0,980000	1,473125	326,2500	96,50000	32,81250	13,56250	0,348750	2,562500	2,731250	17,06250	3,468750	2,000000	16	19,27711
3	1,911290	1,921935	365,0968	79,67742	14,29032	11,51613	0,193548	1,470968	1,946774	16,74194	3,467742	0,741935	31	37,34940
Cluster	Centroids for k-means clustering (AAS+MS) Number of clusters: 3. Total number of training cases: 83													
	ET-1	vWf	eNOs	IL-1	TNF	IL-6	α-Coll	α-ChS	α-HA	EFI	CRP	Events	Number of cases	Percentage (%)
1	0,852222	1,102222	331,5000	59,44444	18,30556	12,16667	0,239722	1,636111	1,886667	19,50000	3,194444	0,166667	36	43,37349
2	0,980000	1,473125	326,2500	96,50000	32,81250	13,56250	0,348750	2,562500	2,731250	17,06250	3,468750	2,000000	16	19,27711
3	1,911290	1,921935	365,0968	79,67742	14,29032	11,51613	0,193548	1,470968	1,946774	16,74194	3,467742	0,741935	31	37,34940
Cluster	Centroids for k-means clustering (CAD+MS) Number of clusters: 2. Total number of training cases 90													
	ET-1	vWf	eNOs	IL-1	TNF	IL-6	α-Coll	α-ChS	α-HA	EFI	CRP	Events	Number of cases	Percentage (%)
1	3,633333	1,763636	299,1970	89,6061	21,16667	22,62121	0,225909	2,201515	2,690909	9,04545	4,043939	0,393939	66	73,33333
2	6,270833	1,829167	214,5000	102,9583	21,70833	33,95833	0,382083	2,662500	3,225000	-8,79167	4,775000	0,750000	24	26,66667
Cluster	Centroids for k-means clustering (CAD (no MS)) Number of clusters: 3. Total number of training cases 34													
	ET-1	vWf	eNOs	IL-1	TNF	IL-6	α-Coll	α-ChS	α-HA	EFI	CRP	Events	Number of cases	Percentage (%)
1	3,745833	1,741667	289,6250	82,2083	15,75000	25,58333	0,213750	2,004167	1,704167	5,45833	4,083333	0,125000	24	70,58824
2	5,440000	1,560000	147,6000	108,2000	11,20000	24,60000	0,176000	2,340000	3,620000	-9,80000	4,080000	1,400000	5	14,70588
3	5,720000	1,720000	114,4000	104,4000	25,20000	21,20000	0,210000	2,080000	2,160000	5,00000	4,680000	1,200000	5	14,70588

Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — фФВ; EFI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — α-Колл; α-Chs — α-ХиС; α-HA — α-ГК; AAS — БАС; CAD — ИБС; DM — СД; MS — метаболический синдром.

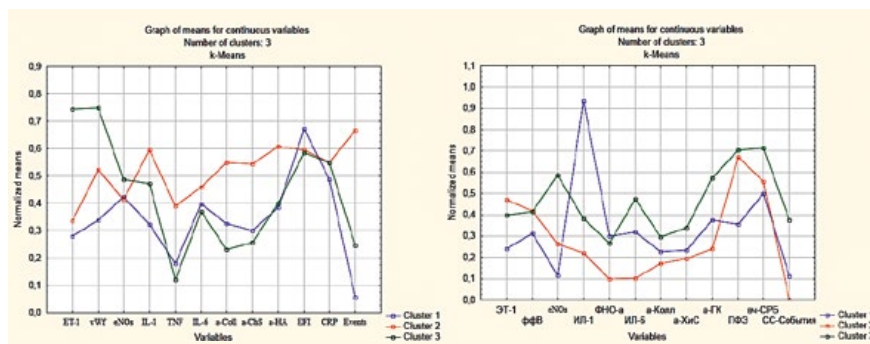


Рисунок 5. Кластеры больных БАС на фоне МС (слева) и без МС (справа). Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — ффВ; EPI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — а-Колл; a-Chs — а-ХиС; a-NA — а-ГК.

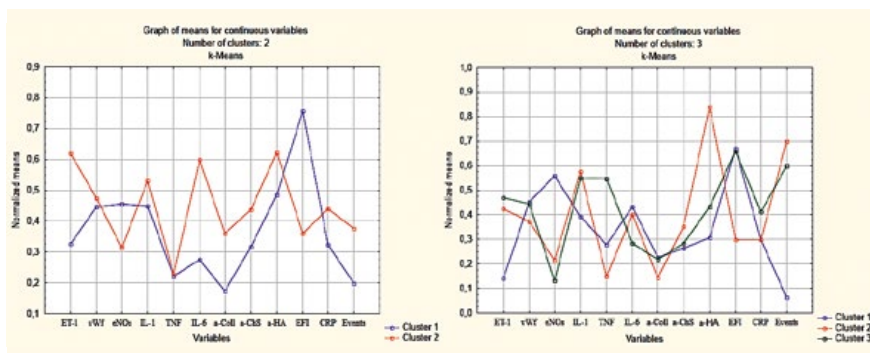


Рисунок 6. HeatMap вклада исследованных нами циркулирующих маркеров в патогенез атеросклероз-ассоциированных ангиопатий при БАС, ИБС, СД второго типа и МС (более темный цвет соответствует большему вкладу).

Таблица 2
Кластеры больных ИБС на фоне МС и без МС

	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1β	ФНО-α	ИЛ-6	а-Колл	а-ХиС	а-ГК	СРБ
БАС										
ИБС										
СД второго типа без ИБС										
СД второго типа + ИБС										
БАС										
СД второго типа без ИБС										
ИБС без СД второго типа										
ИБС + СД второго типа										
БАС без МС										
БАС с МС										
ИБС без МС										
ИБС с МС										

Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — ффВ; EPI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — а-Колл; a-Chs — а-ХиС; a-NA — а-ГК.

значениями вч-СРБ и более низкими ПФЭ, хотя различия данных показателей между кластерами были незначительными.

При ИБС в отсутствии СД второго типа нами было выделено четыре кластера больных (рис. 3). Наибольшая частота и тяжесть сердечно-сосудистых событий отмечены в кластере 1. Кластер 1 (табл. 1) характеризовался выраженной истинной ЭД (высокие показатели концентрации ЭТ-1 и ффВ и минимальное значение концентрации eNOs) в сочетании с умеренно выраженной гиперцитокинемией и повышением уровня антител к соединительно-тканым антигенам.

Результаты кластерного анализа для когорты больных СД второго типа без ИБС и в сочетании с ИБС представлены на рис. 4.

При СД второго типа без ИБС выделено два кластера больных; при ИБС, сочетающейся с СД второго типа, определено три кластера.

При СД второго типа без ИБС высокая частота сердечно-сосудистых событий имела место в кластере 1 (рис. 4). В данном кластере (табл. 1) отмечены признаки истинной ЭД (высокий уровень ЭТ-1, ффВ и низкие показатели eNOs и ПФЭ), системного воспалительного ответа со значительным повышением ФНО-α и ИЛ-6, а также более активная продукция аутоантител к коллагену I, III типов и а-ГК.

При ИБС на фоне СД второго типа (рис. 4) выделено три кластера пациентов, наибольшая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имела место в кластере 3. Кластер 3 (табл. 1) характеризовался более высокими уровнями ЭТ-1, ффВ, ФНО-α, а также гиперэкспрессией аутоантител к ГК.

На рис. 5 приведены результаты кластерного анализа при БАС на фоне МС и в отсутствие МС. В обеих группах выделено по три кластера пациентов: при БАС на фоне МС неблагоприятные события в течение 3 лет чаще развивались в кластере 2, в отсутствие МС — в кластере 3. Кластер 2 больных БАС на фоне МС (табл. 1) характеризовался выраженными иммуновоспалительными сдвигами

с максимальными значениями всех провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , TNF- α и ИЛ-6) и аутоантител (анти-К, анти-ХиС и анти-ГК) при умеренной ЭД по типу активации.

Кластер 3 при БАС в отсутствие МС (табл. 1) характеризовался повышенным содержанием антител ко всем компонентам соединительной ткани, значительным повышением ИЛ-6 и умеренно выраженной ЭД.

Табл. 2 демонстрирует результаты кластерного анализа в когортах больных ИБС на фоне МС и при ИБС у лиц без МС.

При ИБС на фоне МС выделено два кластера пациентов, при ИБС в отсутствие МС — три кластера. При ИБС на фоне МС наибольшая частота и тяжесть неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имела место у больных в кластере 2. Кластер 2 больных из данной когорты (табл. 1) характеризовался выраженной активацией эндотелия с гиперэкспрессией ЭТ-1 и ффВ. В этом же кластере отмечены выраженные иммуновоспалительные сдвиги с повышением всех провоспалительных цитокинов и продукцией аутоантител к компонентам соединительной ткани, в первую очередь к коллагену I и III типов.

При ИБС в отсутствии МС высокая частота сердечно-сосудистых осложнений имела место у больных в кластерах 2 и 3. В указанных кластерах (табл. 1) имели место признаки выраженной ЭД, гиперпродукция провоспалительных цитокинов исследованного профиля аутоантител. Кластер 2 с наиболее неблагоприятным течением отличался наиболее высокими показателями а-ХиС и а-ГК и максимальным уровнем ИЛ-1 β .

В результате проведенного кластерного анализа нам удалось проследить вклад каждого из исследованных показателей в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и выделить профиль циркулирующих маркеров ЭД и иммунного воспаления, отражающих частоту и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений

в зависимости от стадии атеросклероза (БАС либо манифестный коронарный атеросклероз), наличия нарушений углеводного обмена (метаболический синдром либо СД второго типа). Схематически данные представлены на рис. 6.

Как следует из представленных на рис. 6 данных, наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых событий при БАС в отсутствие СД второго типа вносят такие циркулирующие маркеры ЭД и иммунного воспаления, как ЭТ-1, ИЛ-1 β , ФНО- α , суммарные аутоантитела к коллагену I, III типов и к ХС. При ИБС в отсутствие СД второго типа наибольший вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий вносят ЭТ-1, eNOs, антитела к коллагену, а также ИЛ-6 и ффВ. При СД второго типа у лиц, не имеющих манифестных форм ИБС, профиль маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ЭТ-1, eNOs, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК, тогда как при СД второго типа в ассоциации с ИБС профиль маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ффВ, ФНО- α , ИЛ-6, а также уровень eNOs, антител к КГ, ГК и содержание вч-СРБ. При БАС на фоне МС наибольший вклад принадлежит повышению уровня ИЛ-1 β , ФНО- α , антител к КГ, ХС, ГК, а также вч-СРБ. В группе лиц с БАС в отсутствии МС развитие сердечно-сосудистых событий ассоциировано с повышением уровня циркулирующих маркеров ЭД (ЭТ-1, ффВ), а также антител к коллагену и хондроитин-сульфату.

Выводы

Полученные результаты подтверждают современную воспалительную концепцию атеросклероза и свидетельствуют о том, что механизмы иммунного воспаления играют важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза и коронарной болезни сердца, а также в развитии сосудистых осложнений при клинически значимых метаболических расстройствах:

МС и СД второго типа. Установлено, что вклад иммунного воспаления и ЭД в развитие сердечно-сосудистых осложнений зависит от стадии атеросклеротического процесса и тяжести нарушений углеводного обмена. Определены наиболее типичные профили исследованных биомаркеров, отражающих высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при БАС, ИБС, СД второго типа, МС, а также при сочетании атеросклероза и нарушений углеводного обмена. Полученные данные представляют практический интерес в связи с возможностью их использования для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, клинические рекомендации, 8-й выпуск. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8.
2. Бойцов С. А., Кухарчук В. В., Карпов Ю. А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (3): 82–86.
3. Российский статистический ежегодник 2017. Москва, 2017. С. 85–110.
4. Тарасов А. А., Бабаева А. Р., Гордеева М. А., Резникова Е. А. Клиническое и прогностическое значение патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки при бессимптомном атеросклерозе // Медицинский алфавит. 2017. Т. 3. № 13 (310). С. 28–34.
5. Тарасов А. А., Резникова Е. А., Давыдов С. И., Бочкарева О. И., Бабаева А. Р. Клиническое и прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции при атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражениях // Медицинский алфавит. 2016. Т. 3. № 30 (293). С. 5–11.
6. de Rooij S. R., Nijpels G., Nilsson P. M., et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care*. 2009; 32 (7): 1295–1301.
7. Kaptoge S., Seshasai S. R., Gao P., Freitag D. F., Butterworth A. S., Borglykke A., et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014; 35 (9): 578–89.
8. Peter Libby, Filippo Crea. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *European Heart Journal*, Volume 31, Issue 7, 1 April 2010, Pages 777–783.
9. Svistunov A. A., Babaeva A. R., Osadchuk M. A., Gordeeva M. A., Tarasov A. A., Davidov S. I., Shulkina S. G., Trushin M. V. Markers of Immune Inflammation in the Diagnosis of Coronary Complications // J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10 (9), 2018, 2269–2272.

Использование мобильных приложений, оценивающих двигательную активность больных, перенесших инфаркт миокарда, как способ улучшения показателей физической реабилитации

С.А. Понькин, врач-кардиолог¹

О.В. Цыганкова, д.м.н., проф. кафедры², с.н.с.³

Е.Л. Федорова д.м.н., проф. кафедры²

З.Г. Бондарева, д.м.н., проф. кафедры²

¹ЗАО «Курорт-отель Сосновка», кардиологическое отделение, Россия, г. Бердск

²Кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России»,
г. Новосибирск

³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Use of mobile applications assessing motor activity of patients after myocardial infarction for improving indicators of physical rehabilitation

S. L. Ponkin, O. V. Tsygankova, E. L. Fyodorova, Z. G. Bondareva

Resort-Hotel 'Sosnovka', Berdsk; Novosibirsk State Medical University, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; Russia

Резюме

Учитывая повсеместную распространенность мобильных телефонов, широкое покрытие системами сотовой связи территории Российской Федерации, бесплатность или небольшую стоимость мобильных приложений для оценки двигательной активности, удобный интерфейс и высокую точность измерений, использование подобной практики вовлечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в реабилитационные программы могло бы увеличить процент участников и улучшить результаты, получаемые в ходе их выполнения. Цель исследования: оценить влияние использования мобильных приложений, отслеживающих уровень двигательной активности, на результаты теста шестиминутной ходьбы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на втором (стационарном) этапе кардиореабилитации. Материалы и методы: обследованы 224 пациента: 99 (44,2%) мужчин и 125 (55,8%) женщин в возрасте $60,6 \pm 11,5$ года, перенесших ИМ от 6 дней до 6 месяцев назад (медиана 16 [10; 139] дней), которые проходили второй этап реабилитации в течение $11,6 \pm 1,4$ дня в условиях специализированного кардиологического отделения курорт-отеля «Сосновка» (г. Бердск). В момент поступления, в середине курса реабилитации (на 6-й день) и перед выпиской (на 12-й день) проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) (ТШХ1, ТШХ2 и ТШХ3 соответственно). Изменения этих параметров в динамике оценивались как разность между вторым и первым ($\text{pTSHX2-1} = \text{TSHX2} - \text{TSHX1}$), третьим и первым ($\text{pTSHX3-1} = \text{TSHX3} - \text{TSHX1}$) результатами теста и сопоставлялись в двух группах. Полученные результаты: результаты ТШХ1, проведенного при поступлении пациентов в отделение, не различались между двумя группами ($F = 3,068$; $p = 0,81$). ТШХ2, проводившийся в среднем через неделю после начала второго этапа программы кардиореабилитации (ПКР), выявил статистически значимую разницу между группами ($F = 21,758$; $p < 0,001$), ставшую более наглядной при проведении ТШХ3 в конце второй недели пребывания в отделении ($F = 66,615$; $p < 0,001$), свидетельствующую о преимуществах группы, использовавшей мобильное приложение. Заключение: активное внедрение мобильных приложений в реальную клиническую практику эффективно, неинвазивно, не требует дополнительных финансовых инвестиций со стороны системы здравоохранения и личного времени врача, являясь положительной детерминантой профилактического поведения пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиореабилитация, тест шестиминутной ходьбы, мобильное приложение, физическая активность.

Summary

Considering the widespread use of mobile phones, cellular communication systems wide coverage of the territory of the Russian Federation, the free or low cost of mobile applications for assessing motor activity, convenient interface and high accuracy of measurements of the apps; the usage of the modern technologies while involving underwent myocardial infarction patients into rehabilitation programs could increase the percentage of these programs participants and improve the results obtained during the implementation of the programs. Research goal, assessment of the impact of the usage of mobile applications, that could monitor the level of motor activity, on the results of a six-minute walk test (6 MWT) among the patients with myocardial infarction who were on the second stage of cardiac rehabilitation. Materials and methods. Materials and methods: 224 patients were examined: 99 (44.2%) men and 125 (55.8%) women aged 60.6 ± 11.5 years, who had had myocardial infarction from 6 days to 6 months ago (median 16 [10; 139] days), which passed the second stage of rehabilitation for 11.6 ± 1.4 days in the conditions of the specialized cardiology department of the Resort-hotel 'Sosnovka' (Berdsk, Russia). At the time of admission, in the middle of the rehabilitation course (on the 6th day) and before discharge (on the 12th day), a six-minute walk (6 MWT) test was performed (6 MWT1, 6 MWT2 and 6 MWT3, respectively). Changes in these parameters over time were estimated as the difference between the second and first 6 MWT, the third and first 6 MWT test results, and compared in two groups. Results obtained. The results of 6 MWT1 performed on admission of patients to the department did not differ between the two groups ($F = 3.068$; $p = 0.81$). 6 MWT2, conducted on average one week after the start of the second stage of the cardio-rehabilitation program revealed a statistically significant difference between the groups ($F = 21.758$; $p < 0.001$), which became more visible when 6 MWT3 was conducted at the end of the second week in the department ($F = 66.615$; $p < 0.001$), indicating the advantages of the group using the mobile application. Conclusion. The active introduction of mobile applications into real clinical practice effectively, non-invasively, does not require additional financial investments from the health care system and personal time of the doctor, being a positive determinant of the preventive behavior of patients.

Key words: myocardial infarction, cardiac rehabilitation, six-minute walk test, mobile application, physical activity.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти во всем мире. Каждый год 7 миллионов пациентов переносят инфаркт миокарда (ИМ), при этом ежегодная летальность, несмотря на внедрение инновационных методик диагностики и лечение этого заболевания, прочно удерживает планку 10 % [1, 2, 3].

Еще в 60-х годах прошлого столетия была показана четкая связь между программами вторичной профилактики осложнений ИМ, проводившимися на базе стационаров (ICAROSSurvey, WHO, RAMIT), и снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 31 и 26 % соответственно [4, 5]. В этой связи участие пациентов, перенесших коронарную катастрофу, в реабилитационных программах рекомендуется как Американской ассоциацией сердца [6, 7] и Европейским кардиологическим обществом [8, 9, 10], так и профильным учреждением Российской Федерации — Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины [11, 12, 13]. К сожалению, согласно исследованию EUROASPIRE IV, лишь малая часть нуждающихся пациентов участвует в мероприятиях по кардиологической реабилитации (ПКР) [14], что диктует необходимость активного поиска путей вовлечения и удержания пациентов в программах подобного рода [15].

Основным компонентом ПКР являются физические упражнения, призванные повысить сниженную толерантность к физической нагрузке на фоне патологических метаболических и гемодинамических процессов. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), двигательная (физическая) активность — это любые движения тела при помощи мышечной силы, сопровождающиеся расходом энергии, включая двигательную активность на работе и в свободное время, а также обычные бытовые виды ежедневной физической деятельности. Примерами таковой могут являться ходьба, танцы, плавание, выполнение домашней работы и работы в огороде, езда на велосипеде, бег и другие. В рамках ПКР под двигательной активностью

подразумеваются комплекс упражнений, выполняемых в зале (на втором этапе возможны три ступени — IV, V и VI), дозированная ходьба с темпом, рассчитанным исходя из частоты сердечных сокращений (ЧСС), применением велотренажеров как для верхних, так и нижних конечностей, а также силовые упражнения на поздних этапах реабилитации.

У лиц, перенесших ИМ, на фоне двигательной активности умеренной интенсивности улучшается перфузия миокарда, снижается риск развития осложнений (в первую очередь жизнеугрожающих нарушений ритма сердца), уменьшается риск тромбообразования. Неоднократно продемонстрировано, что регулярные аэробные физические упражнения снижают сердечно-сосудистую смертность на 26–30 %, смертность от всех причин на 9–20 %, потребность в госпитализации на 60 % [4, 5, 11].

До середины 2000-х все попытки повысить участие в данных программах оказывались малоэффективными вследствие отсутствия мотивации среди пациентов, нехватки времени у медицинского персонала и удаленности центров кардиореабилитации [14, 16–18]. Самые эффективные модели реабилитационных программ продемонстрировали не только снижение потребления насыщенных жиров, улучшение переносимости физической нагрузки, снижение холестерина атерогенных липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и увеличение холестерина антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), но и, что является принципиально важным, уменьшение частоты больших сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Несмотря на столь впечатляющий результат, не больше 40 % пациентов принимали участие в подобных программах, а приверженность к выполнению рекомендованных режимов двигательной активности в дальнейшем составляла не более 16 % [19]. К тому же эффект от участия в ПКР сохранялся недолго, так как пациенты, возвращаясь в привычную для них обстановку, забывали основные принципы вторичной профилактики

и постепенно снижали свой уровень двигательной активности до базового, возвращаясь к исходному риску развития осложнений ИБС, несмотря на успешно пройденную реабилитационную программу [17, 20–22]. С целью преодоления изложенных выше ограничений современных ПКР, рядом авторов предложено более широкое использование возможностей мобильных технологий, в частности, повсеместно распространенных смартфонов [16–18].

Цель исследования: оценить влияние использования мобильных приложений, отслеживающих уровень двигательной активности, на результаты теста шестиминутной ходьбы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на втором этапе кардиореабилитации.

Материалы и методы

Обследованы 224 пациента: 99 (44,2 %) мужчин и 125 (55,8 %) женщин в возрасте $60,6 \pm 11,5$ года, перенесших ИМ от 6 дней до 6 месяцев назад (медиана 16 [10; 139] дней), которые проходили второй этап реабилитации в течение $11,6 \pm 1,4$ дня в условиях специализированного кардиологического отделения курорт-отеля «Сосновка», (г. Бердск). Подавляющему большинству обследованных предварительно была проведена коронарная реваскуляризация — у 184 пациентов (82,1 %) в виде чрескожных коронарных вмешательств и 32 (14,3 %) — операции коронарного шунтирования; у 8 пациентов (3,6 %) была избрана неинвазивная тактика.

Из исследования исключались лица, имеющие онкологические, острые соматические, инфекционно-воспалительные и психические (за исключением депрессии) заболевания, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК); пациенты с выраженной патологией опорно-двигательного аппарата (деформирующий остеоартроз суставов нижних конечностей высоких градаций [III–IV], дорсопатия с выраженным болевым синдромом); а также больные с крайне низким реабилитационным потенциалом, определенным согласно общепринятым критериям отбора пациентов для участия в ПКР [13] и те,

Таблица 1
Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	Общее	Опытная группа (I)	Контрольная группа (II)	p (I-II)
Количество пациентов	224 (100%)	114 (50,9%)	110 (49,1%)	0,730
Пол: мужской женский	99 (44,2%) 125 (55,8%)	52 (45,6%) 62 (54,4%)	47 (42,7%) 63 (57,3%)	0,380 0,690
Возраст, лет	60,6 ± 11,5	59,5 ± 11,8	61,6 ± 11,1	0,170
Курение	94 (42,0%)	46 (40,4%)	48 (43,6%)	0,620
ИМТ, кг	28,7 ± 3,7	28,2 ± 4,0	29,2 ± 3,5	0,055
СКФ, мл/мин./1,73 м ²	73,1 ± 16,3	76,9 ± 17,1	69,1 ± 14,4	< 0,001
Сахарный диабет	88 (39,3%)	39 (34,2%)	49 (44,5%)	0,110
ДОО суставов нижних конечностей	42 (18,8%)	23 (20,2%)	19 (17,3%)	0,580
Дыхательная недостаточность	97 (43,3%)	48 (42,1%)	49 (44,5%)	0,710
Анемия	16 (7,1%)	6 (5,3%)	10 (9,1%)	0,070
ХСН I ФК	141 (63%)	75 (65,8%)	66 (60%)	0,630
ХСН II ФК	83 (37,1%)	39 (34,2%)	44 (40%)	0,370

кто ранее уже использовал различные мобильные приложения для оценки двигательной активности.

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, а также приняты функциональные методы, включавшие электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ) в динамике. Методом конвертов пациенты были рандомизированы в две группы: первую (опытную), использовавшую приложения для мобильных устройств, отслеживающие уровень физической активности — трекеры движения, куда вошли 114 человек (50,9%) и вторую (контрольную), не использовавшую их, включившую 110 человек (49,1%). Применявшиеся в исследовании мобильные приложения, несмотря на их разнообразие, имели ряд общих технических характеристик, в том числе использование трехосевого акселерометра, исключение ложных срабатываний в процессе выполнения повседневных действий, программное обеспечение iOS или Android 4.4 (KitKat) и выше.

В момент поступления, в середине курса реабилитации (на 6-й день) и перед выпиской (на 12-й день) проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ1, ТШХ2 и ТШХ3 соответственно). Изменения этих параметров в динамике оценивались как разность между вторым и первым (рТШХ2-1 = ТШХ2 — ТШХ1), третьим и первым (рТШХ3-1 = ТШХ3 — ТШХ1) результатами теста и сопоставлялись в двух группах.

В настоящее время нагрузочное тестирование в виде ходьбы используется при обследовании больных с резко сниженной толерантностью к нагрузкам в качестве субмаксимальной нагрузки и считается «золотым стандартом». Недавний обзор функциональных испытаний ходьбой показал, что ТШХ легок в применении, хорошо переносится пациентами с ИБС и более полно отражает их действия в повседневной жизни, чем любые другие тесты. ТШХ рекомендуется проводить по стандартному протоколу (Enright & Sherill) [23–25].

Все пациенты посещали групповые занятия лечебной физкультурой, включавшие в себя упражнения IV–VI ступеней в зале, и осуществляли прогулочную ходьбу до 2–5 км в день (с темпом ходьбы 80–100 шагов в минуту с коррекцией по частоте пульса); посещали школу для больных, перенесших ИМ, а также групповые занятия с психотерапевтом.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ SPSS 17.0 (США). Признаки, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее и стандартное отклонение, для описания признаков с отличным от нормального распределением указывали медиану и межквартильный размах (5-й и 95-й процентиля). Средние значения в группах сравнивали с помощью ANOVA по Краскелу-Уоллису.

Уровень статистической значимости всех статистических тестов был принят за 0,05.

Результаты

Обследованные пациенты в обеих группах достоверно не различались по полу, возрасту, проценту курящих, индексу массы тела (отмечалась тенденция к более низким значениям этого показателя в опытной группе, не достигшая, однако, статистически значимых различий, $p = 0,055$), наличию сахарного диабета, анемии, заболеваний легких и опорно-двигательного аппарата (в первую очередь деформирующего остеоартроза суставов нижних конечностей низких градаций [I–II]) и ФК ХСН. Единственным показателем, достоверно отличавшимся между двумя группами, была скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕПІ ($p < 0,001$) [26, 27]. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, приведена в табл. 1.

Большая часть пациентов соблюдала рекомендации по медикаментозному лечению: в частности, бета-адреноблокаторы принимали 156 человек (69,4%), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов) — 207 (92,4%), статины — 189 (84,4%), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 200 (РААС, 89,3%). Статистически значимых различий между двумя группами не отмечалось (табл. 2). Приверженность медикаментозной

терапии оценивалась по данным сообщений пациентов и была сопоставима с таковой в других исследованиях [28].

Результаты ТШХ1, проведенного при поступлении пациентов в отделение, не различались между двумя группами ($F = 3,068$; $p = 0,81$). Несмотря на то, что в обеих группах, начиная с середины курса реабилитации, отмечался рост этого показателя в динамике, возникли и стали нарастать значимые различия в результатах ТШХ (соответственно ТШХ2 и ТШХ3) между пациентами, использовавшими и не использовавшими трекеры движения. Так, уже ТШХ2, проводившийся на 6-й день госпитализации, выявил статистически значимую разницу между группами ($F = 21,758$; $p < 0,001$), ставшую более наглядной при проведении ТШХ3 в конце второй недели пребывания в отделении ($F = 66,615$; $p < 0,001$).

Таким образом, в опытной группе, использовавшей мобильные приложения для отслеживания уровня физической активности, отмечался более выраженный прирост показателя, характеризующего разность между вторым (третьим) и первым ТШХ в сравнении с контролем: рТШХ2–1 ($F = 124,571$; $p < 0,001$) и рТШХ3–1 ($F = 226,954$; $p < 0,001$). Сводные данные результатов второго этапа реабилитации приведены в табл. 3.

Обсуждение

На протяжении последних лет все больше исследователей и клиницистов стали обращаться к теме использования мобильных технологий в ПКР. Проведенный в 2015 году мета-анализ 23 рандомизированных клинических исследований, включивший 2980 человек, не выявил какой-либо разницы в функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы (пиковый захват кислорода, ТШХ), качестве жизни пациентов, а также частоте сердечно-сосудистых событий между двумя программами кардиореабилитации на базе стационара (centre-based) и удаленно (home-based) с использованием мобильных технологий [29]. Однако количество пациентов, завершивших программу, было достоверно выше во второй группе ($RR = 1,04$, 95 % ДИ: 1,01–1,07; $p = 0,009$).

Показатель, препарат	Общее	Опытная группа (I)	Контрольная группа (II)
Количество пациентов	224 (100%)	114 (50,9%)	110 (49,1%)
• β -адреноблокаторы	156 (69,4%)	76 (66,7%)	80 (72,7%)
• Дезагреганты	207 (92,4%)	106 (93,0%)	101 (91,8%)
• АСК	200 (89,3%)	101 (88,6%)	99 (90,0%)
• Клопидогрел	122 (54,5%)	62 (54,4%)	60 (54,5%)
• Тикагрелор	29 (12,9%)	15 (13,2%)	14 (12,7%)
• Статины	189 (84,4%)	94 (82,5%)	95 (86,4%)
• Блокаторы РААС	200 (89,3%)	97 (85,1%)	103 (93,6%)
• иАПФ	123 (54,9%)	60 (52,6%)	63 (57,3%)
• БРА	77 (34,4%)	37 (32,5%)	40 (36,4%)
• Агонисты МР	24 (10,7%)	12 (10,5%)	12 (10,9%)
• Петлевые диуретики	30 (13,4%)	13 (11,4%)	17 (15,4%)

Таблица 3
Результаты теста шестиминутной ходьбы

Показатель	Общее	Опытная группа (I)	Контрольная группа (II)	p (I–II)
Количество пациентов	224 (100%)	114 (50,9%)	110 (49,1%)	0,73
ТШХ1, м	430,9 $\pm$ 80,7	440,1 $\pm$ 82,3	421,3 $\pm$ 78,1	0,81
ТШХ2, м	473,1 $\pm$ 89,4	499,3 $\pm$ 88,5	446,0 $\pm$ 82,7	< 0,001
ТШХ3, м	523,0 $\pm$ 101,2	570,6 $\pm$ 89,5	473,6 $\pm$ 88,3	< 0,001
рТШХ2–1, м	42,7 $\pm$ 28,0	59,1 $\pm$ 26,3	25,6 $\pm$ 17,7	< 0,001
рТШХ3–1, м	92,2 $\pm$ 55,0	130,5 $\pm$ 45,2	52,5 $\pm$ 30,6	< 0,001

В исследовании корейских авторов Chung H., *et al.* (2016) было показано, что использование пациентами после перенесенного ИМ смартфона с установленным на него приложением, отслеживающим частоту пульса и количество пройденных шагов, снабженного также интегрированными рекомендациями по физической реабилитации, позволяет точно определять необходимый уровень нагрузок на каждом этапе ПКР и корректировать его в зависимости от частоты пульса [30]. В работе Skobel E., *et al.* (2017) была оценена эффективность и безопасность использования мобильных приложений, определяющих уровень двигательной активности пациентов, удаленно проходящих реабилитацию, с документированным ростом толерантности к физической нагрузке, оцененной по пиковому VO_2 в опытной группе ($1,76 \pm 4,1$ мл/мин./кг) по сравнению с контрольной ($-0,4 \pm 2,7$ мл/мин./кг), $p < 0,005$) [31].

В исследовании, проведенном Varnfield M., *et al.* (2014), оценивался

эффект использования приложения — шагомера смартфона в 6-месячной ПКР пациентов после перенесенного ИМ на ряд показателей, в том числе на результат ТШХ. Было показано, что группа пациентов, использовавшая приложения, количественно отслеживающие двигательную активность, имела лучшую приверженность программе (80 против 62 %, $RR = 1,30$; 95 % ДИ: 1,03–1,64; $p < 0,05$), а также более высокие показатели тестов эмоционального состояния и мотивацию к продолжению участия в этой программе на амбулаторном этапе. Однако авторам не удалось выявить различий в результатах физической реабилитации (по данным прироста ТШХ) в контрольной и опытной группах (537 ± 86 – 584 ± 99 м и 510 ± 77 – 570 ± 80 м соответственно) [32].

В другом исследовании (Worringham C., *et al.*, 2011) удалось показать связь использования основанной на смартфоне технологии (GPS-отслеживание местоположения и высчитывание скорости движения,

одноканальная ЭКГ, пульсоксиметр) с лучшими показателями ТШХ, достигаемыми пациентами: 524 м (95% ДИ: 420–655) в начале исследования и 637 м (95% ДИ: 565–726) по его завершении по сравнению с опубликованными референсными значениями [33, 34].

В исследовании Mungovan S.F., *et al.* (2017), проводившемся среди тяжелой когорты пациентов, перенесших операцию на сердце ($n = 106$), отмечалась прямая корреляция количества пройденных шагов, вычисленных либо самим пациентом при использовании приложения смартфона, либо при помощи медицинского персонала с итоговым ТШХ ($R = 0,76$ и $R = 0,80$ соответственно; $p < 0,0001$ для обеих групп) и обратная — с длительностью пребывания в стационаре ($R = -0,62$ и $R = -0,70$ соответственно; $p < 0,001$ для обеих групп) [35].

В нашем исследовании, результаты которого представлены выше, мы попытались подтвердить или опровергнуть гипотезу о положительном влиянии мобильных приложений на результаты реабилитации. Нам удалось показать, что, вне зависимости от технических характеристик смартфона, его операционной системы, особенностей мобильных приложений, используемых пациентами, сам факт применения устройства, отслеживающего двигательную активность, способствует лучшим результатам реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда, которые оценивались по тесту шестиминутной ходьбы на 6-й и 12-й дни второго (стационарного) этапа ПРК. В частности, достоверные положительные изменения в группе пациентов, использовавших мобильные приложения, были продемонстрированы при сравнении результатов ТШХ2 и ТШХ3, а также прироста этих показателей по сравнению с ТШХ1 (рТШХ2–1 и рТШХ3–1). К сожалению, целый ряд авторов отмечают, что, несмотря на большой объем данных, однозначно свидетельствующих об эффективности и безопасности использования мобильных технологий в ПРК, их применение на практике крайне ограничено [36–39]. Во многом, на наш взгляд, это связано с недостаточной информированностью

врачей и пациентов относительно возможностей применения новых технологий в медицинской практике и, в частности, в реабилитации пациентов после перенесенного ИМ.

Заключение

Современная медицина и, в частности, кардиология, немыслима без высоких технологий. Новые концепции стентирования, оперирующие роботы-ассистенты, моноклональные антитела, способствующие снижению воспаления и клинически подтвердившие возможность терапевтического воздействия на воспалительную составляющую атерогенеза, привлекают внимание клиницистов, однако требуют фундаментальных вложений. С другой стороны, проактивная позиция пациента с точки зрения первичной и вторичной медицинской профилактики, по-прежнему, является основополагающей в интегральной концепции здоровья, предложенной ВОЗ. Учитывая повсеместную распространенность мобильных телефонов, удобный интерфейс и достаточную точность измерений, внедрение мобильных приложений, оценивающих двигательную активность пациентов с ИМ в анамнезе, в реальную клиническую практику, может доступным и экономичным путем улучшить результаты, получаемые в ходе выполнения ПРК, и явиться положительной детерминантой в профилактическом поведении пациентов.

В настоящее время исследование продолжается: планируется публикация данных, полученных при обследовании большего числа пациентов и включающих результаты велоэргометрии и повторного ТШХ через 6 месяцев после прохождения второго (стационарного) этапа кардиореабилитации.

Список литературы

1. Pedersen F., Butrymovich V., Kelbaek H., Wachtell K., Helqvist S., Kastrup J. *et al.* Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014, vol. 64, no. 20, pp. 2101–2108.
2. Fokkema M.L., James S.K., Albertsson P., Akerblom A., Calais F., Eriksson P., Jensen J., Nilsson T., de Smet B.J., Sjogren I., Thorvinger B., Lagerqvist B. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (12): 1222–1230.
3. Бондарева З.Г., Федорова Е.А., Кунгурцева О.А., Цыганкова О.В., Рюткин Д.С. Ос-

новные факторы риска и особенности клинического течения ишемической болезни сердца у женщин. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017; 16 (2): 110–115.

4. Heran B., Chen J., Ebrahim S., Moxham T., *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, vol. 7, pp. 1–73.
5. Grifo R., Ambrosetti M., Tramarin R., Fattiolli F., Temporelli P.L., Vestri A.R., De Feo S., Tavazzi L. Effective secondary prevention through cardiac rehabilitation after coronary revascularization and predictors of poor adherence to lifestyle modification and medication. Results of the ICAROS Survey. *Int J Cardiol* 2013 Aug 8; 167 (4): 1390–5. Epub 2012 May 8.
6. Kwan G., Balady G.J. *Cardiac Rehabilitation* 2012. Advancing the Field Through Emerging Science. *Circulation* 2012; 125: e369–e373.
7. Thomas R., King M., Lui K., Oldridge N., Pina I., Sperlus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 Performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *Circulation* 2007; 116: 1611–1642.
8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013, vol. 34, pp. 2949–3003, 2013.
9. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267–315.
10. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2569–619.
11. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. Под редакцией Бойцова С.А. *КардиоСоматика*. 2016; 7 (1): 5–50.
12. Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2014; 1: 5–42.
13. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016; 7 (3–4): 5–71.
14. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., *et al.* EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015.
15. Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (6): 718–724.
16. Truk-Adawi K.I., Oldridge N.B., Tarima S.S., Stanson W.B., Shepard D.S., "Cardiac rehabilitation patient and organizational factors: what keeps patients in programs?", *J Am Heart Assoc* 2013, vol. 2, no. 5, pp. e000418.
17. Mampuya W.M. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012; 2 (1): 38–49.
18. Schopfer D.W., Forman D.E. Cardiac rehabilitation in older adults. *Can J Cardiol*. 2016 Sep; 32 (9): 1088–96.

19. Haskell W.L., Alderman E.L., Fair J.M., et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89: 975–90.
20. Kotseva K., Wood D., De B.G., De B.D., Pyorala K., Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16 (2): 121–37.
21. Janssen V., De Gucht V., van Exel H., Maes S. Beyond resolutions? A randomized controlled trial of a self-regulation lifestyle programme for post-cardiac rehabilitation patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20 (3): 431–41.
22. ter Hoeve N., Huisstede B.M., Stam H.J., van Domburg R.T., Sunamura M., van den Berg-Emons R.J. Does cardiac rehabilitation after an acute cardiac syndrome lead to changes in physical activity habits? Systematic review. *Phys Ther*. 2015; 95 (2): 167–79.
23. Enright P.L., Sherill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1384–7.
24. Gibbons W.J., Fruchter N., Sloan S., Levy R.D. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001; 21: 87–93.
25. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. July 12002; 166 (1): 111–7.
26. Inker L.A., et al. KDOQI US commentary on 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney. *Am J Kidney Dis*. 2014; In press.
27. Levey A., de Jong P., Coresh J., et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference Report. *Kidney Int*. 2011; 80: 17–28.
28. Бурыйкин И. М., Алеева Г. Н., Хафизьянова Р. Х. Соответствие фармакотерапии пациентов после инфаркта миокарда принципам доказательной медицины на этапе реабилитации в современных условиях. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016; 93 (4): 10–19.
29. Taylor R.S., Dalal H., Jolly K., Zawada A., Dean S.G., Cowie A., et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 8, CD007130.
30. Chung H., Ko H., Thap T., Jeong C., Noh S.-E., Yoon K.-H., et al. Smartphone-Based Cardiac Rehabilitation Program: Feasibility Study. *PLoS ONE* 2016, 11 (8): e0161268.
31. Skobel E., Knackstedt C., Martinez-Romero A., Salvi D., Vera-Munoz C., Napp A., Luprano J., Bover R., Glöggler S., Bjarnason-Wehrens B., Marx N., Rigby A., Cleland J. Internet-based training of coronary artery patients: the Heart Cycle Trial. *Heart Vessels*. 2017 Apr; 32 (4): 408–418.
32. Varnfield M., Karunanithi M., Lee C. K., Honeyman E., Arnold D., Ding H., Smith C., Walters D.L. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in post-myocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart*. 2014 Nov; 100 (22): 1770–9.
33. Warrington C., Rojek A., Stewart I. Development and feasibility of a smartphone, ECG and GPS based system for remotely monitoring exercise in cardiac rehabilitation. *PLoS One*. 2011 Feb 9; 6 (2): e14669.
34. Fiorina C., Vizzardi E., Lorusso R., Maggio M., De Cicco G., et al. The 6-min walking test early after cardiac surgery. Reference values and the effects of rehabilitation programme. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 32: 724–729.
35. Mungovan S.F., Singh P., Gass G.C., Smart N.A., Hirschhorn A.D. Effect of physical activity in the first five days after cardiac surgery. *J Rehabil Med*. 2017 Jan 19; 49 (1): 71–77.
36. Pfaeffli Dale L., Whittaker R., Dixon R., Stewart R., Jiang Y., Carter K., Maddison R. Acceptability of a mobile health exercise-based cardiac rehabilitation intervention: a randomized trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015 Sep-Oct; 35 (5): 12–9.
37. Forman D.E., LaFond K., Panch T., Allsup K., Manning K., Sattelmair J. Utility and efficacy of a smartphone application to enhance the learning and behavior goals of traditional cardiac rehabilitation: a feasibility study. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014 Sep-Oct; 34 (5): 327–34.
38. Neubeck L., Lowres N., Benjamin E.J., Freedman S.B., Coorey G., Redfern J. The mobile revolution — using smartphone apps to prevent cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Jun; 12 (6): 350–360.
39. Thorup C., Hansen J., Grønkjær M., Andreassen J. J., Nielsen G., Sørensen E. E., Dinesen B. I. Cardiac Patients' Walking Activity Determined by a Step Counter in Cardiac Telerehabilitation: Data From the Intervention Arm of a Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2016 Apr 4; 18 (4): e69.

Для цитирования. Понькин С. Л., Цыганкова О. В., Федорова Е. Л., Бондарева З. Г. Использование мобильных приложений, оценивающих двигательную активность больных, перенесших инфаркт миокарда, как способ улучшения показателей физической реабилитации // Медицинский алфавит. Серия «Обзорение». — 2019. — Т. 2. — 21 (396). — С. 28–33.

 **МЕДИКА**
МЕДИЦИНСКИЙ ХОЛДИНГ

 **СЕТЬ КАРДИОЦЕНТРОВ**
МЕДИКА

IV Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием

13-14
сентября 2019
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

«ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

Регистрация prof.spbmedika.ru/cardio

Тел. +7 931 271-18-17

Холидей Инн Московские ворота, Московский пр-т, д. 97А

Морфологические критерии диагностики первичного гиперпаратиреоза

В. С. Боташева, д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии¹

А. Б. Эльканова, доцент кафедры биомедицины института живых систем²

М. В. Компонеев, аспирант кафедры патологической анатомии¹

Н. Ю. Костенков, студент VI курса лечебного факультета¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

²ФГАОУ «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

Morphological criteria for diagnosis of primary hyperparathyroidism

V. S. Botasheva, A. B. Elkanova, M. V. Komponeets, N. Yu. Kostenkov

Stavropol State Medical University, North-Caucasian Federal University; Stavropol, Russia

Резюме

Работа выполнена на операционном материале. Проведено морфологическое исследование паращитовидных желез, удаленных у 128 больных с гиперпаратиреозом. Для гистологического исследования брали кусочки паращитовидной железы. Кусочки фиксировали в 10%-ном растворе забуференного формалина в течение 10 суток, затем промывали в проточной воде, проводили через процессор и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толуидиновым синим, по Маллори, применяли ШИК-реакцию. Результаты исследования показали, что первичный гипотиреоз чаще встречается у женщин (82%) 41–50 лет (42,2%). Размеры паращитовидных желез колебались от 0,3 до 8,2 см. Аденомы выявлены у 51,6% больных, гиперплазия у 43,0%, рак у 5,4%. При первичной гиперплазии отмечается увеличение всех паращитовидных желез, верхней или нижней пары. Верхние пары увеличены больше. При гистологическом исследовании отмечаются дольчатое строение железы, гиперплазия долек, диффузная пролиферация главных, ацидофильных и переходных форм паратироцитов, мономорфное строение, уменьшение или отсутствие стромального жира, наличие большого количества сосудов. Гиперплазия главных клеток выявлена у 67% больных, гиперплазия ацидофильных клеток у 28%, гиперплазия светлых клеток у 3%, смешанная гиперплазия у 2% из них.

Ключевые слова: паращитовидная железа, гиперплазия, главные, ацидофильные и светлые клетки.

Summary

The work performed on the operating material. A morphological study of the parathyroid glands removed in 128 patients with hyperparathyroidism was performed. For the histological study pieces of the parathyroid gland were taken. The pieces were fixed in 10% buffered formalin for 10 days, then washed in running water, passed through a processor and embedded in paraffin. From paraffin blocks, sections of 5–6 µm were prepared. Sections were stained with hematoxylin and eosin, pikrofuksin according to Van Gieson, toluidine blue, according to Mallory, used CHIC-reaction. The results of the study showed that primary hypothyroidism is more common in women (82%) aged 41–50 years (42.2%). The size of the parathyroid glands ranged from 0.3 to 8.2 cm. Adenomas were found in 51.6% of patients, hyperplasia in 43.0%, cancer in 5.4% of them. In primary hyperplasia, there is an increase in all parathyroid glands, upper pair or lower pair. Upper pairs are increased more. Histological examination indicates lobular structure of the gland, lobular hyperplasia, diffuse proliferation of the main, acidophilic and transitional forms of parathyrocytes, monomorphic structure, reduction or absence of stromal fat, the presence of a large number of vessels. Hyperplasia of the main cells was detected in 67% of patients, hyperplasia of acidophilic cells in 28%, hyperplasia of light cells in 3%, mixed hyperplasia in 2% of them.

Key words: parathyroid gland, hyperplasia, main, acidophilic and light cells.

Актуальность темы

Первичный гиперпаратиреоз в структуре эндокринных заболеваний занимает третье место после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Первичный гиперпаратиреоз в популяции составляет 0,05–0,10% случаев, заболевание встречается у женщин в четыре раза чаще, чем у мужчин. Применение биохимического скрининга выявило увеличение гиперпаратиреоза до 0,1–0,2%. Скрининговое определение кальция в сыворотке крови выявило гиперпаратиреоз в 2% случаев. Результаты скрининговых исследований показали рост абсолютного

числа больных с первичным гиперпаратиреозом. Первичный гиперпаратиреоз вызван солитарной аденомой в 80–89%, множественными аденомами в 2–3%, гиперплазией одной или нескольких паращитовидных желез в 2–6%, раком одной из паращитовидных желез в 0,5–1,0% случаев.

Клинические симптомы первичного гиперпаратиреоза не имеют строго специфических проявлений. Классические признаки гиперпаратиреоза: гиперкалиемия, гипофосфатемия и гиперкальциурия выявляются лишь у 50% больных. У другой

половины заболевание протекает бессимптомно. Ранними проявлениями первичного гиперпаратиреоза являются мышечная слабость, боли в мышцах, в суставах и костях, нервно-психические расстройства с нарушением сна, снижение памяти, повышенная возбудимость.

Клинико-морфологическая классификация гиперпаратиреоза основана на клинических формах и по течению. Клинические формы: почечная, костная, висцеропатическая, латентная, смешанная. По течению выделяют острые формы, хронические, бессимптомные, гиперпаратиреотический криз.

В последние годы большое внимание уделяется проблеме диагностики и лечения больных с первичным гиперпаратиреозом. Однако ряд вопросов патогенеза, морфогенеза, ранней диагностики и морфологических критериев диагностики остаются нерешенными. Многие авторы отмечают низкую диагностику этого заболевания в нашей стране. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности данной проблемы.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на операционном материале. Проведено морфологическое исследование паращитовидных желез, удаленных у 128 больных с гиперпаратиреозом.

Паращитовидные железы исследовали макроскопически и микроскопически. Определяли вес, размеры, форму, состояние капсулы и вид на разрезе. Для гистологического исследования кусочки паращитовидной железы фиксировали в 10%-ном забуференном формалине в течение 10 суток, затем проводили через процессор, заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толудиновым синим, по Маллори, применяли ШИК-реакцию.

Результаты исследования

Среди больных было 105 женщин (82 %) и 23 мужчины (18 %). Возраст больных представлен в таблице.

Анализ данных показал, что среди оперированных больных преобладали лица 41–50 лет (42,2 %), второе место — 31–40 лет (25,8 %). Средний возраст составил $48,0 \pm 1,3$ года.

Размеры паращитовидных желез колебались от 0,3 до 8,2 см в диаметре, в среднем $4,3 \pm 0,1$ см.

На основании гистологического исследования выявлены аденомы паращитовидной железы у 66 (51,6 %), гиперплазия у 55 (43 %), рак у 7 (5,4 %) больных.

При первичной гиперплазии отмечается увеличение всех паращитовидных желез. Верхние пары увеличены больше, чем нижние. Паращитовидные железы становятся

Таблица
Возраст оперированных больных с паратиреозом

Количество случаев	Возраст, лет									Итого
	0–10	11–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	Свыше 80	
	0 (0%)	0 (0%)	7 (5,5%)	33 (25,8%)	54 (42,2%)	23 (18%)	7 (5,5%)	4 (3%)	0 (0%)	128 (100%)

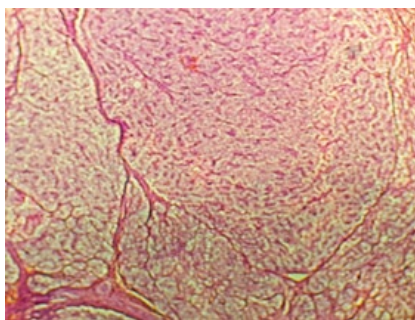


Рисунок 1. Диффузная гиперплазия долек паращитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200×.

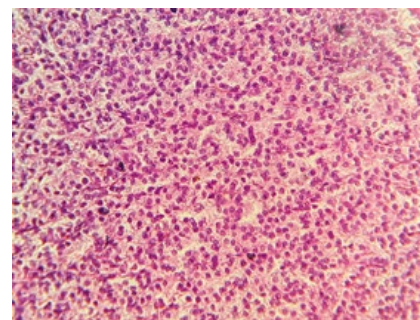


Рисунок 2. Гиперплазия главных клеток паращитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400×.

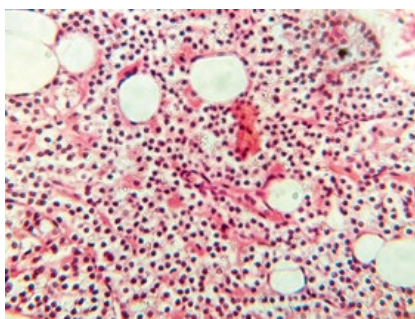


Рисунок 3. Гиперплазия ацидофильных клеток паращитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400×.

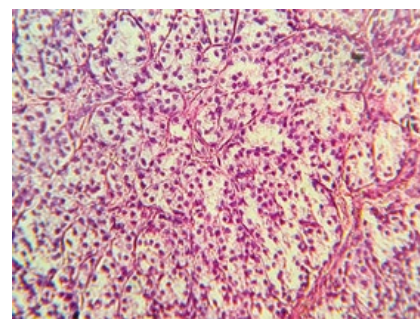


Рисунок 4. Смешанная гиперплазия паращитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400×.

округлыми, мягкими и приобретают более темную окраску, поверхность желез мелкобугристая. На разрезе ткань железы дольчатого вида, красно-коричневого цвета с наличием узлов. Гистологически определяются трабекулярные, фолликулярные и солидные структуры, разделенные прослойками соединительной ткани. Микроскопически отмечаются гиперплазия долек и диффузная пролиферация главных, ацидофильных и переходных форм паратироцитов (рис. 1).

Главные паратироциты представляют основную массу клеток. Для них характерно наличие светлой цитоплазмы, пузырьковидного ядра. В цитоплазме главных паратироцитов содержатся липиды и гликоген. Главные паратироциты небольших размеров и обладают высокой секреторной активностью (рис. 2).

Ацидофильные (оксифильные) паратироциты располагаются на периферии железы. Они крупные с темными ядрами и ацидофильной зернистостью в цитоплазме. Ацидофильные паратироциты — это стареющие клетки с низкой гормональной активностью и признаками дегенерации (рис. 3).

Кроме главных и ацидофильных, встречаются переходные клетки: светлые и промежуточные. Редко встречается водянисто-клеточная гиперплазия. В нашем материале она составила 5 % наблюдений. При этой гиперплазии чаще всего поражаются верхние железы. Первичная светлоклеточная гиперплазия характеризуется увеличением количества вакуолизированных светлых клеток (рис. 4).

Гиперплазия главных клеток выявлена у 67 %, гиперплазия

ацидофильных клеток у 28 %, гиперплазия светлых клеток у 3 %, смешанная гиперплазия у 2 % больных.

Первичная гиперплазия паращитовидной железы характеризуется мономорфностью строения, пролиферацией клеток, значительным уменьшением или отсутствием стромального жира, наличием большого количества сосудов. Из 128 случаев симметричная гиперплазия наблюдалась у 37 %, асимметричная у 63 % больных.

У 7 больных в паращитовидных железах обнаружены кисты округлой формы с гладкими стенками и жидким содержимым. Стенка кист образована соединительной тканью с толщиной стенки 0,3–0,5 см.

Морфологическими критериями диагностики первичного гиперпаратиреоза являются: сохранение дольчатого строения железы; увеличение размеров долек; гиперплазия главных, ацидофильных и переходных форм клеток; мономорфизм,

уменьшение или полное отсутствие стромального жира; наличие большого количества сосудов.

Выводы

1. Первичный гиперпаратиреоз в нашем материале наблюдался при аденомах железы в 51,6 %, при гиперплазии в 43,0 % и при раке в 5,4 % наблюдений. Преобладали лица женского пола (82 %) 41–50 лет (42,2 %).
2. При гистологическом исследовании выявлены гиперплазия долек, мономорфность строения, пролиферация клеток, значительное уменьшение или отсутствие стромального жира. Гиперплазия главных клеток выявлена у 67 %, гиперплазия ацидофильных клеток у 28 %, гиперплазия светлых клеток у 3 %, смешанная гиперплазия у 2 % больных.

Список литературы

1. Абоян И. А., Усенко Е. Е., Митусов В. В. Методы диагностики аденомы и гиперплазии паращитовидных желез // Урология. — 2002. — № 1. — С. 37–42.

2. Андрусенко А. Б. Первичный гиперпаратиреоз. Эндокринные заболевания и синдромы. Классификация // М. — 1998. — С. 62–67.
3. Дедов И. И., Васильева Т. О., Рожинская Л. Я. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 5. — С. 3–7.
4. Кузнецов Н. С., Ветшев П. С., Ипполитов И. Х. Первичный гиперпаратиреоз // Хирургия. — 1996. — № 2. — С. 129–134.
5. Мокрышева Н. Т. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме // Лечение и профилактика. — 2013. — № 2 (6). — С. 143–151.
6. Мельниченко Г. Н. Заболевания паращитовидных желез // Практическая эндокринология. — Москва, 2009. — С. 181–190.
7. Романчишен Н. Ф., Матвеева З. С. Интра-тиреоидные паратироаденомы // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2007. — № 4. — С. 40–42.
8. Федиров В. Д., Емельянов С. И. Заболевания паращитовидных желез // Хирургические болезни. — Москва, 2005. — С. 386–390.
9. Tribblin S., Bondeson A. G., Ljunberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma // Ann. Surg. 1982. — Vol. 195, N3. — P. 245–252.
10. Suliburk J. W. Primary hyperparathyroidism. / J. W. Suliburk, N. D. Perrier // Oncologist. — 2007. — №6. — P. 644–653.
11. Sidhu S., Camdell P. Thyroid pathology associated with primary hyperparathyroidism // Aust. N. Z. Surg. — 2000. — Vol. 70, N4. — P. 285–287.

Для цитирования. Боташева В. С., Эльканова А. Б., Компонеев М. В., Костенков Н. Ю. Морфологические критерии диагностики первичного гиперпаратиреоза // Медицинский алфавит. Серия «Обозрение». — 2019. — Т. 2. — 21 (396). — С. 34–36.

 **МЕДИКА**
МЕДИЦИНСКИЙ ХОЛДИНГ

19-20 2019
сентября
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

 клиника
лечения боли
МЕДИКА

VIII Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием

«ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ»

Регистрация prof.spbmedika.ru/pain

Тел. +7 931 271-18-17

Холидей Инн Московские ворота, Московский пр-т, д. 97А



Телемедицина: нормативно-правовое обеспечение, реалии и перспективы применения в отечественном здравоохранении

Д. В. Мелик-Гусейнов, к. фарм. н., директор¹

Л. А. Ходырева, д.м.н., зам. директора по научной работе¹

П. С. Турзин, д.м.н., проф.¹

Д. В. Кондратенко²

А. С. Гозулов, ученый секретарь^{2,3}

В. Л. Эмануэль, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, директор⁴, академик Метрологической академии⁴

А. В. Эмануэль, к.т.н., помощник директора⁵

¹ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы

²НО «Национальная ассоциация здравоохранения», г. Москва

³ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы»

⁴Научно-методический Центр молекулярной медицины МЗ РФ на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁵ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора РФ, г. Москва

Telemedicine: regulatory support, realities and prospects for use in national health care

D. V. Melik-Guseinov, L. A. Khodyreva, P. S. Turzin, D. V. Kondratenko, A. S. Gozulov, V. Emanuel, A. Emanuel

Scientific and Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow; National Health Association, Moscow; Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow; First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg; Russia

Резюме

В статье рассмотрены особенности современного правового поля использования инновационных телемедицинских технологий в системе здравоохранения страны. Показаны ситуация с внедрением телемедицины в клиническую практику и образовательный процесс. Определены наиболее приоритетные и эффективные с позиций доказательной медицины и экономики направления применения телемедицинских технологий.

Ключевые слова: телемедицина, нормативно-правовые акты, медицинские организации, медицинские работники, пациенты.

Summary

The article discusses the features of the modern legal framework for the use of innovative telemedicine technologies in the country's healthcare system. The situation with the introduction of telemedicine in clinical practice and educational process is shown. The most priority and effective from the standpoint of evidence-based medicine and economics are the directions for the use of telemedicine technologies.

Key words: telemedicine, regulatory legal acts, medical organizations, medical workers, patients.

Введение

В связи с опубликованием в последнее время целого ряда нормативно-правовых актов существенно повысилась активность деятельности медицинских организаций по организации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Эксперты считают, что в первую очередь телемедицинские технологии в рамках обязательного медицинского страхования будут развиваться там, где медицинская помощь менее доступна — в географически отдаленных районах [3]. Предполагается, что наиболее важные направления телемедицины — это телеконсультации

в формате «врач — врач», проводимые для отбора пациентов на бесплатное высокотехнологичное лечение, то есть на сложные дорогостоящие операции по полису обязательного медицинского страхования, а также дистанционный контроль состояния здоровья. Появляется возможность предоставить пациентам консультации высококвалифицированных специалистов, при этом не заставляя больных совершать многочисленные и дорогостоящие поездки.

В настоящее время в стране в области телемедицины эффективно функционирует значительное количество

крупных лечебно-профилактических учреждений и ведущих медицинских вузов [1, 6, 4, 9 и др.].

В столице, например, внедрили телемедицинские технологии в систему психиатрической помощи для эффективного взаимодействия врачей больниц, диспансеров, филиалов и других подразделений. Использование телемедицины позволяет специалистам обмениваться необходимой информацией о пациенте в рамках лечебного процесса, оперативно выявлять сложные клинические случаи и организовывать консилиумы — это дает возможность

в короткие определять тактику лечения и маршрутизации пациентов. Благодаря интерактивному диалогу между диспансерной службой и стационарными подразделениями врачи вырабатывают единую стратегию ведения пациентов при переходе из стационарного звена в амбулаторное [10].

На основе созданных телекоммуникационных сетей возможно успешно осуществлять телеконсультации пациентов, телеконсилиумы, семинары, круглые столы по обмену опытом, доступ к специализированным медицинским базам данных, распространение методических и учебных материалов, тематические циклы усовершенствования врачей и телелекции, а также непосредственный диалог «врач — пациент», «консультант — врач» и «преподаватель — обучаемый».

К несомненным достоинствам телеконсультаций, относят, например, экономию времени и значительных финансовых средств на приближение консультанта к пациенту, приближение квалифицированной медицинской помощи к лечебно-профилактическому учреждению и непосредственно к больному, возможный консилиумно-диалоговый характер консультации, эффект присутствия, возможность обсуждать видеоизображения (рентгеновские, УЗ, КТ, МЯТ, ПЭТ, УДГ, ЦДС, ЭКГ и другие), возможность присутствия на консультации других медицинских специалистов, ординаторов и аспирантов (что придает телеконсультации учебно-методический и научный характер), а также в целом повышение качество проводимой консультации [12, 13].

Безусловно, сегодня уже не нужно агитировать за внедрение телемедицинских технологий: из прессы, с экранов телевизоров, из интернета и специальной литературы все граждане и особенно медицинские специалисты страны в какой-то мере получили представление об их эффективности как при консультировании тяжелых пациентов, так и при проведении образовательных мероприятий для врачей российской глубинки. Однако применению этих технологий должна предшествовать

работа по прокладке широкополосных телекоммуникационных каналов к лечебно-профилактическим учреждениям, оснащению этих учреждений терминалами видеоконференцсвязи и дополнительным оборудованием, обучению персонала работе на нем. Эти работы и оборудование требуют вложений финансовых средств, которых медицинским учреждениям и без того не хватает для решения насущных проблем.

Однако поверхностная оценка телемедицинских проектов как чисто затратных при более внимательном анализе может быть пересмотрена.

Известно, что медицина вообще и телемедицина в частности не относятся к производственной сфере, поэтому не существует однозначно признанных методик прямого расчета их экономической эффективности. В то же время, рассматривая всех гипотетических участников коммуникационного взаимодействия в процессе осуществления телемедицинских мероприятий, можно выявить положительные экономические составляющие для каждого из них.

1. Пациент. Для пациента применение телемедицинских технологий тем эффективнее, чем дальше место его проживания от крупных медицинских центров. Так, поездка на консультацию в крупные специализированные медицинские центры Москвы с Урала или из Сибири и Дальнего Востока примерно в десятки раз дороже телемедицинской видеоконсультации со специалистами этих центров.

При наличии полиса добровольного медицинского страхования, включающего пункт об оплате консультаций в сложных случаях, расходы пациента на телеконсультацию еще меньше.

Своевременность консультации (для удаленных населенных пунктов обеспечиваемая зачастую только средствами телемедицины) в большинстве случаев уменьшает общее время лечения, а для ряда заболеваний предотвращает инвалидизацию или смерть пациента.

Следует отметить, что без применения телемедицинских технологий

значительная часть пациентов вообще лишена возможности получать консультации у специалистов нужной квалификации (ввиду ограниченной транспортабельности больного и [или] чрезмерной загруженности требуемых специалистов).

2. Медицинская организация. Медицинская организация в сложных случаях при ограниченной транспортабельности больного обязана пригласить консультанта (или нескольких консультантов на консилиум) с оплатой не только их рабочего времени, но и расходов на дорогу и проживание (для консультантов из других населенных пунктов).

Телемедицинская консультация (консилиум) позволяет объединять специалистов из различных лечебно-профилактических учреждений, расположенных на расстояниях в сотни и тысячи километров друг от друга, при этом экономя не только затраты на дорогу и проживание, но и рабочее время консультантов.

Своевременная консультация в большинстве случаев уменьшает общее время лечения, что сокращает период нетрудоспособности пациентов и увеличивает оборачиваемость коечного фонда стационара.

Применение средств телеобучения с использованием видеоконференцсвязи и удаленного доступа к источникам информации (включая хранилища медицинских изображений) снижает расходы медицинских учреждений на командировки сотрудников с целью повышения квалификации.

3. Консультант. Поскольку консультанты, как правило, являются медицинскими специалистами высшей квалификации, их рабочее время представляет собой наиболее дефицитный ресурс медицины. В обычных условиях консультанту нередко приходится взаимодействовать непосредственно с пациентом, который не всегда способен четко и последовательно изложить необходимую информацию по собственному заболеванию. Это приводит к непроизводительным потерям времени консультантов.

В случае телемедицинского консультирования конкретный клинический случай представляется консультанту лечащим врачом (в присутствии пациента или без такового), однако объективная информация в унифицированном структурированном виде заранее пересылается консультанту для ознакомления по каналам связи. Благодаря этому среднее время телеконсультации в 2–3 раза меньше времени очного консультирования (что эквивалентно 2–3-кратному увеличению количества специалистов высшей квалификации).

4. Страховая медицинская организация. Если в договор добровольного медицинского страхования включен пункт об оплате консультаций в сложных случаях, то компании придется нести расходы на транспортировку пациента и сопровождающего медицинского работника к месту консультирования. В случае нетранспортабельности пациента необходима оплата доставки консультанта к пациенту.

Наличие средств телемедицинского консультирования в большинстве случаев многократно снижает такие расходы. Уменьшение длительности заболевания и снижение риска инвалидизации за счет своевременности консультативной помощи при использовании телемедицинских технологий также снижает размер страховых выплат.

Предполагается, что размер мирового рынка телемедицины к 2021 году составит 44 млрд долларов [17]. По данным Национальной службы здравоохранения Англии, перевод лишь 1 % очных врачебных консультаций в заочные сэкономит бюджету порядка 250 млн фунтов в год. В США только предварительное телемедицинское согласование лечебного плана уменьшило перевозки по срочной госпитализации с 2,2 до 1,4 млн долларов, что сэкономит порядка 500 млн долларов ежегодно.

В нашей стране появилось профильное СМИ — Телемедицина ру (telemedicina.ru/news/equip) и с 2017 года издается «Журнал телемедицины и электронного здравоохранения».

Ведущие медицинские вузы страны объявили о начале подготовки по специальностям сетевого врача. Сетевой врач (врач телемедицины) — это квалифицированный специалист, работающий в системе телемедицины и консультирующий пациентов онлайн с помощью современных средств связи и использующий программное обеспечение телемедицинских систем.

В связи с тем что телемедицина является междисциплинарным научно-практическим направлением, созданы ряд государственных и общественных организаций (подразделений), объединяющих специалистов различного профиля в области телемедицины:

- институт телемедицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова;
- отдел развития региональной урологии с группой телемедицины НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиала НМИЦ радиологии Минздрава России;
- кафедра телемедицины и информатизации здравоохранения Российского университета дружбы народов;
- Национальная телемедицинская ассоциация;
- научно-производственное объединение «Национальное телемедицинское агентство»;
- некоммерческая организация «Национальная ассоциация здравоохранения» и другие.

Будущее телемедицины — это объединение медицинских учреждений для организации онлайн-консультаций из любой точки страны и предоставления услуг населению по получению дистанционной консультации и оказанию качественной медицинской помощи от ведущих медицинских центров России, что позволит пациентам получить в кратчайший срок консультацию высококвалифицированных специалистов, не покидая места жительства.

Следует также остановиться и на возможностях применения телемедицины в образовательных целях.

Создание современной телекоммуникационной обучающей инфраструктуры медицинского вуза позволит организовать общее информационное пространство в сфере непрерывного профессионального образования для большого количества территориально удаленных медицинских специалистов. Дистанционные образовательные технологии на основе современных телекоммуникаций имеют ряд преимуществ перед традиционной системой повышения квалификации врачей [8]:

- более полное удовлетворение потребностей практического врача в образовательных услугах;
- обеспечение возможности привлечения в качестве преподавателей и лекторов не только ведущих специалистов одного медицинского вуза, но и других крупных отечественных и зарубежных специалистов;
- использование интерактивных средств общения с преподавателями и тестирования на научно-практических семинарах для оперативного обмена информацией о новых методах диагностики и лечения;
- обеспечение практически равного доступа к учебным материалам вне зависимости от месторасположения обучаемых;
- обеспечение возможности изучения учебных материалов непосредственно на рабочем месте медицинского работника;
- расширение возможностей подготовки заочных аспирантов;
- сокращение расходов на обучение (транспортных, командировочных, расходов на проживание во время обучения) и т. д.

Нормативно-правовое обеспечение телемедицины

История развития телемедицины в XXI веке началась с издания в целях координации и оптимизации работ по созданию и использованию телемедицинских технологий в системе охраны здоровья населения Российской Федерации и управления здравоохранением, совершенствования обучения и повышения квалификации медицинских работников

и внедрения научных достижений в практику здравоохранения приказа Минздрава России и Российской академии наук от 27.08.2001 № 344/76 «О введении в действие концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации» [16].

Вопросы телемедицины и информационной политики в области охраны здоровья граждан Российской Федерации являлись предметом парламентских слушаний 22 мая 2002 года [11], а законодательные аспекты внедрения телемедицинских технологий — круглого стола Государственной думы Российской Федерации 19 февраля 2009 года [5].

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 364 от 28 апреля 2011 года «Об утверждении концепции создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» в п. 9.2. «Совершенствование внедрения информационно-телекоммуникационных технологий в здравоохранении» было определено: «Должен быть закреплён статус и механизм проведения телемедицинских консультаций и организации консилиумов, в том числе с использованием мобильных устройств» [14].

Согласно ч. 1 ст. 36.2 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь с применением телемедицинских технологий организуется и оказывается в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, а также в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи [19].

С 1 января 2018 года вступил в действие Федеральный закон о телемедицине от 29 июля 2017 года № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере здравоохранения», которым регламентированы правовые аспекты дистанционного оказания медицинской помощи в рамках дистанционного наблюдения

за пациентом и его дистанционного консультирования [20]. Данный закон ввел определение термина «телемедицинские технологии». Это — «информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента».

Затем был издан приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 965н от 30 ноября 2017 года «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» [15]. Настоящий порядок определяет правила применения телемедицинских технологий при организации и оказании медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения медицинской помощи и включает: а) порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой; б) порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями.

Наконец было опубликовано письмо директора департамента информационных технологий и связи Министерства здравоохранения Российской Федерации Е. Л. Бойко от 9 апреля 2018 года № 18–2/0579 с пояснениями отдельных положений данного приказа.

Наряду с этим новые нормативно-правовые акты в области медицины подверглись широкому обсуждению медицинской и юридической общественности [2, 7, 18 и др.].

Цели применения телемедицины

Консультации пациента или его законного представителя медицинским

работником с применением телемедицинских технологий осуществляются в целях [20]: 1) профилактики, сбора, анализа жалоб пациента и данных анамнеза, оценки эффективности лечебно-диагностических мероприятий, медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента; 2) принятия решения о необходимости проведения очного приема (осмотра, консультации).

При проведении консультаций с применением телемедицинских технологий лечащим врачом может осуществляться коррекция ранее назначенного лечения при условии установления им диагноза и назначения лечения на очном приеме (осмотре, консультации).

Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента назначается лечащим врачом после очного приема (осмотра, консультации). Дистанционное наблюдение осуществляется на основании данных о пациенте, зарегистрированных с применением медицинских изделий, предназначенных для мониторинга состояния организма человека, и (или) на основании данных, внесенных в единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения или государственную информационную систему в сфере здравоохранения субъекта Российской Федерации, или медицинскую информационную систему, или информационные системы...

Применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи осуществляется с соблюдением требований, установленных законодательством Российской Федерации в области персональных данных, и врачебной тайны.

В целях идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий используется единая система идентификации и аутентификации.

Телемедицинские технологии применяются при организации и оказании медицинской помощи при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой с целью получения [15]:

а) заключения медицинского работника сторонней медицинской организации, привлекаемого для проведения консультации и (или) участия в консилиуме врачей с применением телемедицинских технологий (далее — консультант, врачи — участники консилиума) по вопросам оценки состояния здоровья пациента, уточнения диагноза, определения прогноза и тактики медицинского обследования и лечения, целесообразности перевода в специализированное отделение медицинской организации либо медицинской эвакуации; б) протокола консилиума врачей по вопросам оценки состояния здоровья пациента, уточнения диагноза, определения прогноза и тактики медицинского обследования и лечения, целесообразности перевода в специализированное отделение медицинской организации либо медицинской эвакуации.

Телемедицинские технологии могут использоваться при оказании следующих видов медицинской помощи [15]: а) первичной медико-санитарной помощи; б) специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи; в) скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи; г) паллиативной медицинской помощи.

Медицинская помощь с применением телемедицинских технологий может оказываться в любых условиях: вне медицинской организации, амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно. Условия оказания помощи определяются фактическим местонахождением пациента.

Консультации (консилиумы врачей) с применением телемедицинских технологий проводятся: а) в экстренной форме — при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни больного; б) в неотложной форме — при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни больного; в) в плановой форме — при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни

больного, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния больного, угрозу его жизни и здоровью.

Консультации (консилиумы врачей) при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий проводятся в режиме реального времени и (или) отложенных консультаций.

Условия применения телемедицинских технологий [15, 20]

Медицинская помощь с применением телемедицинских технологий организуется и оказывается в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, а также в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи.

Используются следующие варианты оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий:

- консультации (консилиумы) при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой для формирования заключения по результатам диагностических исследований;
- дистанционное взаимодействие медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями;
- дистанционный мониторинг за состоянием здоровья пациента.

Для осуществления дистанционного взаимодействия медицинских работников между собой или дистанционного взаимодействия медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями медицинская организация, медицинский работник которой осуществляет оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (далее — консультирующая медицинская организация), обеспечивает

необходимое помещение, средства связи и оборудование для проведения консультаций (консилиумов врачей). В случае осуществления консультаций с применением телемедицинских технологий в мобильных условиях, консультирующая медицинская организация обеспечивает мобильные средства связи и оборудование для проведения консультаций.

В целях идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий используется единая система идентификации и аутентификации.

Консультация с применением телемедицинских технологий считается завершенной после получения запросившей организацией (пациентом или его законным представителем) медицинского заключения по результатам консультации или протокола консилиума врачей или предоставления доступа к соответствующим данным и направления уведомления по указанным контактным данным запросившей организации (пациента или его законного представителя).

Консультант (врачи — участники консилиума) несет ответственность за рекомендации, предоставленные по результатам консультации (консилиума врачей) с применением телемедицинских технологий, в пределах данного им медицинского заключения.

Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий осуществляется медицинскими работниками, сведения о которых внесены в Федеральный регистр медицинских работников, а также при условии регистрации соответствующих медицинских организаций в Федеральном реестре медицинских организаций Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

Медицинские организации оказывают медицинскую помощь с применением телемедицинских технологий с использованием Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения субъекта Российской Федерации, медицинских информационных систем

медицинской организации, иных информационных систем, предназначенных для сбора, хранения, обработки и предоставления информации, касающейся деятельности медицинских организаций и предоставляемых ими услуг.

Ограничения применения телемедицинских технологий

- 1) Нельзя удаленно: проводить первичный осмотр пациента; ставить диагноз.
- 2) Необходимо наличие регистрации медицинской организации в Федеральном реестре медицинских организаций Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.
- 3) Необходимо занесение медицинских работников, как осуществляющих консультацию, так и запрашивающих ее, в Федеральный регистр медицинских работников (ФГМР), так как к консультированию могут привлекаться только действующие сотрудники — медицинские работники консультирующей медицинской организации, сведения о которых внесены в ФГМР.
- 4) Необходимо наличие:
 - у пациента (гражданина), одного из его родителей или иного законного представителя усиленной квалифицированной электронной подписи или простой электронной подписи посредством применения единой системы идентификации и аутентификации (ЕСИА); таким образом, пациенты (и другие лица), не авторизованные в ЕСИА, не смогут воспользоваться данным способом оказания телемедицинской помощи, что существенно ограничивает круг потенциальных пользователей;
 - у медицинского работника усиленной квалифицированной электронной подписи и т.д.

В настоящее время некоторые юристы считают, что остаются

недостаточно проработанными со стороны государственного законодательства ряд важных вопросов, связанных с ознакомлением и хранением персональных данных, регламентацией использования цифровой подписи и электронной медицинской карты, совместимостью информационных систем и другими аспектами участия в телемедицинском консультировании [18].

Заключение

Телемедицина — одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений отечественного здравоохранения в условиях цифровизации страны. Следует более активно внедрять телемедицинские технологии на всех этапах оказания медицинской помощи населению России.

В связи с появлением новых нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность медицинских работников с использованием телемедицинских технологий, соответствующим специалистам следует провести аудит текущей деятельности по телемедицинскому консультированию на соответствие ее современному законодательству о телемедицине.

Список литературы

1. Багдасаров Г. Г., Плещачев С. А., Гранкина Н. Е., Ванин А. В., Сметанников М. Ю. Перспективы развития телемедицины в ГУ «Южный окружной медицинский центр Минздрава России» // *Материалы II Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»*. — Иркутск: Изд-во «Дельта», 2004. — С. 386–388.
2. Владзимирский А. В. Первичная телемедицинская консультация («пациент-врач»): первая систематизация методологии // *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. — 2017. — № 2. — С. 50–61.
3. Добруха А. Телемедицина в России: как нас будут лечить по Интернету. URL: www.kp.ru/putevoditel/krasota/telemeditsina/
4. Емельянов А. В., Федоров В. Ф. Оснащение телемедицинского пункта // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2002. № 3. С. 87–91.
5. Заседание круглого стола Государственной думы Российской Федерации «Законодательные аспекты внедрения телемедицинских технологий в Российской Федерации» 19 февраля 2009 г. // *Материалы парламентских слушаний и заседаний круглого стола 7 февраля — 13 июня 2009 г.* www.ohraa-zdorovia.ru/krug-stol-2009-02-19s.html.

6. Леванов В. М., Орлов О. И., Камаев И. А., Переведенцев О. В. От телемедицины к электронному здравоохранению. — М., 2012. — 400 с.
7. Леванов В. М., Переведенцев О. В., Сергеев Д. В., Никольский А. В. Нормативное обеспечение телемедицины: 20 лет развития // *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. — 2017. — № 3 (5). — С. 160–170.
8. Мионов С. П., Арутюнов А. Т., Егорова И. А., Мкртумян А. М., Турзин П. С. и др. Телемедицинские аспекты послевузовского обучения врачей // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2011. — № 1. — С. 122–127.
9. Мионов С. П., Эльчина Р. А., Емелин И. В. Практические вопросы телемедицины. — М.: ГНИВЦ МЦ УД ПРФ, 2000. — 180 с.
10. Московские врачи внедряли телемедицину в психиатрию // *Московская медицина*. 21 марта 2018 г. URL: mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/1818.html.
11. О телемедицине и информационной политике в области охраны здоровья граждан Российской Федерации. Материалы парламентских слушаний. 20 мая 2002 г. — М., 2002. — 164 с.
12. Пивень Д. В. Клиническая и экономическая эффективность телемедицины во фтизиатрии // *Материалы II Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»*. — Иркутск: Изд-во «Дельта», 2004. — С. 391–393.
13. Поляков В. Е. Телемедицина как объективный фактор повышения качества консультативной помощи в педиатрической онкологии и онкогематологии // *Материалы научно-практической конференции, посвященной 35-летию учебно-научного центра медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации*. — М., 2003. — С. 468–469.
14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 364 от 28 апреля 2011 года «Об утверждении концепции создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения».
15. Приказ Минздрава Российской Федерации № 965н от 30 ноября 2017 года «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».
16. Приказ Минздрава Российской Федерации и РАМН от 27.08.2001 344/76 «Об утверждении концепции развития телемедицинских технологий и плана ее реализации».
17. Стаценко Н. Что такое телемедицина? // RUSBASE. URL: rb.ru/analytics/kto-krainii-k-ortopedu.
18. Утвержден порядок организации и оказания медицинской помощи с использованием телемедицины. 25.01.2018. URL: www.pgplaw.ru/analytics-and-brochures/alerts/approved-the-order-of-organization-of-medical-care-using-telemedicine.
19. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
20. Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья».

Для цитирования. Мелик-Гусейнов Д. В., Ходырева А. А., Турзин П. С., Кондратенко Д. В., Гозулов А. С., Эмануэль В. Л., Эмануэль А. В. Телемедицина: нормативно-правовое обеспечение, реалии и перспективы применения в отечественном здравоохранении // *Медицинский алфавит. Серия «Обзор»*. — 2019. — Т. 2. — № 21 (396). — С. 37–42.



Применение искусственных нейронных сетей для выявления изменений костного ремоделирования при сахарном диабете

С.С. Сафарова, к.м. н, доцент

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Application of artificial neural networks to detect bone remodeling changes in diabetes mellitus

S.S. Safarova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Резюме

В статье рассматривается задача идентификации показателей, указывающих на состояние метаболических процессов в костной ткани с применением разработанной методики построения системы поддержки принятия решений на основе искусственной нейронной сети. Разработана методика расчета детерминант риска, помогающая врачу в ранней диагностике для принятия обоснованного решения на основе выявления сдвигов метаболических процессов в костной ткани, увеличивающих риск развития низкотравматических переломов при сахарном диабете.

Ключевые слова: искусственная нейронная сеть, диабетическая остеопатия.

Summary

This paper describes the task of authentication of bone turnover indicators using the developed method of building a decision support system based on an artificial neural network. A method has been developed for the calculation of risk determinants, which helps the physician in early diagnosis to make an informed decision, based on the identification of changes in bone turnover that increased risk of fragility fractures in diabetes mellitus.

Key words: artificial neural network, diabetic osteopathy.

Введение

Сахарный диабет (СД) связан с рядом остеометаболических осложнений, одним из которых является диабетическая остеопатия, характеризующаяся сочетанием низкой минеральной плотности кости (МПК) и изменением ее микроархитектоники, что приводит к снижению прочности кости с повышенным риском переломов [1, 10]. Поскольку возраст и характерные для диабета факторы являются важными с точки зрения моделирования алгоритма выявления групп риска, связанных с остеопорозом [2, 8, 9], была разработана математическая модель с применением системы поддержки принятия решений (СППР) на основе искусственной нейронной сети (artificial neural network, ANN), способная рассчитать значения МПК и маркеров костного метаболизма у больных сахарным диабетом только на основе анализа лабораторных данных. С этой целью была смоделирована нейронная сеть, способная спрогнозировать риск остеопоротических изменений в костной ткани у больных сахарным диабетом.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделения эндокринологии терапевтической клиники при Азербайджанском

медицинском университете (АМУ) в 2015–17 годах. Все пациенты дали свое письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Методология исследования была одобрена этическим комитетом медицинского университета, на базе которого оно проводилось.

Было проведено поперечное исследование 98 пациентов с СД1 (женщин — 57, мужчин — 41) и 137 пациентов с СД2 (женщин — 85, мужчин — 52), у которых ранее не были диагностированы расстройства костного метаболизма и остеопороз. Исследуемые были в возрасте от 40 до 69 лет (средний возраст пациентов СД1 — $54,8 \pm 0,7$ и СД2 — $58,4 \pm 0,9$ года соответственно).

Критерии исключения: лица, ранее лечившиеся по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, а также пациенты с заболеваниями эндокринной системы, печени и почек недиабетической природы, с диабетической нефропатией 4–5-й стадии в анамнезе.

Длительность СД составила $16,6 \pm 0,6$ и $8,1 \pm 0,7$ года. Контрольную группу составили 82 пациента (48 женщин и 34 мужчин, $55,97 \pm 0,90$ года) без СД в анамнезе. У всех обследуемых собирался анамнез, числился индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ ($26,1 \pm 0,2$ и $30,0 \pm 0,4 \text{ кг}/\text{м}^2$

соответственно). Однократно определяли среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c) — $7,4 \pm 0,2$ и $7,5 \pm 0,4\%$ соответственно.

О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ALP) и содержанию аминотерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) в сыворотке крови. Об уровне резорбции костной ткани судили по содержанию C-терминального телопептида (b-CTX). Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилуминесцентном анализаторе cobas e411 с использованием реагентов Roche Diagnostics (Германия).

Всем пациентам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) (денситометр HOLOGIC, модель Discovery QDR 4500A, США) поясничного отдела позвоночника (L1–L4).

Многослойная персептронная нейронная сеть

Многослойный персептрон (MLP) — это модель искусственной нейронной сети с прямой связью, которая отображает наборы входных данных в набор соответствующих выходных данных [3, 4, 5, 7]. Многослойный персептрон состоит из линейной функции

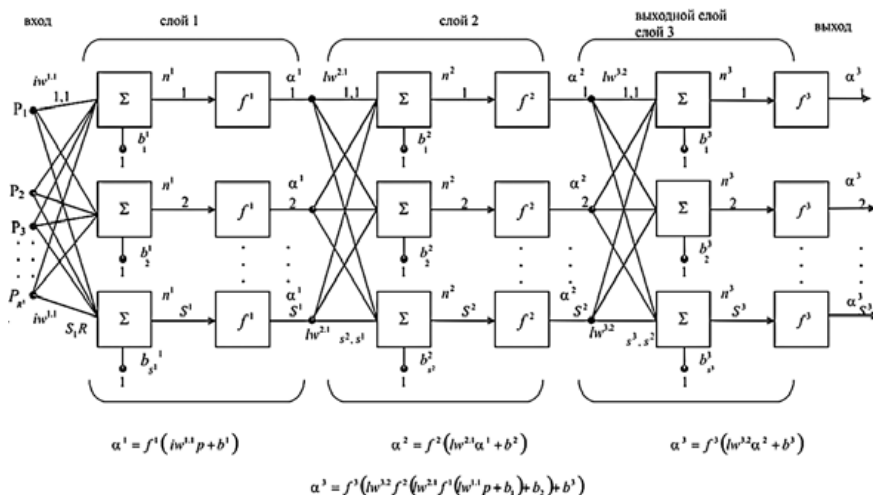


Рисунок 1. Многослойная нейронная сеть.

активации во всех нейронах, то есть простой механизм включения-выключения, позволяющий определить, работает ли нейрон; с помощью линейного алгоритма можно легко доказать, что любое число слоев может быть сведено к стандартной двухслойной модели ввода-вывода. Отличительной особенностью многослойного персептрона является то, что каждый нейрон использует нелинейную функцию активации, которая была разработана для моделирования частоты потенциалов действия биологических нейронов. Эта функция моделируется несколькими способами, но всегда должна быть нормализуемой и дифференцируемой. Математически это сводится к Байесовскому регуляризационному алгоритму с заложенным набором данных, который пытается свести к минимуму ошибку при классификации пациентов с риском остеопороза.

В настоящем исследовании была смоделирована искусственная нейронная сеть, отображающая набор входных данных (в виде ряда исследуемых лабораторных показателей) в набор соответствующих выходных данных (переменных отражающих состояние костного метаболизма). Построение нейронной сети осуществлялось с использованием MATLAB 8.6 (R2015b) [6]. Как и любая нейронная сеть, модель нуждалась в обучении. Алгоритм обучения применялся к динамически построенной нейронной сети для минимизации ошибки путем непрерывного обучения сети до достижения оптимального уровня эффективности. Выполнение подхода проверялось

путем проведения сравнительного исследования, которое включало в себя тестирование динамически построенной сети и представляло сравнительный анализ результатов классификации.

Предлагаемая методика построения самообучающейся прогнозирующей системы с использованием нейронных сетей для интеллектуальной СППР состоит из следующих этапов: постановка задачи, подготовка входных данных, создание и обучение нейросети, включая выбор типа нейронной сети, формирование схемы подачи обучающих данных, которая определяет количество входных сигналов и соответствующих им входных синапсов, а также ответ, включение или выключение нормирования входных данных.

Нормирование входных сигналов представляет собой один из видов предобработки и является исключительно важным в методике создания нейросетевых систем. При нормировании на входной синапс подается не величина параметра (для данного примера), а ее эквивалент, полученный путем пересчета по определенной схеме. Технологический аспект заключается в следующем. Применяемая технология обучения нейронных сетей предусматривает универсальную структуру и алгоритмы обучения для клинических данных любого характера. Однако в результате проводимых нами многочисленных экспериментов было установлено, что наиболее универсальная и быстрообучающаяся архитектура полносвязной сигмоидной (имеющей характеристическую

функцию нейронов) нейросети оптимально работает при нахождении входных параметров в диапазоне от -1 до 1 . Каждый входной сигнал перед подачей на синапс пересчитывается по формуле:

$$NX_i(t) = \frac{X_i(t) - X_i^{\min}}{X_i^{\max} - X_i^{\min}}$$

где $X_i(t)$ — исходный сигнал, $NX_i(t)$ — получаемый нормированный сигнал, $X_i^{\min}$ и $X_i^{\max}$ — соответственно минимальное и максимальное значения интервала входных параметров в поле, подаваемом на синапс i .

Обучение нейросети в нашем случае представляло собой автоматический процесс, который только после его окончания требовал участия специалиста для оценки результатов. Естественно, требовалась корректировка — создание дополнительных сетей с другими параметрами и т.д. для возможности оценить работу системы на любом этапе обучения, протестировав контрольную выборку. Обучение сети продолжалось до тех пор, пока она была способна давать наилучшие возможные результаты на независимых данных. Модель разработанной нейронной сети показана на рис. 1.

В рамках предлагаемой методики, с учетом высокой скорости обучения нейросетей, разработана стратегия, позволяющая обойти вышеуказанный компромисс за счет большего времени, необходимого для обучения. С целью проверки качества обучения нейронной сети проводилось ее тестирование. Тестирование выборки осуществлялось с заранее известными ответами примеров. Таким образом, проверялось, правильно ли сеть определяет ответы примеров и насколько уверенно она это делает. Определенный сетью ответ примера сравнивался с заранее известным. Сначала тестирование проводилось на той выборке, на которой сеть обучалась. При тестировании той же самой обучающей выборки ответы всех примеров определялись правильно. Далее проводилось тестирование аналогичной выборки с заранее известными ответами, но примеры которой не участвовали в обучении сети. После реализации рассмотренных выше этапов нейросеть готова к последнему этапу — прогнозированию показателей.

Таблица

Показатели в виде входных и выходных данных

Входные данные (INPUTS)		Выходные данные (OUTPUTS)	
Параметр	Ед. измерения	Параметр	Ед. измерения
Пол	Муж.— 1, жен.— 2	ALP	Число (IU/L)
Возраст	Число (лет)	PINP	Число (ng/mL)
Вес	Число (кг)	b-CTX	Число (ng/mL)
Рост	Число (см)	T-SD (L1–4)	Число (SD)
BMI	Число (кг/м ²)	Z-SD (L1–4)	Число (SD)
Длит. менопаузы	Число (лет)		
DM	Логическое (да / нет)		
Глюкоза	Число (mmol/L)		
HbA1c	Число (%)		
Холестерин	Число (ng/mL)		
Креатинин	Число (mg/dL)		
GFR	Число (mL/min/1,73 m ²)		
Альбумин	Число (g/dL)		
Инсулин	Число (μU/mL)		
С-пептид	Число (ng/mL)		
HOMA-IR	Число		
iCa	Число (mg/dL)		
Ca ²⁺	Число (mmol/L)		
P ⁺	Число (mg/dL)		
Mg ²⁺	Число (mg/dL)		
K ⁺	Число (mmol/L)		
Na ⁺	Число (mmol/L)		
PTH	Число (pg/dL)		
CT	Число (pg/dL)		
Витамин D3	Число (ng/mL)		

Описанная выше методика построения нейронной сети была применена для моделирования СППР с целью прогнозирования таких показателей, как маркеры ремоделирования костной ткани, минеральная плотность костной массы, раннего диагностирования и оценки риска развития остеопороза при сахарном диабете, то есть показателей, используемых для управления диагностическими процессами. Затем были внесены поправки в веса узлов, основанные на тех исправлениях, которые минимизируют ошибки во всем выводе.

Дизайн исследования

Для анализа связи некоторых параметров нейронной сети с маркерами костного метаболизма и МПК пациентов была проведена оптимизация конструкции на основе планирования исследования. При оптимизации конструкции на основе планирования исследования (используемой в детерминированном методе) каждое изменение значения любой входной переменной требует нового многослойного анализа персептрона. В результате создается новый слой, который управляет реализацией функции аппроксимации многослойного персептрона, выраженной как функция всех выбранных входных переменных. Метод на основе планирования исследования генерирует поверхность отклика, используя алгоритмы кривой и подгонки поверхности, чтобы «подогнать» выходные данные как функцию входных данных. Для этого требуется группа точек проектирования, где каждая точка создается посредством обучения конкретной модели нейронной сети.

Для определения поверхностей отклика необходимо оценить производные высшего порядка результатов многослойного персептрона по выбранным входным переменным, где порядок производных соответствует порядку функции аппроксимации.

Для выявления связи между результатами лабораторного исследования и параметрами костного метаболизма был разработан метод анализа факторов риска развития остеопороза. Анализ включал исследование ряда гормонов, показателей

функционального состояния почек, ионного баланса крови, маркеров костного ремоделирования, а также результатов рентгеноостеоденситометрии пациента. Изучение вышеперечисленных данных пациента дало исследователям список из 30 переменных, включая значение МПК для каждого из пациентов. Все рассмотренные переменные согласно предыдущим медицинским исследованиям оказывают влияние на развитие остеопороза. Эти переменные включали также такие факторы, как возраст, пол, рост, индекс массы тела (ИМТ), продолжительность менопаузы у женщин, гликемический индекс, тип и длительность сахарного диабета и т.п.

Результаты исследования

Для обнаружения связи вышеперечисленных переменных с МПК и значениями маркеров костного ремоделирования было решено использовать в качестве входных переменных 25 показателей, полученных в результате обследования, в котором в качестве выходных переменных использовались МПК и маркеры

костного ремоделирования. В табл. представлены вышеуказанные показатели в виде входных и выходных переменных.

Как уже объяснялось в материалах и методах, была построена модель зависимости, где входом сети являлись показатели sex (пол), age (возраст), weight (вес), height (рост), BMI (индекс массы тела), DM (сахарный диабет), menopause, глюкоза, HbA1c (гликозилированный гемоглобин), альбумин, холестерин, креатинин, инсулин, С-пептид, HOMA-IR (индекс инсулинорезистентности), iCa (Общий Ca), Ca²⁺, P⁺, Mg²⁺, K⁺, Na⁺, GFR (скорость клубочковой фильтрации), PTH (паратирин), CT (кальцитонин), витамин D₃, а выходом нейронной сети являются показатели ALP (общая щелочная фосфатаза), PINP (N-концевой пропептид проколлагена I типа), b-CTX (C-терминальный телопептид продукт деградации коллагена I типа), T-SD (L1–4) (T-критерий МПК поясничного отдела позвоночника), Z-SD (L1–4) (Z-критерий МПК поясничного отдела позвоночника).

Рисунок 2. Пример проводимого нейронной сетью расчета.

Топология модели состояла из входного, скрытого и выходного слоев. Модель с окончательными параметрами искусственной нейронной сети была обучена с использованием данных 80% пациентов из базы данных, выбранной случайным образом. Данные остальных 20% пациентов были использованы для проверки результатов. Среднее значение абсолютной погрешности измерений у этих пациентов составило 2,09%.

Обсуждение

Искусственные нейронные сети демонстрируют способность моделировать сложные отношения между переменными для идентификации групп с риском развития остеопороза или переломов из общей категории лиц больных сахарным диабетом. Исследование, описанное в данной статье, демонстрирует пользу методов машинного обучения, таких как искусственные нейронные сети, для изучения взаимосвязи между МПК и маркерами костного ремоделирования с рядом факторов, связанных с сахарным диабетом (гликемическим контролем, ионным гомеостазом и функцией почек). Искусственная нейронная сеть использовалась для построения математической модели, которая определяла связь между входными переменными и МПК, а также маркерами костного ремоделирования. В результате были внесены некоторые корректировки в настройки модели для повышения ее адекватности. Дальнейшее дообучение

достигается в ходе ее практической эксплуатации. Процесс обучения продолжался до уменьшения ошибок для всех примеров и останавливался в момент, когда начинала возрастать ошибка в контрольном образце. Для удобства использования был создан визуальный интерфейс, показанный на рис. 2.

Построенная модель нейронной сети способна прогнозировать МПК и значения маркеров костного ремоделирования у пациентов с сахарным диабетом в соответствии с результатами их лабораторных анализов. Данная модель может быть использована для определения того, какие пациенты должны пройти денситометрию и анализ маркеров костного ремоделирования, чтобы проверить качество кости и предупредить некоторые риски, связанные с остеопорозом.

Выводы

Исследование, описанное в статье, демонстрирует пользу разработанного метода на основе построения интеллектуальной СППР для изучения взаимосвязи между показателями костного метаболизма и рядом факторов, связанных с сахарным диабетом. Использовался алгоритм на основе применения искусственной нейронной сети для построения математической модели, которая определяла взаимосвязь между входными переменными и минеральной плотностью кости, а также маркерами костного ремоделирования. Настоящее исследование

позволило сконструировать диагностический алгоритм, позволяющий стратифицировать пациентов с нарушениями метаболизма костной ткани при сахарном диабете.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Информация о спонсорстве

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Abdel-Mageed SM, Bayoumi AM, Mohamed EI. Artificial neural networks analysis for estimating bone mineral density in an Egyptian population: towards standardization of DXA measurements // *American Journal of Neural Networks and Applications*.— 2015.— No. 1, T. 3.— С. 52–56. DOI: 10.11648/j.ajnn.20150103.11.
2. Cruz AS, Lins HC, Medeiros RVA, et al. Artificial intelligence on the identification of risk groups for osteoporosis, a general review // *BioMed Eng OnLine*.— 2018.— No. 1, T. 17.— С. 12. doi.org/10.1186/s12938-018-0436-1.
3. de Cos Juez F. J., Suárez-Suárez M.A., Sánchez Lasheras F., Murcia-Mazón A. Application of neural networks to the study of the influence of diet and lifestyle on the value of bone mineral density in post-menopausal women // *Mathematical and Computer Modelling*.— 2011.— No. 7–8, T. 54.— С. 1665–1670. doi.org/10.1016/j.mcm.2010.11.069.
4. Ibrahim F, Thio TH, Faisal T, Neuman M. The application of biomedical engineering techniques to the diagnosis and management of tropical diseases: a review // *Sensors (Basel)*.— 2015.— No. 3, T. 15.— С. 6947–6995. DOI: 10.3390/s150306947.
5. Liu Q, Cui X, Chou YC, et al. Ensemble artificial neural networks applied to predict the key risk factors of hip bone fracture for elders // *Biomed Signal Process Control*.— 2015.— № 4, T. 21.— С. 146–56. doi.org/10.1016/j.bspc.2015.06.002.
6. MathWorks. MATLAB. www.mathworks.com, 2017.
7. Motohashi T, Hamada H, Lee J, et al. Factors associated with prolonged length of hospital stay of elderly patients in acute care hospitals in Japan: a multilevel analysis of patients with femoral neck fracture // *Health Policy*.— 2013.— No. 111.— С. 60–7. DOI: 10.1016/j.healthpol.2013.03.014.
8. Pouliakis A, Karakitsou E, Margari N, et al. Artificial neural networks as decision support tools in cytopathology: past, present, and future. *Biomed. Eng. Comput. Biol.*— 2016.— No. 7.— С. 1. doi.org/10.4137/BECB.S31601.
9. Shioji M, Yamamoto T, Ibatani T, et al. Artificial neural networks to predict future bone mineral density and bone loss rate in Japanese postmenopausal women // *BMC Research Notes*.— 2017. 10: 590. doi.org/10.1186/s13104-017-2910-4.
10. Yu X, Ye C, Xiang L. Application of artificial neural network in the diagnostic system of osteoporosis // *Neurocomputing*.— 2016.— T. 214.— С. 376–381. doi.org/10.1016/j.neucom.2016.06.023.

Опыт применения специализированной смеси энтерального питания у детей с нутритивным дефицитом при муковисцидозе

Е. И. Кондратьева, д.м.н., проф., рук. центра¹, зав. отделением²

Т. Ю. Максимычева, н.с.¹, врач-диетолог²

А. Ю. Воронкова, к.м.н., с.н.с.¹, врач педиатр²

В. Д. Шерман, к.м.н., с.н.с.¹, врач-педиатр²

¹Научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБУН «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», г. Москва

²Отделение муковисцидоза ГБУЗ МО «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей», г. Москва

Experience of using specialized mixture of enteral nutrition in children with nutritive deficiency in cystic fibrosis

E. I. Kondratieva, T. Yu. Maksimychева, A. Yu. Voronkova, V. D. Sherman

Medical and Genetic Research Centre n.a. academician N. P. Bochkov, Moscow Regional Consultative and Diagnostic Centre for Children; Moscow, Russia

Резюме

Муковисцидоз — аутосомно-рецессивное наследственное мультисистемное заболевание, которое характеризуется выраженной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, хроническим рецидивирующим бронхолегочным процессом и развитием белково-энергетической недостаточности. В исследованиях показано, что низкий индекс массы тела является независимым фактором, который отрицательно влияет на выживаемость пациентов с муковисцидозом, установлена также непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Цель: определить эффективность и переносимость продукта для диетического питания «NUTRINIdrink с пищевыми волокнами (нейтральный вкус)» у детей старше года при муковисцидозе, осложненном белково-энергетической недостаточностью.

Ключевые слова: мальабсорбция, белково-энергетическая недостаточность, муковисцидоз, «NUTRINIdrink с пищевыми волокнами».

Summary

Cystic fibrosis is an autosomal recessive hereditary multisystem disease which is characterized by severe exocrine pancreatic insufficiency, chronic lung disease, and protein-energy malnutrition. Some studies have indicated that the body mass index is an independent factor which adversely affected survival of patients with cystic fibrosis. There is a direct correlation between body mass index, lung function and life expectancy. Objective. To determine the effectiveness and tolerability of the product for children's dietary nutrition 'NUTRINIdrink with dietary fibre (neutral taste)' for children over one year of age for enteral nutrition in cystic fibrosis complicated by protein-energy deficiency.

Key words: malabsorption, protein-energy deficiency, cystic fibrosis, NUTRINIdrink with dietary fibre.

Актуальность

Высокая частота развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) при хронических заболеваниях, которые патогенетически связаны с синдромом мальабсорбции и мальдигестии, в том числе у пациентов с муковисцидозом, вследствие недостаточной коррекции нутритивного статуса в амбулаторных условиях, приводит к увеличению числа осложнений и требует своевременной и адекватной нутритивной поддержки пациента. [1, 2, 3].

Нарушение нутритивного статуса (снижение массы тела, уменьшение выраженности подкожно-жирового слоя, гипоальбуминемия, гиполипидемия) и другие признаки белково-энергетической недостаточности у больных с муковисцидозом возникают на фоне хронического воспаления в бронхолегочной системе, рецидивирующей

хронической колонизации дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и другими патологическими микроорганизмами и панкреатической недостаточности. Показано, что дефицит массы тела вследствие белково-энергетической недостаточности также приводит к увеличению продолжительности пребывания детей в стационаре [4].

Белково-энергетическая недостаточность при муковисцидозе регистрируется с частотой от 30 до 70% в разных возрастных группах. Известно также, что белково-энергетическая недостаточность напрямую влияет на легочную функцию и продолжительность жизни пациентов: существует прямая корреляция между показателем индекса массы тела, функцией легких и продолжительностью жизни у больных с муковисцидозом [5].

По этой причине использование лечебных специализированных продуктов для энтерального питания с целью коррекции нутритивной недостаточности при муковисцидозе представляется перспективным, оказывая влияние как на долгосрочную выживаемость пациентов в амбулаторных условиях, так и на краткосрочную выживаемость при критических состояниях в условиях стационара.

Данные обстоятельства определяют актуальность оценки эффективности и переносимости лечебных продуктов для энтерального питания, в том числе специализированного продукта для детского диетического лечебного питания для детей старше года — жидкой, готовой к употреблению высокобелковой, высококалорийной смеси «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным

вкусом при муковисцидозе, осложненном белково-энергетической недостаточностью.

Введение

Кистозный фиброз (муковисцидоз, МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем. В РФ частота муковисцидоза составляет, по данным Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, один случай на 10 тысяч новорожденных [5].

У детей и подростков с муковисцидозом часто наблюдается задержка роста и физического развития, вызванная сочетанием синдромов мальабсорбции, мальдигестии, явлениями анорексии и рядом других причин.

С учетом генетической детерминированности и мультисистемных проявлений данного заболевания, подход к лечению МВ у детей должен быть комплексным, включая одно из важных звеньев — диетотерапию для коррекции белково-энергетической недостаточности.

При выборе тактики нутритивной поддержки пациента следует ориентироваться на степень выраженности нарушений функций пищеварительной системы и степень белково-энергетической недостаточности пациента. На основании анализа данных зарубежных регистров пациентов с МВ было показано, что лучшие показатели объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) регистрировались при значениях ИМТ выше 50-го перцентиля [6], поэтому экспертным сообществом рекомендованы целевые значения ИМТ на уровне 50-го перцентиля или 0 SD. Так, при оценке данных регистров как у нас в стране, так и за рубежом, нормой считается ИМТ от 25-го до 75-го перцентиля. Классификация по степени тяжести недостаточности питания или БЭН при муковисцидозе не принята. Однако второй отправной точкой при оценке недостаточности питания и определения тактики нутритивной коррекции стал показатель 10-го перцентиля, который связывают с прогрессивной отрицательной динамикой ОФВ₁ [7, 8].

В отечественных клинических рекомендациях «Кистозный фиброз

(муковисцидоз) у детей» (2016 г.) в разделе 3.3 «Диета и витаминотерапия» указано, что диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при муковисцидозе: пациентам с МВ рекомендован подход с ранней и агрессивной нутритивной терапией [8, 9]. Экспертами ESPEN, EPSGAN по питанию детей и взрослых с МВ предложены аналогичные подходы: при ИМТ менее 50-го перцентиля, но более 10-го (дети старше 2 лет), применяются консервативная тактика, изменение питания с использованием поведенческих методик и назначением энтерального питания; при ИМТ менее 10-го перцентиля (–1,3 SD) рекомендован агрессивный метод нутритивной поддержки в виде зондового питания (ESPEN, EPSGAN). Клинически это можно интерпретировать как соответственно умеренную и тяжелую недостаточность питания.

Оценка взаимосвязи между питанием, функцией легких и клиническим течением МВ

С клинической точки зрения, связь между недостаточностью питания и функцией легких при муковисцидозе хорошо известна. Зависимость между недостаточной нутритивной поддержкой и функциональными изменениями в легких у больных с муковисцидозом (МВ) была продемонстрирована в масштабном популяционном исследовании Steinkamp G., Wiedemann B. [10]. Ретроспективный анализ включал клинические и лабораторные показатели всех пациентов с муковисцидозом из базы данных немецкого национального реестра по МВ (проект CFQA по обеспечению качества жизни при муковисцидозе основан в 1995 г.) [10]. В исследуемую группу были включены данные 3298 пациентов старше 2 лет. Пациенты были сгруппированы по наличию или отсутствию признаков недоедания (истощение и [или] задержка роста). Были проведены поперечный и продольный анализы в течение 2 и 3 лет, включая смешанный модельный анализ.

В исследовании было показано, что распространенность снижения массо-ростового индекса при МВ увеличивалась с возрастом (с 19% у детей в возрасте до 6 лет до 38% у взрослых). Пациенты с недостаточностью

питания (низким массо-ростовым индексом) имели значительно более низкие средние значения жизненной емкости легких, показатели сатурации крови (PO₂), ОФВ₁ и более высокого уровня сывороточных антител класса IgG ($p < 0,05$).

Частота инфицирования патогенными микроорганизмами, такими как синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), также была связана со снижением легочной функции и недостаточностью питания. У подростков со сниженным индексом массы тела в возрасте 12–18 лет наблюдалось выраженное снижение ОФВ₁ примерно на 20%, тогда как у подростков с нормальным весом средние значения ОФВ₁ оставались стабильными и превышали 80%, прогнозируемые показатели. Продольное наблюдение показало, что у пациентов с недостаточностью питания всех возрастов и пациентов с наличием инфицирования *P. aeruginosa* функция легких была значительно хуже, чем в группах пациентов с удовлетворительным нутритивным статусом [10].

По данным исследователей, у подростков с МВ, у которых в течение года наблюдалось снижение соотношения масса тела и роста более 5%, наблюдалась сопутствующая средняя потеря ОФВ₁, составляющая 16,5%, в течение этого года, тогда как у пациентов, которые набрали относительный вес, отмечалось параллельное увеличение ОФВ₁, равное 2,1%. Эти данные подчеркивают тесную связь между питанием, функцией легких и клиническим течением МВ. Нормальная масса тела и отсутствие инфекции *P. aeruginosa* были ассоциированы с лучшим сохранением функции легких.

Применение энтерального питания у детей с муковисцидозом

При выборе дополнительного питания для детей с МВ следует отдать предпочтение гиперкалорийным специализированным лечебным продуктам, что обусловлено особыми потребностями в энергетической ценности рациона при данной патологии.

Этим требованиям отвечает, например, готовый к употреблению специализированный лечебный

продукт «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом (Nutrinidrink 200 ml Fortini Multi Fibre Neutral в странах ЕС, изготовитель: N. V. Nutricia, Нидерланды), который содержит 153 ккал на 100 мл. Лечебный продукт содержит сбалансированное количество эссенциальных полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот омега-3 и омега-6, адаптированный к возрасту состав минералов и витаминов, а также комплекс MF6 — композицию пищевых волокон, которая обладает пребиотическим эффектом. Специализированный лечебный продукт имеет физиологическую осмолярность, не содержит лактозы (< 300 ppm) и глютенa (< 20 ppm). Было показано, что он хорошо переносится детьми с МВ и приводит к прибавке роста и веса [2, 3, 11], а также демонстрирует хорошую переносимость и может быть использован для улучшения работы кишечника у детей с другими хроническими заболеваниями. [11, 12, 13, 17, 18].

Специализированный лечебный продукт выпускается компанией «Нутриция» в различных вариантах: со вкусом клубники, банана, ванили, в том числе нейтральным, то есть привычным для ребенка вкусом натурального молока. Отсутствие вкуса в продукте специализированного детского питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом позволяет разнообразить рацион питания больного ребенка введением дополнительных вкусовых ингредиентов согласно его предпочтениям, если это необходимо.

По международным данным, специализированные продукты для диетического лечебного питания полезны детям со следующими заболеваниями и состояниями: анорексия, кахексия и аналогичные расстройства на фоне хронических или тяжелых заболеваний, в том числе онкологических, муковисцидоз и состояния (ожоги, травмы, ВИЧ), при которых увеличивается потребность в энергии и питательных веществах; механические расстройства и нарушения работы желудочно-кишечного тракта и прочие нарушения метаболизма [11, 13].

В настоящее время идет накопление опыта применения специализированных продуктов для диетического питания при БЭН, в том числе специализированного продукта для детского диетического лечебного питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом у детей старше года с белково-энергетической недостаточностью при муковисцидозе.

Исследование эффективности и переносимости продукта проводилось на базе научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУН «МГНЦ имени академика Н. П. Бочкова» (ГБУЗ МО «МОКДЦ») в 2016–2019 гг.

Цель: определить эффективность и переносимость продукта для детского диетического лечебного питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом для детей старше года для энтерального питания при муковисцидозе, осложненном белково-энергетической недостаточностью.

Дизайн исследования

Ретроспективный анализ эффективности и переносимости специализированного продукта диетического лечебного питания, жидкой, готовой к употреблению высокобелковой высококалорийной смеси «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом у больных с нутритивным дефицитом при МВ по данным записей амбулаторных карт в 2016–2019 гг.

Материал и методы

Все дети были разделены на возрастные группы: 1–2 года, 3–5, 6–9 и 10–12 лет. Каждая группа была разделена на подгруппы: основную (№ 1) и сравнения (№ 2).

Группу наблюдения (основная группа № 1) составили дети с муковисцидозом ($n = 46$) в возрасте от года до 12 лет, находившиеся на амбулаторном лечении в 2016–2019 гг., которые использовали в качестве дополнительного источника питания специализированный продукт для детского диетического лечебного питания для детей старше года — «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом.

Группу сравнения (№ 2) составили дети с подтвержденным муковисцидозом ($n = 36$), сопоставимые по возрасту и полу, которые получали стандартную медикаментозную терапию (амбулаторно), в том числе панкреатические ферменты, без иного дополнительного энтерального питания в виде смесей в период проведения исследования. В обеих группах проводилось разделение на три возрастные подкатегории.

Частота развития острых респираторных заболеваний и обострений хронического бронхолегочного процесса в обеих группах до включения в исследование не отличались.

Диагноз «муковисцидоз» (МВ) устанавливался в соответствии с критериями Национального консенсуса 2016 г. (1-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [9].

Критерии включения: дети с муковисцидозом от 1 до 12 лет с установленным диагнозом, наличие добровольного информированного согласия, отсутствие прибавки массы тела в течение последних 6 месяцев.

Критерии исключения: пациенты с пороками развития легких, прием в течение 2 месяцев лекарственных препаратов для метаболической терапии, отсутствие добровольного информированного согласия.

В качестве дополнительного питания дети основной группы получали готовый к употреблению жидкий специализированный продукт детского диетического лечебного питания для детей старше года «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом по 100 мл 2 раза в день в возрастной подгруппе 1–2 лет (306 ккал), и 1–2 бутылочки в день (306/612 ккал) с возраста 3 лет. Общая продолжительность приема дополнительного энтерального питания составила 3 месяца.

Оценку физического развития проводили при помощи программ WHO Anthro (для детей 1–5 лет) и WHO Anthroplus (для детей старше 5 лет).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. Для оценки параметров использовали медиану (Me) и интерквартильный размах. Оценку значимости различий

Таблица 1
Антропометрические показатели в возрастных группах, Ме (Q1–Q3)

	Группа 1 (1–2 года), n = 29	Группа 2 (3–5 лет), n = 28	Группа 3 (6–12 лет), n = 25	p
ИМТ, кг/м ²	15,8 (14,7–17,1)	15,0 (14,5–15,0)	14,5 (14,2–15,1)	P1–2 = 0,05 P2–3 = 0,06 P1–3 = 0,04
ИМТ, Z-критерий	–0,1 (–0,8–0,7)	–0,1 (–0,7–0,3)	–0,8 (–1,0–1,4)	P1–2 = 0,07 P2–3 = 0,06 P1–3 = 0,03
ИМТ, перцентиль	44,5 (16,0–76,0)	43,5 (24,0–62,0)	22,5 (16,0–35,0)	P1–2 = 0,06 P2–3 = 0,04 P1–3 = 0,03
Рост, Z-критерий	–0,1 (–1,8–0,6)	–0,5 (–1,1–0,0)	–0,3 (–0,8–0,1)	P1–2 = 0,02 P2–3 = 0,03 P1–3 = 0,01
Рост, перцентиль	46,2 (3,5–71,5)	29,0 (14,0–52,0)	39,0 (21,5–52,5)	P1–2 = 0,02 P2–3 = 0,03 P1–3 = 0,04

Примечание: p — критерий Манна-Уитни.

Таблица 2
Показатели ИМТ в группах (3–5 лет) через 3 месяца наблюдения

Показатель	Дети 3–5 лет, Ме (Q1–Q3)	
	Основная группа, n = 16	Группа сравнения, n = 12
ИМТ, кг/м ²	15,3 (14,9–15,6)	13,4 (12,6–14,7)
P	p1–2 = 0,03	
ИМТ, Z-критерий	0 (–0,3–0,3)	–1,4 (–2,5–0,4)
P	p1–2 = 0,02	
ИМТ, перцентиль	50,5 (37,5–60,5)	11,5 (1,5–32,5)
P	p1–2 = 0,02	

Примечание: p — критерий Манна-Уитни.

в группах больных проводили с помощью параметрического метода (критерий Манна-Уитни). Вероятность ошибки (p) считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Предварительный анализ антропометрических показателей детей, включенных в исследование, показал, что с возрастом значения ИМТ и роста снижаются (табл. 1), что предполагает необходимость проведения коррекции нутритивного дефицита с помощью специализированного питания.

В нашем исследовании проведен ретроспективный анализ эффективности и переносимости смеси в группах сравнения согласно дизайну исследования. В основной группе через 3 месяца была отмечена прибавка в весе (от 300 до 700 г). В группе сравнения у 30 % детей прибавки в весе отсутствовали, в остальных случаях (70 %) они составили от 200 до 400 г.

Прибавки в весе со статистически значимой разницей отмечались в группе детей в возрасте 3–5 лет, получавших готовый к употреблению специализированный продукт детского диетического лечебного питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом два в день на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с группой сравнения (табл. 2).

У детей более старшего возраста (6–12 лет) ввиду более выраженного дефицита ИМТ использование готового употребления специализированного продукта детского диетического лечебного питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом в стандартной дозировке одна бутылочка два раза сутки не привело к значимому увеличению ИМТ, так как изначально рекомендованные дополнительные 612 ккал (две бутылочки в день в течение 3 месяцев) были недостаточными для данной возрастной группы.

В обеих группах в возрастных категориях до 3 лет дети имели изначально хороший нутритивный статус и это, возможно, обусловило отсутствие различий в группах сравнения.

Следует отметить, что дети, принимавшие готовый специализированный продукт лечебного питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом, реже болели ОРЗ (в 1,5 раза). В основной группе отмечались 2–3 эпизода на ребенка, в группе сравнения — 3–4 эпизода. Частота обострений бронхолегочного процесса в основной группе — 0,5 на больного и 1,5 в группе сравнения.

Было также отмечено повышение ОФВ₁ в основной группе детей старше 6 лет с 80,0 (70,0–94,0)% до 89,0 (81,0–95,0)%, ($p = 0,03$) через 3 месяца по сравнению с группой сравнения — 70,0 (54,0–72,0)% до 60,5 (48,5–80,0)%. Очевидно, это обусловлено тем, что чем меньше резервы дыхательной функции легких и выше тяжесть заболевания, тем более выражен эффект от увеличения нутритивного статуса.

Все пациенты в основной группе, получавшие специализированный продукт детского диетического лечебного питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом, отмечали его хорошую переносимость и хорошие вкусовые качества. Восемь родителей (17 % детей) отметили, что дополнительно использовали сладкие сиропы, варенье и другие подсластители с учетом предпочтений детей. Два ребенка (4,3 %) временно отказывались от приема смеси, затем прием возобновился.

Обсуждение

Стандартного потребления калорий у пациентов с МВ, в особенности у детей и подростков, часто недостаточно для компенсации энергетического дефицита, возникающего на фоне увеличенных энергетических потребностей. Психосоциальные аспекты, возникающие у детей на фоне хронического заболевания, такие как нарушение пищевого поведения на фоне дисфории, отказ от еды, пропуски приема ферментных препаратов при питании в учебном заведении, невыполнение медицинских рекомендаций, могут усугублять общий энергетический дефицит [14].

В повседневной практике Национальный консенсус рекомендует пользоваться следующими средними ориентирами для расчета необходимых дополнительных калорий больным детям свыше рекомендуемых возрастных норм: 1–2 года — +200 ккал/сут., 3–5 лет — +400 ккал/сут., 6–11 лет — +600 ккал/сут., старше 12 лет — +800–1 000 ккал/сут. [5].

Применение специализированного продукта детского диетического лечебного питания для детей старше года «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом в дозировке одна бутылочка два раза сутки (612 ккал) у детей 3–6 лет привело к значимому увеличению ИМТ, так как соответствовало рекомендуемым возрастным показателям и степени необходимой нутритивной поддержки.

У детей более старшего возраста согласно рекомендациям консенсуса требуется дополнительное назначение 600 ккал и более при выраженном дефиците ИМТ. Назначение одной–двух бутылочек (306/612 ккал) в день в течение 3 месяцев было недостаточным для данной возрастной группы в плане восполнения энергетической потребности.

В ходе исследования получены статистически значимые изменения количества острых респираторных заболеваний и обострений во всех возрастных группах и функции легких (по данным ОФВ₁) у детей старше 6 лет.

Зарубежные исследователи также отмечают роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в поддержании нормального роста детей [7, 15, 16]. Различные диетические компоненты, включая длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты, растительные флавоноиды, каротиноиды, обладают способностью модулировать окислительный стресс, экспрессию генов и продуцирование воспалительных медиаторов.

Таким образом, следует ожидать, что прием дополнительного специализированного энтерального питания может влиять на массу тела и, возможно, снижать выраженность цитокинового воспаления, что в свою очередь позитивно отражается на состоянии кишечного барьера и дыхательной системы.

Для детей старшего возраста, имеющих более выраженный нутритивный дефицит, необходимо проводить более интенсивную коррекцию питания с учетом повышенной энергетической потребности, используя натуральные и специализированные продукты.

Для детей старше 6 лет необходимо рекомендовать пролонгированные курсы (более 3 месяцев) и увеличение частоты приемов в сутки специализированного продукта детского лечебного питания «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом в соответствии с возрастными нормами, не менее 3-х бутылочек смеси с калорийностью до 918 ккал/сут для получения более выраженного эффекта.

В настоящее время выбор специализированных смесей для гиперкалорического питания с высоким содержанием белка и энергии достаточно широк.

Для детей старше года с недостаточностью питания и риском ее развития может быть полезным специализированный продукт для энтерального питания — жидкая смесь «Нутризон Энергия» (500 мл, пластиковая бутылка) — гиперкалорическое питание с энергетической ценностью 150 ккал на 100 мл (белок — 6 г [16 % энергии]; жиры — 5,8 г [35 % энергии]; углеводы — 18,3 г [49 % энергии, сахара — 1 г] на 100 мл). Продукт содержит уникальный некоагулируемый комплекс 4Р из четырех видов белка и помогает обеспечить организм ребенка всеми необходимыми аминокислотами, а также способствует профилактике аспирационной пневмонии при недостаточности питания любой этиологии. Соотношение азот / небелковые калории 1 : 131 позволяет оптимально утилизировать белок в качестве пластического материала.

Специализированный продукт лечебного питания «Нутризон Энергия с пищевыми волокнами» — гиперкалорическое питание с энергетической ценностью 153 ккал на 100 мл (белок — 6 г; жиры — 5,8 г; углеводы — 18,4 г на 100 мл), обогащенный уникальной смесью шести пищевых волокон

MF6 (растворимых — 80 %, нерастворимых — 20 %), может применяться при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта: холецистит, панкреатит, фистулы, частичные препятствия прохождению пищи, стриктуры и обструкции различных отделов ЖКТ. Специализированный продукт лечебного питания «Нутризон с пищевыми волокнами» в жидкой форме для детей старше года выпускается в пластиковой бутылке емкостью 1 000 мл для перорального применения.

Для детей старше года с ассоциированным с МВ сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе возможно применение специализированного полноценного продукта диетического лечебного питания «Нутризон Эдванст Диазон» с энергетической ценностью 103 ккал на 100 мл (сахар — 2,3 г; белок — 4,3 г; жиры — 4,2 г на 100 мл). Продукт имеет пониженное содержание углеводов в виде фруктозы (инсулин-независимое усвоение) и крахмала, который медленно расщепляется, не вызывая резкого повышения уровня глюкозы в крови во время и после введения смеси. Кроме того, продукт дополнительно содержит шесть видов пищевых волокон MF6, способствующих улучшению работы кишечника.

Для детей с муковисцидозом более раннего возраста (с рождения до достижения массы тела 9 кг или возраста 18 месяцев), с наличием признаков задержки физического развития и белково-энергетической недостаточности, а также имеющих ограничения перорального приема пищи, связанного с трудностями кормления при врожденных пороках развития или сниженным аппетитом, показано специализированное детское питание готовой к употреблению высокобелковой, высококалорийной смесью «Инфатрини жидкий». Продукт содержит 1 ккал на 1 мл, что почти на 50 % выше, чем в стандартной детской смеси для компенсации дефицита массы тела и роста. Состав белка (60 % сывороточных белков и 40 % казеина) приближен к составу белков грудного молока. Содержание лактозы близко к ее количеству в грудном

молоке, что способствует улучшению состава кишечной микрофлоры и всасыванию кальция. С учетом состава продукт не показан детям с аллергией к белкам коровьего молока и галактоземией. «Инфатрини жидкий» не содержит глютен, согласно международным стандартам (Codex Alimentarius FAQ / WHO 2007) содержит смесь пробиотиков (GOS / FOS) для нормализации функции ЖКТ, оптимальное количество кальция и витамина D.

Для пациентов старше 12 лет с выраженным катаболизмом, нуждающихся в высококалорийном и высокобелковом питании, а также для пациентов с ограничением по введению жидкости показано применение специализированного питания «Нутризон эдванст Диазон HE НР» с пищевыми волокнами и энергетической ценностью 150 ккал на 100 мл (белок — 20,5 %, жиры — 46,4 % энергии).

Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации № 2052-р от 14.10.2015 (government.consultant.ru/documents/3704959) в настоящее время больным с муковисцидозом могут параллельно назначаться специализированные продукты «Ликвиджен+» и «Нутризон эдванст Нутридринк». Специализированный продукт детского диетического (лечебного) питания «Ликвиджен+» — это энергетический жировой модуль (СЦТ, 4,5 ккал/1мл) для детей старше 1 года и взрослых с нарушением всасывания и усвоения жиров, который применяется для поддержки пациентов при муковисцидозе с 2016 г. «Ликвиджен+» и «Нутризон эдванст Нутридринк» (в гиперкалорийном разведении) для детей старше года и взрослых используются как отдельный продукт или как добавка в готовые блюда и продукты.

Повышение калорийности питания и доли белка за счет назначения специализированных продуктов положительно влияет на показатели функции легких и частоту респираторных эпизодов. Длительность назначения специализированного питания определяется возрастом и степенью нутритивной недостаточности.

Заключение

Исследование показало, что применение специализированного продукта детского лечебного питания для детей старше года — жидкой, готовой к употреблению высокобелковой, высококалорийной смеси «НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами» с нейтральным вкусом (производство: N. V. Nutricia, Нидерланды) в количестве до 400 мл (612 ккал/сут.) при краткосрочном использовании достоверно влияет на повышение показателя ИМТ пациентов с муковисцидозом в возрасте 3–5 лет и улучшает показатели ИМТ во всех группах. Таким образом, использование данного продукта энтерального питания должно быть неотъемлемой частью для коррекции нутритивного статуса пациентов с муковисцидозом.

При этом минимальный курс его применения в течение 3 месяцев в дозировке 400 мл (612 ккал/сут.) (две стандартные пластиковые упаковки в сутки) наиболее эффективен в группе дошкольников 3–5 лет в соответствии с возрастной нормой потребления энергии. Для более старшей возрастной группы пациентам с МВ рекомендовано увеличение кратности приема данного продукта в соответствии с возрастной нормой и степенью нутритивной недостаточности.

Возможно также использование других высококалорийных продуктов в комбинациях. С целью дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с МВ необходимы исследования по выявлению взаимосвязей нутритивного статуса и респираторной функции у детей различных возрастов, определения минимальных и оптимальных сроков применения специализированного питания, а также анализ возможностей активной нутритивной поддержки пациентов с муковисцидозом.

Список литературы

1. Koletzko B. et al. (ed.). *Pediatric nutrition in practice*. — Karger Medical and Scientific Publishers, 2015.
2. Koletzko B., Dokoupil K., Koletzko S. *Gedeihstörung und Untergewicht bei kindlichen Erkrankungen* // *Monatsschrift Kinderheilkunde*. — 2016. — Т. 164. — N1. — С. 19–30.

3. Koletzko B., Goulet O. *Nutritional support in infants, children and adolescents* // *Basics in Clinical Nutrition*, ed. — 2011. — Т. 4. — С. 625–653.
4. Hecht C. et al. *Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children* // *Clinical nutrition*. — 2015. — Т. 34. — N1. — С. 53–59.
5. Капранов Н. И. и др. *Муковисцидоз* // *Современные достижения и актуальные проблемы*: Метод. рекомендации. — 2014. — Т. 3.
6. *Medical Position Paper The Need for Nutrition Support Teams in Pediatric Units: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition* // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 41: 8–11 July 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
7. Tsiountsioura M. et al. *Detailed assessment of nutritional status and eating patterns in children with gastrointestinal diseases attending an outpatients clinic and contemporary healthy controls* // *European journal of clinical nutrition*. — 2014. — Т. 68. — N6. — С. 700.
8. *Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей МКБ 10: E84 Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)*.
9. *Национальный консенсус (1-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»* 2016. Под редакцией Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова — М.: ООО «Компания БОРГЕС». 2016, 214.
10. Steinkamp G., Wiedemann B. *Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project* // *Thorax*. — 2002. — Т. 57. — N7. — С. 596–601.
11. Ruzafa E. L. et al. *Fórmulas de nutrición enteral pediátrica. ¿Cómo elegir la adecuada?* // *Acta Pediátrica Española*. — 2011. — Т. 69. — N9. — С. 393.
12. Costa C. M. *Valoración del estado de nutrición del niño* // *manual básico de nutrición clínica y dietética*. — c. 198.
13. Haack A., Aragão G. G., Novaes M. R. C. G. *Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases* // *World journal of gastroenterology: WJG*. — 2013. — Т. 19. — N46. — С. 8552.
14. Culhane S. *Malnutrition in cystic fibrosis: a review*. / S. Culhane, C. George, B. Pearo, E. Spoede // *Nutr Clin Pract.* — 2013. — N28 (6). — p. 676–83.
15. *An Pediatr Contin.* 2011; 9(4): 209–23 A.S.P.E.N. *recommendations for enteral nutrition: practice is the result of potential benefits, harms, clinical judgment, and ethical issues*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015.
16. Culhane S. *Malnutrition in cystic fibrosis: a review*. / S. Culhane, C. George, B. Pearo, E. Spoede // *Nutr Clin Pract.* — 2013. — N28 (6). — p. 676–83.
17. den Broeder E, Lippens RJ, van 't Hof MA, Tolboom JJM, Sengers RCA, van den Berg AMK, et al. *Nasogastric tube feeding in children with cancer: the effect of two different formulas on weight, body composition and serum protein concentrations*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2000; 24: 351–60.
18. Tenius L. et al. *Oral nutritional supplement for children with cancer: 7 different high-energy drinks compared to cacao, a double-blinded feeding trial* // *Aktuelle Ernährungsmedizin*. — 2018. — Т. 43. — N3. — С. P65. 18.
19. *nutricia-medical.ru*.

Для цитирования. Кондратьева Е. И., Максимычева Т. Ю., Воронкова А. Ю., Шерман В. Д. Опыт применения специализированной смеси энтерального питания у детей с нутритивным дефицитом при муковисцидозе // *Медицинский алфавит. Серия «Обзорение»*. — 2019. — Т. 2. — 21 (396). — С. 47–52.



Изменение репродуктивного поведения: ВЗГЛЯД СПЕЦИАЛИСТОВ

6 июня 2019 года сеть центров репродукции и генетики «Нова Клиник» провела конференцию «Изменение репродуктивного поведения». Данная проблема является актуальной для многих стран мира. В России, например, естественный прирост населения измеряется в отрицательных величинах, то есть смертность превышает рождаемость. Врачи «Нова Клиник» представили свое видение сложившейся ситуации с медицинской точки зрения.

Изменение репродуктивного поведения происходит по разным причинам. В частности, сама модель семьи стала иной: оба супруга берут на себя финансовые обязательства и хотят заниматься саморазвитием, реализоваться в выбранной профессии, создать материальную базу.

Однако нельзя забывать о том, что пик зачатия у женщины — 24 года. К 30 годам эта способность снижается почти в два раза, если сравнивать с аналогичными возможностями в 20 лет. После 35 лет резко сокращается овариальный резерв и снижается качество яйцеклеток. Вероятность рождения ребенка с использованием собственных ооцитов после 43 лет составляет менее 3%. У мужчин ситуация несколько иная: параметры спермы ухудшаются после 35 лет, но способность к зачатию остается высокой приблизительно до 50 лет.

Сеть центров репродукции и генетики «Нова Клиник» отмечает, что в 2013 году средний возраст пациенток, впервые решивших стать мамами, составлял 34 с половиной года, а в 2018-м — уже 37 лет. При этом временной фактор во многих случаях играет решающую роль.

И. В. Зорина, медицинский директор, врач — гинеколог-репродуктолог сети центров репродукции и генетики «Нова Клиник», представила результаты исследования: «Мы провели исследование среди пациенток старше 42 лет, вступивших в программу ЭКО с собственными яйцеклетками. Оно дало неутешительные результаты: из 190 переносов эмбрионов в полость матки лишь в 11 % случаев наступила беременность, а на роды пришлось 5,2 %. Это говорит о том, что даже такой высокоэффективный метод, как экстракорпоральное оплодотворение, не гарантирует наступления беременности у пациенток старшего возраста».

В зависимости от сложности ситуации врачи могут использовать разные методы ВРТ, основываясь на индивидуальных особенностях пары, ее семейном анамнезе и ключевом факторе — возрасте пациентки. Женщинам старше 35 лет при любых формах бесплодия, как правило, рекомендуются ВРТ, а пациенткам старше 43 лет — применение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов (ПГТ), так как с возрастом увеличивается риск проявления хромосомных аномалий у ребенка. Пациенткам старше 45 лет рекомендовано проведение ЭКО с донорскими ооцитами.

Е. В. Кавтеладзе, врач гинеколог-репродуктолог сети центров репродукции и генетики «Нова Клиник», рассказала о профилактике в данной области — отсроченном материнстве: «Женщине, не планирующей ребенка до 35 лет, рекомендуется заморозить свои яйцеклетки. Речь идет о программе отсроченного материнства — уникальной возможности спланировать беременность в более позднем репродуктивном возрасте с использованием ранее замороженных яйцеклеток высокого качества, что, несомненно, увеличивает вероятность наступления беременности и повышает эффективность программ ВРТ».

Когда пациентка принимает решение использовать хранящиеся яйцеклетки, проводится процедура их разморозки: эмбриолог извлекает из жидкого азота все или часть яйцеклеток, специальным образом их обрабатывает и помещает в среду, имеющую температуру около 37 градусов.

О рисках поздней беременности рассказала Т. В. Трубина, врач — акушер-гинеколог сети центров репродукции и генетики «Нова Клиник»: «Наступление желанной беременности после 40 лет — это, с одной стороны, большое счастье, и мы радуемся вместе с пациентами, а с другой — испытание для женщины и будущего ребенка. Например, с возрастом накапливаются заболевания, в том числе хронические, которые могут проявить себя во время вынашивания беременности и родов. Обследование такие женщины проходят более тщательное, тем более если мы говорим о пациентке с бесплодием: в таком случае требуется особенно пристальное внимание, наблюдение у различных специалистов, при необходимости — поддерживающая терапия».

Изменение репродуктивного поведения — это тенденция, которую наблюдают ученые в разных странах мира. Специалисты ищут эффективные методы, позволяющие помочь женщинам и мужчинам стать родителями в более позднем возрасте: развиваются ВРТ, появилась возможность заморозить яйцеклетки, сперматозоиды и эмбрионы. Однако врачи призывают к рождению первого ребенка в благоприятном репродуктивном периоде, когда шансы гораздо выше, а рисков меньше.



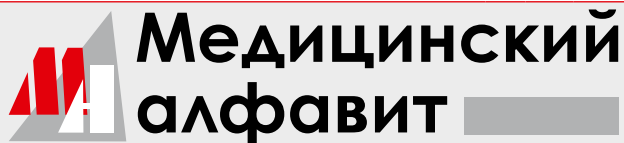
УЧАСТИЕ В ПОЛНОМ ОБЪЕМЕ

В XIV КОНГРЕССЕ
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ
ДОСТУПНО ON-LINE

6-7 ОКТЯБРЯ
2019 года

РЕГИСТРАЦИЯ ОТКРЫТА
www.raspm.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуски: «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
Кассир	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
Кассир	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ta@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

III Съезд терапевтов Московской области



1–2 ОКТЯБРЯ 2019 / с 09:00

**Приглашаем Вас принять участие
в III-м Съезде терапевтов Московской области**

Место проведения

Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы

- Правительство Московской области;
- Министерство здравоохранения Московской области;
- ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники

1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»



Сартаны



Телмисартан-СЗ

МНН: Телмисартан

● 40 мг №30

● 80 мг №28

Кандесартан-СЗ

МНН: Кандесартан

● 16 мг №30



**Мягкое
снижение давления 120/80**



Артериальная гипертензия,
снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Действие сохраняется в течение 24 часов
и остается значимым до 48 часов



Принимается вне зависимости от времени и пищи

Назначают пациентам с почечной недостаточностью,
легкими и умеренными нарушениями функции печени



Пожилым пациентам режим дозирования не требует изменений.

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания, перед применением
необходимо проконсультироваться со специалистом

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru