

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

35 (410) 2019



Review

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal



ОБОЗРЕНИЕ

ТОМ № 4

КАРДИОЛОГИЯ

Современная ЛАБОРАТОРИЯ

- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.05 Кардиология
- 14.01.11 Нервные болезни
- 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология
- 14.03.10 Клиническая лабораторная диагностика

Медицина будущего

Концепция 4П

Персонализированная

«Несмотря на все новшества в лекарственной терапии, ключевым фактором является **индивидуальный** генетический фон пациента»

Бахарех Раббани и соавт., Иран¹

Прогностическая

«Определение NT-proBNP является не только хорошим **диагностическим инструментом**, но и адекватным **прогностическим** маркером для госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью»

Я-Тинг Хуанг и соавт., Тайвань²

Партисипативная

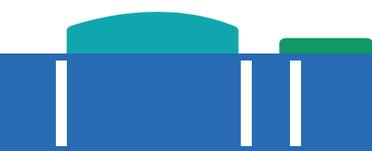
«... Организация антикоагулянтных кабинетов является экономически эффективной альтернативой лабораторного контроля МНО» ...
« Данный проект персонализации позволил существенно **повысить приверженность** пациентов к данному виду терапии, **снизить и профилактировать осложнения, инвалидизацию** пациентов, обеспечить мониторинг достижения целевых индикаторов Государственной программы «Развитие здравоохранения» в части сердечно-сосудистых заболеваний.»

Воробьева Н.А. и соавт., Российская Федерация³

Профилактическая

«Можно до умопомрачения заниматься лечением, но главное (и, думаю, со мной согласятся онкологи) – профилактика»

Зуев А.Ю., Российская Федерация⁴



1. Rabbani et. al, Mol Biosyst. 2016 May 24;12(6):1818-30.
2. Ya-Ting Huang et. al, Sci Rep. 2016 Jul 14;6:29590.
3. Воробьева Н.А. и соавт., Лабораторная служба. 2018;7(2): 56-62.
4. Интервью Зуева А.Ю. «Патологоанатомы шагнули в космос», Городская газета «Йошкар-Ола», 14.11.2013.

ООО «Рош Диагностика Рус», Россия, 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 2,
Бизнес-центр «Вивальди Плаза», Тел.: +7 495 229-69-99, Факс: +7 495 229-62-64, www.rochediagnostics.ru

© 2019 ООО «Рош Диагностика Рус»

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ



Обозрение Том №4
(Современная лаборатория, Кардиология)
Медицинский алфавит № 35 (410) 2019
www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

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. Сеница

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94
Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, 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.
Амходова Мадан 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.
Буров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.
Вавилова 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 Нателла 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.
Скоромец 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 рекламы и маркетинга:
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 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,
теле-, радиовещания 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 рекламода-
тель. За достоверность сведений, изложенных в статьях,
ответственность несет автор.

Подписан в печать 29 ноября 2019 года.

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ»
36228 (комплект)

Содержание

- 5 Анализ уровня маркеров апоптоза у пациентов с ишемической болезнью сердца**
О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Г. Н. Мухамбетова, Г. Ю. Масляева, П. Н. Воронина
- 9 История развития системы менеджмента качества и ее применение в практике учреждений здравоохранения**
А. В. Свищев, М. А. Годков, Н. В. Боровкова, А. С. Миронов, И. Н. Пономарев, Ю. В. Андреев
- 16 Практические подходы к лабораторной оценке риска рецидивирующих тромбозов при антифосфолипидном синдроме**
О. Ю. Ткаченко, С. В. Лапин, А. В. Мазинг, В. Л. Эмануэль
- 23 Алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва**
А. И. Николаев, И. Н. Антонова, О. С. Донская, Л. Г. Владимирова
- 28 Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза**
А. В. Пизов, Н. А. Пизов, О. А. Скачкова, Н. В. Пизова
- 34 Клинико-биохимические предикторы неврологических нарушений**
И. Ю. Серикова, Г. И. Шумахер, Е. Н. Воробьева, И. А. Батанина, Р. И. Воробьев
- 40 Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и другие причины боли в лице: первая международная классификация и новые подходы к терапии**
Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова, Ал. Б. Данилов, Р. Р. Парсамян, Е. А. Салина
- 47 Терапевтический лекарственный мониторинг в больнице им. И. В. Давыдовского: опыт использования метода ВЭЖХ–МС/МС в практическом здравоохранении**
Т. А. Родина, Е. С. Мельников
- 54 О возможности использования рутинных биохимических методик для исследования альтернативных биологических жидкостей человека**
С. И. Мурский
- 58 Подписка**

Contents

- 5 Analysis of level of apoptosis markers in patients with coronary heart disease**
O. S. Polunina, L. P. Voronina, G. N. Mukhambetova, G. Yu. Maslyayeva, P. N. Voronina
- 9 History of development of quality management system and its application in practice of healthcare institutions**
A. V. Svishchev, M. A. Godkov, N. V. Borovkova, A. S. Mironov, I. N. Ponomaryov, Yu. V. Andreev
- 16 Practical approaches to laboratory assessment of risk of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome**
O. Yu. Tkachenko, S. V. Lapin, A. V. Mazing, V. L. Emanuel
- 23 LC-spectra analysis algorithm for non-invasive diagnostics by oropharyngeal washout samples**
A. I. Nikolaev, I. N. Antonova, O. S. Donskaya, L. G. Vladimirova
- 28 Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis**
A. V. Pizov, N. A. Pizov, O. A. Skachkova, N. V. Pizova
- 34 Clinical and biochemical predictors of neurological disorders**
I. Yu. Serikova, G. I. Shumacher, E. N. Vorobyova, I. A. Batanina, R. I. Vorobyov
- 40 Temporomandibular disorder and other causes of orofacial pain: first international classification and new treatment perspectives**
N. V. Latsheva, E. G. Filatova, Al. B. Danilov, R. R. Parsamyan, E. A. Salina
- 47 Therapeutic drug monitoring in Davydovsky Hospital: using HPLC–MS/MS method in practical healthcare**
T. A. Rodina, E. S. Melnikov
- 54 On possibility of using routine biochemical techniques for research of alternative biological human liquids**
S. I. Murskiy
- 58 Subscription**

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет Импакт-фактор.

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Кардиология»

Оганов Рафаэль Гегамович, академик РАН, д. м. н., проф., главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва (*Oganov R. G., RASci Corr. Member, MD, DMSci, professor*)

Аверин Евгений Евгеньевич, д. м. н., член-корр. РАЕ, начальник научно-образовательного центра ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва (*Averin E. E., MD, DMSci, professor*)

Бубнова Марина Геннадьевна, д. м. н., проф., вице-президент РосОКР, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ «ГНИЦ ПМ», г. Москва (*Bubnova M. G., MD, DMSci, professor*)

Верткин Аркадий Львович, д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва (*Vyortkin A. L., MD, DMSci, professor*)

Воробьева Наталья Михайловна, д. м. н., с. н. с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва (*Vorobyeva N. M., MD, PhD*)

Макаров Леонид Михайлович, д. м. н., проф., руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России, г. Москва (*Makarov L. M., MD, DMSci, professor*)

Михин Вадим Петрович, член-корр. РАЕН, д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач высшей категории, член президиума и правления Российского научного медицинского общества терапевтов, г. Курск (*Mikhin V. P., RANS Corr. Member, MD, DMSci, professor*)

Разумов Александр Николаевич, академик РАН, д. м. н., проф., директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», г. Москва (*Razumov A. N., RASci Corr. Member, MD, DMSci, professor*)

Скворцов Всеволод Владимирович, д. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград (*Skvortsov V. V., MD, DMSci, assistant professor*)

Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», г. Москва (*Struk R. I., MD, DMSci, professor*)



Главный редактор серии «Современная лаборатория»

Щербо Сергей Николаевич, д. м. н., проф., вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», г. Москва (*Shcherbo S. N., MD, DMSci, professor*)

Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф., зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург (*Vavilova T. V., MD, DMSci, professor*)

Гильманов Александр Жанович, д. м. н., проф., вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, зав. кафедрой биохимии и лабораторной диагностики ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа (*Gilmanov A. Zh., MD, DMSci, professor*)

Годков Михаил Андреевич, д. м. н., врач высшей категории, рук. отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского», г. Москва (*Godkov M. A., MD, DMSci*)

Долгих Татьяна Ивановна, д. м. н., проф., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией и руководитель академического центра лабораторной диагностики Омской государственной медицинской академии, г. Омск (*Dolgikh T. I., MD, DMSci, professor*)

Косырев Александр Борисович, к. м. н., доцент кафедры биохимии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования», г. Москва, ген. директор ООО ТПО «Медиолаб», г. Москва (*Kosyrev A. B., PhD, associate professor*)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института, г. Стокгольм (Швеция) (*Padyukov L. N., professor*)

Первухин Юрий Владиславович, к. м. н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь (*Pervushin Y. N., PhD, professor*)

Рысулы Мустафа Рысулович, д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики Казахского национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова, президент Казахской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, г. Алматы (Казахстан), (*Rysuly M. R., MD, DMSci, professor*)

Терёхина Наталья Александровна, д. м. н., проф., зав. кафедрой биохимии Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е. А. Вагнера, г. Пермь (*Teryokhina N. A., MD, DMSci, professor*)

Шипулин Герман Александрович, к. м. н., рук. отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва (*Shipulin G. A., PhD*)

Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, директор научно-методического Центра молекулярной медицины Минздрава России, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург (*Emanuel V. L., MD, DMSci, professor*)

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ НАШЕГО ИЗДАНИЯ!

Важная информация о форме цитирования материалов, опубликованных в журналах серии «Медицинский алфавит»

В связи с требованием РИНЦ об унификации цитирования ссылки на материалы журнала следует оформлять в строгом соответствии с указанным образцом:

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

Например: Имельбаева Э. А., Гильманов А. Ж. Особенности эритроцитарных антигенов // Медицинский алфавит. Сер. «Современная лаборатория» — 2019. — Т. 2, № 12 (365). — С. 14–18.

Вопросы об оформлении ссылок направляйте, пожалуйста, по адресу medalfavit@mail.ru.

Анализ уровня маркеров апоптоза у пациентов с ишемической болезнью сердца

О. С. Полунина, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета¹
 Л. П. Воронина, проф. кафедры внутренних болезней педиатрического факультета¹
 Г. Н. Мухамбетова, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни¹
 Г. Ю. Масляева, зав. терапевтическим отделением²
 П. Н. Воронина, студентка II курса лечебного факультета¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 2 имени братьев Губиных», г. Астрахань

Analysis of level of apoptosis markers in patients with coronary heart disease

O.S. Polunina, L.P. Voronina, G.N. Mukhambetova, G. Yu. Maslyayeva, P.N. Voronina

Astrakhan State Medical University, Clinical Hospital No. 2 n.a. Gubin Brothers, Astrakhan, Russia

Резюме

Цель. Изучить и проанализировать уровень маркеров апоптоза аннексина А5 (AnxA5) и Bcl-2 у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда (ИМ) и ишемической кардиомиопатией (ИКМП) в зависимости от наличия фибрилляции предсердий (ФП) постоянной формы. **Материалы и методы.** Было обследовано 43 пациента с перенесенным в прошлом ИМ и 47 пациентов с ИКМП. Все пациенты разделены на подгруппы в зависимости от наличия ФП постоянной формы (пациенты с правильным ритмом и с ФП постоянной формы). В качестве группы сравнения было обследовано 30 соматически здоровых лиц. Уровень в плазме крови Bcl-2 и AnxA5 у всех обследуемых лиц определялись методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выявлены статистически значимые изменения уровня AnxA5 и Bcl-2 у всех обследуемых пациентов по сравнению с соматически здоровыми лицами. Выявлено, что уровень AnxA5 был статистически значимо выше у пациентов с ФП постоянной формы по сравнению с пациентами с правильным ритмом и статистически значимо выше у пациентов с ИКМП в соответствующих подгруппах (пациенты с правильным ритмом и с ФП постоянной формы) по сравнению с пациентами с ИМ. Уровень Bcl-2 был статистически значимо ниже у пациентов с ФП постоянной формы по сравнению с пациентами с правильным ритмом и статистически значимо ниже у пациентов с ИКМП в соответствующих подгруппах (пациенты с правильным ритмом и с ФП постоянной формы) по сравнению с пациентами с ИМ. По результатам корреляционного анализа у всех обследуемых пациентов выявлены статистически значимые положительные (AnxA5) и отрицательные (Bcl-2) взаимосвязи между уровнем маркеров апоптоза и длительностью в анамнезе ФП постоянной формы. **Заключение.** Более выраженные изменения уровня маркеров апоптоза были выявлены у пациентов с ИКМП по сравнению с пациентами с перенесенным в прошлом ИМ как в подгруппе пациентов с нормальным ритмом, так и в подгруппе пациентов с ФП постоянной формы. У всех обследуемых пациентов в подгруппе пациентов с ФП постоянной формы выраженность изменения уровня изучаемых маркеров апоптоза выше, чем у пациентов в подгруппе с правильным ритмом. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии взаимосвязей между уровнем маркеров апоптоза AnxA5 и Bcl-2 и длительностью ФП постоянной формы в анамнезе у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ и ИКМП.

Ключевые слова: перенесенный инфаркт миокарда; ишемическая кардиомиопатия; маркеры апоптоза, аннексина А5, Bcl-2; фибрилляция предсердий.

Summary

Objective. To study and analyze the level of markers of apoptosis of annexin A5 (AnxA5) and Bcl-2 in patients with past myocardial infarction (MI) and ischemic cardiomyopathy (ICMP), depending on the presence of atrial fibrillation (AF) of a constant form. **Materials and methods.** It were examined 43 patients with past MI and 47 patients with ICMP. All patients are divided into subgroups depending on the presence of AF of a constant form (patients with right heart rate and with AF a constant form). As a comparison group, 30 somatically healthy individuals were examined. Plasma levels of Bcl-2 and AnxA5 in all examined individuals were determined by enzyme immunoassay. **Results.** Statistically significant changes in the level of AnxA5 and Bcl-2 were revealed in all examined patients compared with somatically healthy individuals. It was found that the level of AnxA5 was statistically significantly higher in patients with AF constant form compared with patients with right heart rate and statistically significantly higher in patients with ICMP in the corresponding subgroups (patients with right heart rate and AF constant form) compared with patients with MI. The level of Bcl-2 was statistically significantly lower in patients with AF constant form compared with patients with right heart rate and statistically significantly lower in patients with ICMP in the corresponding subgroups (patients with the correct rhythm and AF constant form) compared with patients with MI. According to the results of the correlation analysis, statistically significant positive (AnxA5) and negative (Bcl-2) correlations between the level of apoptosis markers and the duration in the history of AF of a constant form were revealed in all examined patients. **Conclusion.** More pronounced changes in the level of apoptosis markers were detected in patients with ICMP, compared with patients with previous MI in both the subgroup of patients with with right heart rate and the subgroup of patients with AF with a constant form. All the examined patients in the subgroup of patients with AF have a constant form, the severity of changes in the level of studied markers of apoptosis is higher than in patients in the subgroup with right heart rate. The results of the correlation analysis indicate the presence of correlations between the level of markers of apoptosis AnxA5 and Bcl-2 and the duration of AF of a constant form in the anamnesis in patients with past MI and ICMP.

Key words: past myocardial infarction; ischemic cardiomyopathy; markers of apoptosis, annexin A5, Bcl-2; atrial fibrillation.

Введение

По данным крупных эпидемиологических исследований, ФП является наиболее часто регистрируемым у пациентов во всем мире типом аритмий [2, 12]. В связи с этим ежегодно в оте-

чественной и зарубежной литературе появляется большое число исследований, посвященных изучению патогенеза, этиологической основе ФП, а также поискам новых методов диагностики

и лечения данного вида аритмий [1, 5].

Одной из этиологических основ развития и прогрессирования фибрилляции предсердий является процесс апоптоза. При этом стоит

Таблица 1
Характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Пациенты с перенесенным в прошлом ИМ, n = 43	Пациенты с ИКМП, n = 47
Возраст, лет	56,5 [43; 64]	59,5 [51; 63] $p_1 = 0,061$
Пол, n (%)	33 (77) мужчины 10 (23) женщины	38 (81) мужчин $\chi^2 = 0,03; df = 1; p_1 = 0,869$ 9 (19) женщин $\chi^2 = 0,15; df = 1; p_1 = 0,701$
Длительность симптомов ИБС, лет	5,1 [2; 14]	4,9 [2; 13] $p_1 = 0,822$
Стенокардия, n (%)	38 (88%)	28 (60%) $\chi^2 = 1,46; df = 1; p_1 = 0,226$
ФК стенокардии 2, n (%)	10 (23)	18 (38) $\chi^2 = 1,26; df = 1; p_1 = 0,262$
ФК стенокардии 3, n (%)	28 (65)	10 (21) $\chi^2 = 7,26; df = 1; p_1 = 0,007$
Длительность симптомов ХСН, лет	1,3 [1; 4]	2,8 [1; 6] $p_1 = 0,112$
ФК ХСН 2, n (%)	21 (49)	8 (17) χ^2 спопр. Йетса = 4,41; $df = 1; p_1 = 0,036$
ФК ХСН 3, n (%)	17 (39)	32 (68) $\chi^2 = 2,21; df = 1; p_1 = 0,137$
ФК ХСН 4, n (%)	5 (12)	7 (15) χ^2 с попр. Йетса = 0,01; $df = 1; p_1 = 0,928$
6-минутный тест ходьбы, м	273 [61; 434]	169 [38; 368] $p_1 < 0,001$
ШОКС, баллов	4,84 [1; 13]	9,19 [4; 15] $p_1 < 0,001$
Длительность АГ в анамнезе, лет	14,2 [2; 30]	14,1 [3; 25] $p_1 = 0,623$
САД, мм рт. ст.	146,2 [125; 170]	98,5 [80; 130] $p_1 < 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	88,7 [80; 100]	65,8 [60; 80] $p_1 < 0,001$
ФП постоянной формы, n (%)	19 (44)	25 (53) $\chi^2 = 0,25; df = 1; p_1 = 0,616$
Длительность ФП постоянной формы в анамнезе, лет	7 [2; 9]	8 [2; 10] $p_1 < 0,001$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с перенесенным в прошлом ИМ.

отметить, что, несмотря на то что многочисленными исследованиями подтверждена вовлеченность «чрезмерного» апоптоза в развитие нарушений проводящей системы сердца и других областей сердца, четкая причинно-следственная связь данных изменений не изучена [4].

Одним из ведущих направлений для изучения выраженности апоптоза у пациентов с различными заболеваниями является определение концентрации в плазме и сыворотке крови биомаркеров апоптоза. Среди наиболее широко изучаемых в настоящее время биомаркеров апоптоза

особое значение исследователи придают ApxA5, который продуцируется за счет апоптотических и разрушенных клеток, и Bcl-2, который является антиапоптотическим белком [8, 9]. Изменение уровня данных маркеров к настоящему времени изучено при широком ряде сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и у пациентов с ФП [6, 10]. Исследований по изучению уровня ApxA5 и Bcl-2 у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ представлено незначительное количество, а исследования, посвященные изучению уровня данных маркеров апоптоза у паци-

ентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП), не представлены в доступной нам литературе. Также стоит отметить, что регистрируется высокая частота встречаемости ФП среди пациентов с перенесенным ИМ разной локализации и с ИКМП. При этом ФП значительно ухудшает прогноз течения данных заболеваний, а также оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов [3, 7, 11].

Целью исследования стало изучить и проанализировать уровень маркеров апоптоза ApxA5 и Bcl-2 у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ и ИКМП в зависимости от наличия ФП постоянной формы.

Материалы и методы

В рамках исследования было обследовано две группы пациентов: первая группа (n = 43) с перенесенным в прошлом ИМ и вторая (n = 47) с ИКМП. Каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия ФП постоянной формы. Так, в первой группе было 24 человека с правильным ритмом и 19 человек с ФП постоянной формой, и во второй группе было 22 человека с правильным ритмом и 25 человек с ФП постоянной формой. Характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

В качестве группы сравнения было обследовано 30 соматически здоровых лиц, которые были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

Диагноз перенесенного в прошлом ИМ, ИКМП и постоянная форма ФП верифицировались согласно современным клиническим рекомендациям и соответствуют шифрам, представленным в МКБ-10.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах MyLab 70 (Япония) и MyLab 30 фирмы Esaote (Италия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии по стандартной методике.

Критериями включения в исследование служили: подтвержденный

Таблица 2

Значение концентрации AnxA5 и Bcl-2 у соматически здоровых лиц и у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ и ИКМП в зависимости от наличия ФП постоянной формы

Показатель	Сомати-чески здоровые лица, n = 24	Пациенты с перенесенным в прошлом ИМ, n = 43		Пациенты с ИКМП, n = 47	
		Правильный ритм, n = 24	ФП постоянной формы, n = 19	Правильный ритм, n = 22	ФП постоянной формы, n = 25
AnxA5, нг/мл	1,6 [1,27; 2,26]	2,4 [1,9; 3,3] $p_1 = 0,003$	4,5 [3,1; 5,92] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	4,3 [2,9; 6,1] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	6,9 [4,7; 7,34] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,016$ $p_3 = 0,002$
Bcl-2, МЕ/мл	34,9 [29,6; 37,1]	27,1 [24,5; 29,9] $p_1 < 0,001$	22,4 [20,8; 25,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	17,1 [14,8; 19,7] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	13,9 [11,2; 15,9] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий с группой контроля; p_2 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с правильным ритмом в соответствующих группах; p_3 — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с перенесенным в прошлом ИМ в соответствующих группах.

документально Q-образующий ИМ в анамнезе давностью более 6 месяцев, возраст пациентов не старше 65 лет. Критериями исключения служили: ИМ в анамнезе, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, наличие хронического заболевания в стадии обострения, злокачественные заболевания.

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (17.09.2016). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good clinical practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Уровень в плазме крови Bcl-2 и AnxA5 у всех обследуемых лиц определялся методом иммуноферментного анализа согласно методикам, рекомендованным производителями реактивов, с помощью тест-систем фирмы Bender MedSystems (Австрия).

Обработка данных осуществлялась в программе Statistica 11.0. Для каждого показателя рассчитывалось значение медианы (Me) и процентилей [5; 95]. Оценку интенсивности корреляционной зависимости проводили при помощи рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. Уровень статистической значимости (p -value, Mann-Whitney test) был взят за $p < 0,05$.

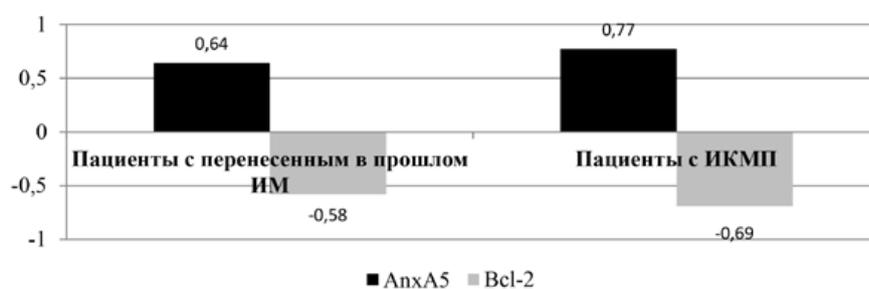


Рисунок. Значение коэффициента корреляции (r) между значением уровня изучаемых маркеров апоптоза и длительностью ФП постоянной формы в анамнезе.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из данных, представленных в табл. 2, уровень AnxA5 у всех обследуемых пациентов был статистически значимо выше, чем у соматически здоровых лиц (табл. 2).

При этом как у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, так и у пациентов с ИКМП в подгруппе пациентов с ФП постоянной формы уровень AnxA5 был статистически значимо выше по сравнению с подгруппой пациентов с правильным ритмом. При межгрупповом сравнении было установлено, что уровень AnxA5 был статистически значимо выше в подгруппе пациентов с правильным ритмом и с ФП постоянной формы у пациентов с ИКМП по сравнению с пациентами с перенесенным в прошлом ИМ в соответствующих подгруппах.

Уровень Bcl-2 у всех обследуемых пациентов был статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц. Как у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, так и у пациентов с ИКМП в подгруппе пациентов с ФП

постоянной формы уровень Bcl-2 был статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой пациентов с правильным ритмом. При межгрупповом сравнении было установлено, что уровень Bcl-2 был статистически значимо ниже в подгруппе пациентов с правильным ритмом и с ФП постоянной формы у пациентов с ИКМП по сравнению с пациентами с перенесенным в прошлом ИМ в соответствующих подгруппах.

Также нами были выявлено наличие статистически значимых корреляционных связей разной силы между значением уровня изучаемых маркеров апоптоза и длительностью ФП постоянной формы в анамнезе. Результаты корреляционного анализа представлены на рисунке.

Заключение

Более выраженные изменения уровня маркеров апоптоза были выявлены у пациентов с ИКМП по сравнению с пациентами с перенесенным в прошлом ИМ как в подгруппе с нормальным ритмом, так и в подгруппе с ФП постоянной формы. У всех об-

следуемых в подгруппе пациентов с ФП постоянной формы выраженность изменения уровня изучаемых маркеров апоптоза была выше, чем у пациентов в подгруппе с правильным ритмом. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии взаимосвязей между уровнем маркеров апоптоза ApxA5 и Bcl-2 и длительностью ФП постоянной формы в анамнезе у пациентов с перенесенными в прошлом ИМ и ИКМП.

Список литературы

1. Канорский С. Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения. Кардиология. 2012; 52 (9): 58–63.

2. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2012; 9 (2): 5–13.

3. Филиппова М. О., Полунина Е. А. Оксидативный стресс у больных фибрилляцией предсердий с постинфарктным кардиосклерозом. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6: 65.

4. Хамитова А. Ф., Дождев С. С., Загидуллин Ш. З. и др. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. Артериальная гипертензия. 2018; 24 (1): 101–107.

5. Chugh S. S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E. J., Gillum R. F., Kim Y. H., McAnulty J. H. Jr., Zheng Z. J., Forouzanfar M. H., Naghavi M., Mensah G. A., Ezzati M., Murray C. J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837–47. doi:10.1161/circulationaha.113.005119.

6. Dzeshka M. S., Shantsila E., Snezhitskiy V. A., Lip G. Y. H. P1919 Circulating monocyte-derived (CD 14+) and apoptotic (annexin V-binding) microparticles correlate with recurrent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018; 39 (1): doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1919.

7. Khan M. A., Neyses L., Mamas M. A. Atrial fibrillation in heart failure: an innocent bystander? *Curr Cardiol Rev*. 2012; 8 (4): 273–80.

8. Krey J. F., Drummond M., Foster S. Annexin A5 is the Most Abundant Membrane-Associated Protein in Stereocilia but is Dispensable for Hair-Bundle Development and Function. *Sci Rep*. 2016; 6: 27221. DOI: 10.1038/srep27221.

9. Kuo K. L., Liu S. H., Lin W. C., Chow P. M., Chang Y. W., Yang S. P., Shi C. S., Hsu C. H., Liao S. M., Chang H. C., Huang K. H. The Deubiquitinating Enzyme Inhibitor PR-619 Enhances the Cytotoxicity of Cisplatin via the Suppression of Anti-Apoptotic Bcl-2 Protein: In Vitro and In Vivo Study. *Cells*. 2019; 8 (10): E1268. DOI: 10.3390/cells8101268.

10. Li Y., Song B., Xu C. Effects of Guanfu total base on Bcl-2 and Bax expression and correlation with atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol*. 2018; 59 (5): 274–278. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.02.009.

11. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213–20. DOI: 10.2147/cep.s47385.

12. Zulkifly H., Lip G. Y. H., Lane D. A. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2018; 72 (3): e13070. DOI: 10.1111/ijcp.13070.

Для цитирования. Полунина О. С., Воронина Л. П., Мухамбетова Г. Н., Масляева Г. Ю., Воронина П. Н. Анализ уровня маркеров апоптоза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Медицинский алфавит. Серия «Обзорное». — 2019. — Т. 4. — С. 410. — С. 5–8.

INVITRO

«Инвитро» открывает новую лабораторию в Санкт-Петербурге



«Инвитро» объявляет об открытии новой клинично-диагностической лаборатории в Санкт-Петербурге, которая будет обслуживать весь Северо-Западный федеральный округ России. Новый лабораторный комплекс стал одним из крупнейших в холдинге «Инвитро» — его площадь, включая административные помещения, составляет около 4000 кв. м. Для медицинских исследований и диагностики отведено более 3000 кв. м. Инвестиции в проект превысили 100 млн рублей, он был реализован без привлечения заемных средств.

Прогнозируется, что прирост оборота лабораторной диагностики с новыми технологическими мощностями в будущем году составит не менее 25% и лаборатория сможет обрабатывать до 30000 тестов в сутки. Новые площади и оборудование станут эффективной точкой для дальнейшего роста лаборатории в перспективе ближайших 10 лет.

Новая площадка оборудована современной высокотехнологичной медицинской техникой, ранее не представленной в лабораториях компании, в частности, анализаторами компании Beckman Coulter (модель UNICEL DX1800), также расширен парк анализаторов Abbott и Sysmex.

Одно из уникальных направлений лаборатории в Санкт-Петербурге — изучение «аутоиммунных заболеваний». Новый комплекс станет единым центром сети «Инвитро» по диагностике порядка 90 различных аутоиммунных заболеваний, в том числе таких, как целиакия, аутоиммунный гастрит, аутоиммунные гепатиты разных типов и др. Ежедневно здесь могут проводиться около 1000–1500 подобных проб. В лабораторию будут направляться тесты из всех медицинских офисов сети «Инвитро» в России.

На базе лабораторного комплекса в Санкт-Петербурге доступно более 1800 видов исследований, включая анализ гинекологического и урологического биоматериала, а также генетических, биохимических, иммунологических и цитологических тестов. Другой особенностью новой лаборатории станет возможность проведения важного для процедуры ЭКО исследования — антимюллерова гормона (АМГ). Теперь результаты такого анализа можно получить всего через 2 часа, в отличие от стандартных двух дней.

Лаборатория в г. Санкт-Петербурге обслуживает пациентов из Вологодской, Архангельской, Мурманской, Новгородской и Калининградской областей, республик Карелии и Коми. По прогнозам аналитиков компании, в 2019 году в медицинские офисы «Инвитро» на территории Северо-Западного федерального округа обратится более 1,5 млн пациентов, за текущий год лаборатория обработает около 7,5 млн тестов. В планах компании до конца 2020 года расширить свое присутствие в Северо-Западном федеральном округе и открыть 25 медицинских офисов.

Александр Островский, основатель и генеральный директор «Инвитро»: «Мы понимаем, что одной из самых главных составляющих, основой нашей работы является совершенствование лабораторной базы. Именно поэтому, внедряя на рынок новые продукты и услуги, мы не забываем об инновациях и современных технологиях для наших лабораторных комплексов. В этом смысле, новая лаборатория в Санкт-Петербурге — это прекрасный пример высокой технологии, которые отвечают актуальным потребностям практической медицины сегодняшнего и завтрашнего дня, технологий, которые мы ставим на службу нашим клиентам».

Елена Чернер, генеральный директор «Инвитро-Северо-Запад»: «Планируя открытие новой лаборатории, мы ставили перед собой сразу несколько стратегических задач. С одной стороны, нам было важно внедрить новейшие технологические решения в области лабораторной диагностики, предоставить нашим клиентам лучшее из существующего сегодня в мире. С другой, важно было запустить мощности, которые позволят нам эффективно и качественно удовлетворить растущие потребности в диагностике на ближайшие 10 лет. Причем рост этих потребностей мы видим очень явно и в 2020 году мы планируем провести более 10 миллионов тестов для 2-х миллионов пациентов».

Об «Инвитро»

«Инвитро» — ведущий частный медицинский холдинг в России, специализирующийся на лабораторной диагностике и оказании медицинских услуг; основан в 1995 году. Международный уровень качества, исключительный сервис и высокотехнологичные инновационные решения — главные приоритеты работы «Инвитро». Компания располагает крупнейшей в Восточной Европе сетью медицинских офисов (более 1300) в 6 странах и 8-ю самыми современными лабораторными комплексами, которые ежедневно выполняют более 150000 исследований. «Инвитро» — «Марка № 1 в России» (2013 и 2015 гг.) и лидер национальных рейтингов франшиз Golden Brand и «БиБосс» (2013, 2015 и 2016 гг.). В группу компаний «Инвитро» входят собственные медицинские и диагностические центры по всей России, Высшая медицинская школа, медицинский телеканал Med2med, лабораторные услуги в ветеринарии Vet Union. «Инвитро» — инвестор российской лаборатории инновационных биотехнологических исследований 3D Bioprinting Solutions.

Дополнительная информация. Юлия Исмаилова (пресс-служба компании «Инвитро»), тел.: +7 (495) 258 07 88, доб. 85474, моб.: +7 (977) 100–30–20
E-mail: yismailova@invitro.ru, www.invitro.ru

История развития системы менеджмента качества и ее применение в практике учреждений здравоохранения

А. В. Свищев, гл. специалист отдела организации и проведения клинических испытаний и исследований
М. А. Годков, д.м.н., зав. отделом лабораторной диагностики
Н. В. Боровкова, д.м.н., зав. научным отделением биотехнологий и трансфузиологии
А. С. Миронов, к.м.н., зав. отделением консервирования тканей и производства трансплантатов
И. Н. Пономарев, к.м.н., н.с. отделения биотехнологий и трансфузиологии
Ю. В. Андреев, к.м.н., с.н.с. отделения биотехнологий и трансфузиологии

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

History of development of quality management system and its application in practice of healthcare institutions

A. V. Svishchev, M. A. Godkov, N. V. Borovkova, A. S. Mironov, I. N. Ponomaryov, Yu. V. Andreev
 Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре рассмотрен эволюционный процесс развития мировой экономики, которая предполагает необходимость и неизбежность внедрения системы менеджмента качества во все сферы производства и услуг, в частности здравоохранение, для повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи и увеличения удовлетворенности пациентов в качестве и объеме полученных услуг.

Ключевые слова: СМК, система менеджмента качества, учреждения здравоохранения, риск-ориентированность менеджмента.

Summary

The review considers the evolutionary process of development of the world economy, which implies the need and inevitability of the implementation of quality management system in all areas of production and services, in particular health care to improve the efficiency and quality of care and increase patient satisfaction in the quality and volume of services received.

Key words: QMS, quality management system, healthcare institutions, risk-oriented management.

Обзор посвящен истории развития системы менеджмента качества и важности ее применения в практике учреждений здравоохранения.

История развития системы менеджмента качества

Система менеджмента качества (СМК) является составной частью системы управления предприятия, это совокупность организационной структуры, методик, процессов и ресурсов, необходимых для общего руководства качеством. СМК предназначена для постоянного совершенствования деятельности организации, повышения ее конкурентоспособности и определяет эффективность управленческих решений, связанных с планомерным развитием организации.

В начале индустриальной революции отсутствовали единые стандарты производства. Каждое изделие

мастеров было индивидуально, при поломке невозможно было использовать запчасти от другого, так как не соблюдались размеры изделий и иные требования к ним. Дальнейший процесс индустриализации, связанный с началом массового производства, характеризуется делением технологических процессов на элементарные операции (конвейерная сборка) и требованием идентичности выпускаемой продукции на отдельных этапах.

Развитие производства и сферы услуг в процессе индустриальной революции потребовало для поддержания устойчивого спроса на товары и услуги регламентировать их постоянное качество, что в свою очередь вызвало возникновение отделов контроля и стандартизации в рамках предприятия. Следующим шагом было создание системы стандартов области управления качеством в рам-

ках государств, часто несовместимых с национальными системами других государств [2].

В СССР с момента его образования уделялось большое внимание развитию системы качества и стандартизации. Например, Советом народных комиссаров в 1918 году был принят декрет «О введении Международной метрической системы мер и весов» [21], а в 1925 году образован Комитет по стандартизации при Совете труда и обороны (Госстандарт). Также совместным постановлением ЦК и Совета народных комиссаров от 23 ноября 1929 года «Об уголовной ответственности за выпуск недоброкачественной продукции и несоблюдения стандартов» [20] предусматривалась ответственность за нарушение стандартов качества.

В 30-х годах в СССР было принято более 9 тысяч различных отраслевых стандартов. 1940 год ознамено-

вался введением понятия «государственный общесоюзный стандарт» (ГОСТ), разработка и утверждение ГОСТ были переданы Всесоюзному комитету по стандартизации при СНК СССР (ВКС) с одновременным принятием указа Президиума Верховного Совета СССР «Об ответственности за выпуск недоброкачественной или некомплектной продукции и несоблюдение обязательных стандартов предприятиями» п. 2: «За выпуск недоброкачественной или некомплектной продукции и за выпуск продукции с нарушением обязательных стандартов — директоров, главных инженеров и начальников отделов технического контроля промышленных предприятий предавать суду и по приговору суда подвергать тюремному заключению сроком от 5 до 8 лет». [22] После окончания Великой Отечественной войны, несмотря на все тяготы послевоенной действительности, в 1946 году СССР принял участие в Международной организации по стандартизации (ISO).

В борьбе за повышение качества в 1960–1980-х годах были внедрены нормативы в области стандартизации, аттестация промышленной продукции, с 20 апреля 1967 года Государственный знак качества, получаемый предприятиями по результатам госаттестации, а в 1968 правительство ввело комплекс стандартов ГОСТ «Государственная система стандартизации». К 1975 году в СССР было введено около 20 тысяч стандартов, охватывающих различные разновидности промышленной и сельскохозяйственной продукции [1].

В попытке создать общегосударственную комплексную систему управления качеством Госстандарт при поддержке правительства в 1978 году принял «Единую систему государственного управления качеством продукции» (ЕСГУКП). К сожалению, мероприятия ЕСГУКП не использовали системный подход, касались в основном промышленных предприятий, вводились на одной стадии жизненного цикла изделия — стадии производства.

Попыткой дальнейшего развития ЕСГУКП и исправления ее недостатков являлась разработка сразу

нескольких видов комплексных систем управления: БИП (бездефектное изготовление продукции и сдача ее с первого предъявления), КАНАР-СПИ (качество, надежность, ресурс с первых изделий), НОРМ (научная организация труда по увеличению моторесурса), СБТ (система бездефектного труда), КС УКП (комплексная система управления качеством продукции), КС УКР (комплексная система управления качеством работ), КС УКР и ЭП (комплексная система управления качеством работ и эффективностью производства). Они не имели большого распространения, но представляли собой значительный шаг вперед.

«Советский этап истории развития управления качества был логичен в попытке построить четкую вертикаль по отслеживанию качества продукции, вплоть до введения уголовной ответственности к нарушителям законодательства о качестве и стандартизации. При переходе к рыночным условиям исчезли директивные методы управления, появилась конкуренция товаропроизводителей, которые напрямую ощутили требования мирового сообщества к качеству» [19]. В то же время отечественная практика в области СМК оказывала большое взаимное влияние с системой управления качеством европейских государств [2].

В странах Запада развитие шло несколько отлично от СССР благодаря разнообразию форм собственности и структуры организаций. Учеными уделяется большое внимание общей структуре менеджмента и непосредственно звену корпоративного управления. Благодаря трудам Ф. Тейлора, А. Файоля, Г. Эмерсона, Г. Форда, А. Фейгенбаума создается и развивается теория научного менеджмента. Так в 50–60-е годы прошлого века Арманд В. Фейгенбаум формулирует вывод, что обеспечение качества — всеобъемлющий и системный процесс в рамках всего предприятия и вводит понятие «всеобщий контроль качества» (total quality control, TQC) [1].

Потребность в общемировой системе стандартизации привела к тому, что в 1987 году Международная орга-

низация стандартизации (International Standards Organization, ISO), находящаяся в Женеве (Швейцария), приняла серию моделей СМК для обеспечения стандартизации общего пакета требований СМК, известных как ISO 9000 [3, 22]. Принятые с течением времени к исполнению всеми государствами мира, они помогли избавиться от ограничений различных национальных документов СМК. Вот их перечень:

- ISO 9000 — системы менеджмента качества. Руководство по выбору и применению;
- ISO 9001 — системы менеджмента качества. Модель обеспечения качества при проектировании и разработке, производстве, контроле и обслуживании продукции;
- ISO 9002 — системы менеджмента качества. Модель обеспечения качества при производстве и контроле продукции;
- ISO 9003 — системы менеджмента качества. Модель обеспечения качества при заключительном контроле и испытаниях;
- ISO 9004 — руководство по управлению качеством и элементы системы менеджмента качества.

СМК является гибкой и постоянно развивающейся системой, в развитии которой прослеживается стремление добиться максимальной эффективности процессов управления и полного удовлетворения запросов потребителей. С 1987 года одна за другой были приняты пять редакций стандартов серии ISO 9000, учитывающих изменения международного права и бизнеса. С этого момента СМК, как инструмент, имеющий универсальный стандартизированный характер, активно внедряется во все сферы производства и предоставления услуг, в том числе и в здравоохранение.

Основными причинами внедрения СМК в учреждения здравоохранения являются:

- заинтересованность потребителей и других организаций в улучшении качества медицинской помощи (зависимые учреждения здравоохранения, страховые медицинские организации, общественные фонды и т. д.);

- стремление сотрудников учреждения здравоохранения совершенствовать процессы оказания медицинской помощи с целью повышения ее качества, эффективности и повышения удовлетворенности пациентов;
- желание вышестоящих структур иметь в наличии гибкие инструменты контроля и управления учреждениями здравоохранения.

В 2015 году была принята последняя, актуальная по настоящее время, редакция ISO 9001 (в России ГОСТ Р ИСО 9001–2015), в которой особое внимание было уделено:

- применению модели управления рисками;
- выявлению контрольных точек в процессах, способных ухудшить качество продукции и услуг;
- уменьшению количества документации для функционирования СМК;
- повышению значимости лидерства руководства и всего коллектива в функционировании СМК.

ГОСТ вводит понятие «среды организации», где организация рассматривается как совокупность процессов, направленных на удовлетворение запросов потребителей, и ставит их основной целью функционирования.

СМК и учреждения здравоохранения

Учреждения здравоохранения, с точки зрения менеджмента, являются многоуровневыми процессными структурами со сложными механизмами взаимодействия, взаимоотношений сотрудников как друг с другом, так и с пациентами, когда ценой ошибки сотрудника может являться человеческая жизнь. Главным предназначением учреждений здравоохранения является сохранность здоровья населения.

Условно можно разграничить структуру учреждений здравоохранения на два сегмента: профилактику заболеваний и лечение пациента, а также сумму вспомогательных процессов, направленных на обеспечение лечения, — клиничко-лабораторная диагностика, высокотехнологические методы обследования, материальные,



Рисунок 1. Схема функционирования риск-ориентированного менеджмента.

финансовые, кадровые ресурсы и так далее. Учитывая исключительную важность роли человеческого фактора и социальную значимость их деятельности, учреждения здравоохранения в обязательном порядке нуждаются в структурировании взаимоотношений сотрудников, делении зон ответственности каждого и введении контрольных точек исполнения [7].

«Вопросы качества оказания медицинской помощи в Российской Федерации в настоящее время актуальны как никогда, так как в условиях нынешней экономической ситуации они являются не только резервом для оптимизации финансовой системы страны, но и триггером ее дальнейшего развития. Экспертами ВОЗ уже давно установлено, что улучшение качества и увеличение продолжительности жизни населения ведут к ускорению экономического развития государства, росту его валового национального продукта, чего невозможно достичь без эффективной системы оказания качественной медицинской помощи. Во всем мире важная роль отводится повышению уровня ответственности организаций, оказывающих медицинскую помощь, при одновременном снижении бремени административной нагрузки со стороны государства, что позволяет сконцентрироваться на вопросах качества предоставляемых медицинских услуг» [12].

Основные цели внедрения СМК в учреждениях здравоохранения:

- повышение эффективности и качества оказания медицинской помощи населению;
- повышение удовлетворенности пациентов и иных потребителей от качества и объема получаемых профилактики заболеваний и их лечения, а также их уверенности в возможности оказания квалифицированной медицинской помощи учреждением здравоохранения;
- повышение удовлетворенности работников медицинского учреждения от качественного и эффективного труда.

Заявленные цели требуют предотвращения поставок некачественных продукции и услуг, что определяет риск-ориентированность СМК учреждений здравоохранения для выявления точек риска, мониторинга процессов, анализа рисков и принятие решений и действий, направленных на их предотвращение или снижение негативных последствий.

Согласно ГОСТ Р ИСО 9001–2015 приоритетным становится риск-ориентированность менеджмента, что особенно важно в учреждениях здравоохранения, где ошибка может стоить человеческой жизни (рис. 1). Управление рисками позволяет сни-

зять вероятность возникновения недоброкачественных услуг и минимизировать возможные потери от них путем контроля процессов, выявления возможных точек повышенной опасности и выполнения ответных действий, предотвращающих подобные ситуации.

Регламентирующими документами являются ГОСТ Р ИСО 9001–2015 «Системы менеджмента качества. Требования», ГОСТ Р ИСО 15189–2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности», ГОСТ Р 56395–2015 «Лаборатории медицинские. Снижение ошибок посредством менеджмента риска и постоянного улучшения», приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1340н «Об утверждении Положения о ведомственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности», приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения», приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения».

Система менеджмента качества основана на восьми основных принципах, к которым относятся:

1. ориентированность на потребителя;
2. лидерство руководителя;
3. участие всего коллектива учреждения в работе СМК;
4. процессный подход;
5. системный подход;
6. постоянное и непрерывное улучшение;
7. принятие решений, основанное на документированных фактах;
8. работа с поставщиками.

1. Ориентированность на потребителя

В лечебно-диагностическом учреждении при построении системы СМК можно условно выделить две группы потребителей: основную — потребителей предоставляемых медицинских услуг (пациентов) и промежуточную — сотрудников

учреждения. Любой сотрудник является потребителем информации (например, результатов различных диагностических исследований), услуг бухгалтерии, средств связи, отдела материально-технического снабжения и других, а также одновременно одним из основных факторов обеспечения обслуживания пациентов.

При отсутствии учета запросов и потребностей сотрудников в учреждениях здравоохранения обязательно и неизбежно снижается уровень качества всего лечебно-диагностического процесса. Аналогично выглядит ситуация и при игнорировании запросов пациентов. Качество и объем полученных услуг обеих групп потребителей определяют итоговую эффективность учреждения.

2. Лидерство руководителя

В медицине наличие двух групп потребителей требует выделить две разновидности контактов: взаимодействие с коллективом и взаимодействие с пациентами. Взаимодействие руководителя с коллективом определяется умением принимать взвешенные решения, работой на результат, способностью ориентироваться только на документированные факты, формированием внутренней рабочей среды организации и контроль происходящего. Без обратной связи с коллективом невозможно отследить эффективность мер для оптимизации процессов управления [11].

Контакты руководителя с пациентами являются контрольными и позволяют оценить степень удовлетворенности от проведенного обследования и лечения, от обслуживания персоналом учреждения, а также предотвратить негативные последствия от ошибочных действий персонала и диагностики. Пациент и его удовлетворенность проведенными процедурами, обследованием и лечением — главный показатель деятельности учреждения здравоохранения. На практике применяются различные формы взаимодействия, например в виде подробного анкетирования пациентов [6] либо социологического опроса пациентов и сотрудников учреждения [10].

3. Участие всего коллектива учреждения в работе СМК

Участие всего коллектива необходимо для гармоничного функционирования СМК и достигается несколькими путями: а) разработкой обязательных для исполнения стандартных операционных процедур (СОП), описывающих происходящие процессы, взаимодействие сотрудников при их выполнении, точки риска и способы предотвращения возникновения несоответствующей продукции; б) соблюдением отслеживания происходящих процессов, в том числе и с помощью инструментальных методов контроля, и обязательным последующим документированием; в) поощрением сотрудников за предложения, направленные на повышение качества услуги оптимизацию процессов их оказания; г) организацией системы повышения квалификации, проведением семинаров и лекций для коллектива учреждения для ознакомления с инновациями как в области компетентности отдельного сотрудника, так и соседних.

4. Процессный подход

Схема функционирования СМК и принцип процессного подхода графически представлены на рис. 2.

Деятельность любой организации с позиции анализа и управления представляет собой сумму процессов, связывающих как отдельные ее структурные единицы, так и каждого сотрудника. Для построения СМК и управления процессами учреждения здравоохранения в режиме реального времени предпринимается следующее:

- выделяются и детально описываются процессы, определяющие функционирование медицинского учреждения;
- определяются их последовательность и взаимозависимость;
- выделяются и описываются критерии результативности и методы их оценки, обеспечивающие эффективность и результат этих процессов;
- определяются потребные материальные и информационные ресурсы для функционирования и контроля этих процессов;



Рисунок 2. Общие положения и принцип процессного подхода.

- осуществляется мониторинг хода процессов, желательно с помощью инструментальных методов контроля, с последующим документированием и анализом для подтверждения нахождения процессов в управляемых условиях;
- после проведения анализа принимаются решения для повышения результативности текущих процессов, в том числе с возможным изменением показателей целей в области качества как конкретного подразделения, так и всей организации в целом.

5. Системный подход

В ИСО 9001 СМК организации представляют в виде единой системы отдельных динамических процессов, взаимодействующих между собой. Системный подход рассматривается как выявление, понимание и управление процессами жизнедеятельности организации для повышения их прозрачности и управляемости. В качестве примера можно представить собранный из качественных запчастей автомобиль, в котором

без наличия связующей электрики и отработки процессов невозможна его работа.

Для учреждений здравоохранения это означает следующее:

- наличие системы оценки эффективности деятельности учреждения, учитывающей финансовые показатели, удовлетворенность пациентов, эффективность внутренних процессов и удовлетворенность сотрудников учреждения;
- внедрение и оперативное планирование с доведением планов до каждого сотрудника и возможность их корректировки в режиме онлайн;
- необходимость управления и командного взаимодействия с координацией процессов жизненного цикла учреждения, например без диагностики и соответствующего лекарственного обеспечения процесс лечения превращается в профанацию;
- подчиненность задач качества миссии (предназначению, основной цели) и стратегическим целям учреждения (профилактике и лечению заболеваний).

6. Постоянное и непрерывное улучшение

Системный и процессный подход показывает, что для увеличения эффективности учреждения здравоохранения требуется постоянное и непрерывное улучшение СМК. Для этого требуется участие всех сотрудников учреждения, их самооценка и ответственность за результат, мониторинг процессов, аудит и анализ со стороны руководства, постоянный активный контакт с пациентами, оценка их мнений. Сотрудники учреждения постоянно повышают профессиональный уровень.

7. Принятие решений, основанных на документированных фактах

В связи с тем, что основным потребителем услуг учреждения здравоохранения являются пациенты, принятие управленческих решений по функционированию СМК должно опираться на анализе документированных фактов и инструментальных методов исследования. Субъективные погрешности, связанные с человеческим фактором, должны быть сведены до минимума.

8. Работа с поставщиками товаров и услуг

Работа с поставщиками проводится следующими этапами:

- анализ рынка для определения соотношения цены и качества, а также сбора отзывов о поставщиках;
- работа с поставщиком для определения дополнительных условий поставок услуг и товаров: доставка, послепродажное обслуживание техники, гарантийный ремонт, цикличность поставок и другое;
- при получении товара и услуг постоянно отслеживаются возможные нарушения режима поставок, качества поставляемого и соблюдение других договорных обязательств, остатки расходных медицинских изделий и медикаментов на складе.

Внедрение СМК в практику клиничко-диагностических лабораторий дает возможность снижения себестоимости исследований без отрицательного влияния на качество лечебного процесса, повысить скорость выполнения лабораторных услуг и процессов, добиться максимального соответствия результатов лабораторных услуг требованиям пациентов и врачей [15, 16]. Риск-ориентированность позволяет предотвратить получение недостоверных результатов исследований, избежать неверных трактовок результатов. Успешный пример внедрения СМК в практику лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ коллективом под руководством доктора медицинских наук М. А. Годкова: «Внедрение в ОЛД СМК лабораторных исследований позволило обеспечить достоверной информацией врачей клинических подразделений, повысить доверие клиницистов к полученным результатам, обеспечить эффективность лабораторной диагностики — снизить стоимость исследований без отрицательного влияния на качество лечебного процесса [16, 17]».

В области фармации приказами Минздрава России № 646н и 647н регулируется практика обращения лекарственных препаратов (ЛП) на всех

стадиях хранения и транспортировки как в розничных, так и оптовых аптечных организациях любой формы собственности. Уделяется большое внимание минимизации риска проникновения фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных лекарственных препаратов в обращение. Розничным и оптовым аптечным организациям вменяется разработать, утвердить и использовать в повседневной практике СМК как комплекс мер, направленных на минимизацию риска контаминации материалов или лекарственных препаратов при условии соблюдения защиты от воздействия факторов внешней среды. Это предусматривает, например, система «Холодовой цепи» для хранения термолабильных лекарственных препаратов [18], включающая в себя:

- 1) специально обученный персонал, обеспечивающий эксплуатацию холодильного оборудования, правильное хранение и транспортировку вакцин;
- 2) холодильное оборудование, предназначенное для хранения и транспортировки вакцин в оптимальных температурных условиях;
- 3) механизм контроля над соблюдением требуемых температурных условий на всех этапах хранения и транспортировки ЛП.

Требования по соблюдению температурного режима хранения ЛП должны неукоснительно выполняться всеми участниками логистической цепи поставок:

- предприятием-производителем;
- транспортной компанией;
- дистрибьютором;
- аптеками;
- медицинскими организациями.

Использование СМК в аптечной организации позволяет выявить фальсифицированные или недоброкачественные ЛП и предотвратить реализацию их покупателю, выбрать добросовестных поставщиков, избежать ухудшение свойств ЛП при хранении.

Внедрение СМК в практику учреждений здравоохранения категорически поддерживается Федераль-

ной службы по надзору в области здравоохранения (Росздравнадзор) в лице ее руководителя М. А. Мурашко [12, 14]. Разработаны методические рекомендации по оценке внутреннего контроля качества и медицинской деятельности в поликлинике [13] под эгидой Росздравнадзора.

В настоящее время уже накопились данные внедрения системы менеджмента качества в учреждениях здравоохранения различного формата [4, 5, 6], свидетельствующие о ее эффективности и результативности деятельности.

Использование даже отдельных элементов СМК в практике здравоохранения позволяет:

- повысить эффективности и качество оказания медицинской помощи населению;
- увеличить качество и производительность труда персонала учреждения;
- снизить себестоимость проводимого обследования за счет повышения производительности труда;
- добиться удовлетворения потребностей пациентов и иных потребителей в качестве и объеме получаемых профилактики и лечения заболеваний, их уверенности в возможности получения квалифицированной медицинской помощи учреждением здравоохранения.

Заключение

Использование СМК в практике здравоохранения позволяет:

- повысить эффективности и качество оказания медицинской помощи населению;
- увеличить качество и производительность труда персонала учреждения;
- снизить себестоимость проводимого обследования за счет повышения производительности труда;
- добиться удовлетворения потребностей пациентов и иных потребителей в качестве и объеме получаемых профилактики и лечения заболеваний, их уверенности в возможности получения квалифицированной медицинской помощи учреждением здравоохранения.

Список литературы

1. Фейгенбаум А. Контроль качества продукции. Л.— М.: Экономика.— 1986.
2. Ермакова Д. М., Часовских В. П., Воронов М. П. Менеджмент качества: История возникновения и развития. // Научное обозрение. Экономические науки.— 2016.— № 4.— С. 19–26.
3. Полховская Т. В. Стандартизация систем менеджмента: прошлое, настоящее, будущее. // Менеджмент качества.— 2008.— № 1.— С. 29–33.
4. Тайц Б. М. Система управления качеством крупного стационара экстренной помощи как подсистема общегородской системы управления качеством. // Менеджер здравоохранения.— 2008.— № 2.— С. 21–31.
5. Спиридонов А. В., Сабиров Л. Ф., Фролова Э. Б., Амиров Н. Б. Принципы организации и основные показатели деятельности гастроэнтерологической службы многопрофильного стационара: методические рекомендации. // ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Клинический госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Республике Татарстан».— Казань. Изд-во КГМА, 2014.
6. Сабиров Л. Ф., Спиридонов А. В. Анализ функционирования системы менеджмента качества многопрофильного стационара за пятилетний период // Вестник современной клинической медицины.— 2015.— Том 8, № 6.— С. 152–156.
7. Татарников М. А. Социально-психологические методы управления качеством в здравоохранении. // Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи.— 2016.— № 1.— С. 3–18.
8. Татарников М. А. Разработка и внедрение систем менеджмента качества в медицинских организациях. // Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи.— 2017.— № 1.— С. 3–11.
9. Татарников М. А. Управление качеством медицинской помощи. / М. А. Татарников. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
10. Евстигнеев С. В., Васильев В. В. Оценка качества медицинской помощи в стационаре по критерию удовлетворенности пациентов и врачей. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.— 2016. № 19 (240), вып. 35.— С. 72–79.
11. Артамонова Г. В., Крючков Д. В., Данильченко Я. В., Карась Д. В. Оценка удовлетворенности персонала научно-медицинской организации взаимоотношениями с руководителем. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.— 2017.— № 2.— С. 56–74.
12. Мурашко М. А. Качество медицинской помощи: пара меняться. // Вестник Росздравнадзора.— 2017.— № 1.— С. 10–21.
13. Иванов И. В., Шарикадзе Д. Т., Боброва С. В. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (поликлинике). // Вестник Росздравнадзора.— 2017.— № 4.— С. 79–82.
14. Мурашко М. А. Современные подходы к обеспечению качества медицинской помощи. // Вестник Росздравнадзора.— 2015.— № 6.— С. 7–11.
15. Эмануэль А. В., Иванов Г. А., Черничук О. В., Эмануэль В. Л., Эмануэль Ю. В., Светалина Е. Д. Менеджмент рисков как основа системы менеджмента качества медицинской лаборатории. // Ремедиум Приволжье.— 2016.— № 4.— С. 27–31.
16. Годков М. А., Зенина Л. П. Единая национальная идеология обеспечения качества лабораторных исследований как основа создания системы менеджмента качества России. // Клиническая лабораторная диагностика.— 2012.— № 12.— С. 47–49.
17. Зенина Л. П., Годков М. А. Опыт внедрения системы менеджмента качества в отделе лабораторной диагностики ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы (лекция). // Клиническая лабораторная диагностика.— 2013.— № 8.— С. 29–36.
18. Воронов А. В., Кухаренко А. В., Балдин С. Ю., Андреева И. Н., Казанцева М. М. Выработка требований к логистике термостабильных лекарственных препаратов на 4 уровне «холодовой цепи». // Фундаментальные исследования.— 2015.— № 2-1.— С. 63–67.
19. Юсупов М. Р. История становления системы менеджмента качества в России. // Вестник Южно-Уральского государственного университета.— 2014.— Том 2, № 1.— С. 16–22.
20. Собрание законов СССР.— 1930.— № 2.— С. 9.
21. Известия ВЦИК.— 1918.— 14 сентября.— № 199.
22. Ведомости ВС СССР.— 1940.— № 23.

Для цитирования. Свищев А. В., Годков М. А., Боровкова Н. В., Миронов А. С., Пономарев И. Н., Андреев Ю. В. История развития системы менеджмента качества и ее применение в практике учреждений здравоохранения // Медицинский алфавит. Серия «Обозрение».— 2019.— Т. 4.— 35 (410).— С. 9–15.



Российские и зарубежные эксперты обсудили диагностику и лечение гиперурикемии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

В Москве в рамках XIV Национального конгресса терапевтов состоялся симпозиум «Гиперурикемия — эволюция значимости в популяции больных с сердечно-сосудистым риском». На симпозиуме выступили ведущие российские и зарубежные специалисты по артериальной гипертензии, которые представили актуальный взгляд на диагностику и лечение пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

На сегодняшний день, по данным ВОЗ, артериальная гипертензия является одной из наиболее частых причин преждевременной смертности в мире. Установлено, что в ряде случаев на развитие болезни влияет повышенный уровень мочевой кислоты, а гиперурикемия как фактор риска внесена в Европейские (2018 года) и Российские (2019 года) рекомендации по Артериальной гипертензии. Более того, увеличение целевого уровня Мочевой Кислоты (МК) повышает риск развития других микрососудистых и макрососудистых заболеваний: метаболического синдрома, ИБС, диабета, нарушения мозгового кровообращения, хронической болезни почек.

Кишиштоф Наркевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гипертонии и диабетологии, Медицинский университет Гданьска, Польша, экс-президент Европейского общества по АГ, представил важнейшие результаты исследований и Европейских рекомендаций, которые показывают связь между повышенным уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистыми исходами. Кроме того, профессор Наркевич осветил Европейский

Консенсус по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском.

Также в симпозиуме приняла участие **Юлия Валерьевна Жернакова**, доктор медицинских наук, ученый секретарь Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова, профессор кафедры кардиологии факультета последипломного образования РНИМУ имени Н. И. Пирогова. «Российский Консенсус по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким риском ССЗ во многом совпадает с европейским. Кардиологи рекомендуют измерять уровень МК всем пациентам с АГ, даже впервые выявленной. Подробные результаты исследования и алгоритм лечения будут опубликованы в декабре 2019 года в журнале «Системные гипертензии». Мы надеемся, что это станет важным этапом в истории антигиперурикемической терапии», — отметила В. Ю. Жернакова.

Для поддержания целевого уровня мочевой кислоты рекомендуется применять препараты, угнетающие продукцию мочевой кислоты (ингибиторы ксантиноксидазы).



Практические подходы к лабораторной оценке риска рецидивирующих тромбозов при антифосфолипидном синдроме

О. Ю. Ткаченко, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории НМЦ молекулярной медицины Минздрава России

С. В. Лапин, к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России

А. В. Мазинг, к.м.н., в.н.с. лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России

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

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Practical approaches to laboratory assessment of risk of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome

O. Yu. Tkachenko, S. V. Lapin, A. V. Mazing, V. L. Emanuel

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Антифосфолипидные антитела (АФА) представляют собой группу антител, которые взаимодействуют с фосфолипидами (ФЛ), фосфолипидно-белковыми комплексами и фосфолипид-связывающими белками. Важной характеристикой АФА является то, что они, в особенности $\beta 2$ ГП1-зависимые АФА, являются патогенными аутоантителами и ассоциированы с развитием тромбозов и привычного невынашивания беременности. Выявление АФА в качестве диагностического показателя включено в критерии антифосфолипидного синдрома (АФС) и системной красной волчанки (СКВ) SLICC 2012. Также АФА обнаруживаются у пациентов с другими аутоиммунными, инфекционными, онкологическими заболеваниями, у 10–12% пожилых и 1–5% здоровых молодых людей, но при этом не приводят к развитию тромбозов и невынашиванию беременности. В настоящее время в большинстве клинических лабораторий для измерения АФА используют иммуноферментные (ИФА) тест-системы, которые имеют ряд серьезных недостатков. Преимуществом мультиплексного лайн-дота для детекции АФА являются улучшение параметров сорбции антигенов, мультиплексный подход. Таким образом, новые методики могут служить инструментом для детекции АФА и способствовать улучшению качества диагностики аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, иммуноферментный анализ, мультиплексный лайн-дот, обзор.

Summary

Antiphospholipid antibodies (aPLs) are a heterogeneous group of autoantibodies that interact with phospholipids (PL), phospholipid-protein complexes and phospholipid-binding proteins. aPLs are pathogenic and associated with the development of thrombosis and pregnancy pathology. The detection of aPLs as a diagnostic indicator is included in the criteria for antiphospholipid syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE) SLICC 2012. Also, aPLs is found in patients with other autoimmune, infectious diseases and cancer, in 10–12% of elderly and 1–5% healthy young people, but do not lead to the development of thrombosis and/or miscarriage. Simultaneous detection of aPLs with different tests indicate bad prognosis and a higher risk of clinical manifestation of APS. Triple positivity for classical markers of disease is found in patients with oncoming thrombosis. Another concept is the Global APS Score (GAPSS) that also takes into account the aPL profile as well as conventional cardiovascular risk factor and also some autoantibodies found in systemic disease. Currently, enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA) are most widely used test for detection of aPLs. The advantage of new methods for detecting aPLs is to improve the parameters of sorption of antigens, automation, multiplex approach. Thus, new techniques can serve as a tool for the detection of aPLs and contribute to improving the quality of diagnosis of autoimmune diseases.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid antibodies syndrome, line immunoassay, ELISA, review.

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) является аутоиммунным заболеванием, которое резко увеличивает риск развития артериального (венозного) тромбозов и (или) патологии беременности и характеризуется наличием антифосфолипидных антител (АФА) [1]. В 1999 году международные эксперты разработали клинические и лабораторные критерии для диагностики АФС, которые стали известны как критерии Сап-

поро [2]. Впоследствии эти критерии были пересмотрены в 2006 году в Сиднее [3]. Клинические критерии включают объективно подтвержденный венозный, артериальный или тромбоз мелких сосудов или патологию беременности, ассоциированную с плацентарной недостаточностью, включая невынашивание беременности или преждевременные роды. Лабораторные критерии требуют, чтобы положительный лабораторный

тест на антифосфолипидные антитела (АФА) был обнаружен в двух или более случаях с интервалом не менее 12 недель. В критерии включены антикардиолипиновые антитела (аКЛ) класса IgG или IgM в средних или высоких титрах, антитела против $\beta 2$ -гликопротеина I ($\beta 2$ -ГП1) классов IgG или IgM и волчаночный антикоагулянт (ВАК) [3].

Помимо классических АФА, были изучены другие многочислен-

ные АФА, такие как антитела против фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, аннексина V, которые могут определяться у пациентов с клиническими проявлениями АФС как вместе с аКЛ, $\alpha\beta$ 2-ГП1, ВАК, так и изолированно. Их изолированная детекция лежит в основе выявления пациентов с так называемым серонегативным АФС, то есть рецидивирующими тромбозами и невынашиванием беременности с отрицательными аКЛ, $\alpha\beta$ 2ГП1, ВАК. Их вклад в лабораторную диагностику для оценки риска клинических проявлений АФС на данный момент уточняется.

АФС сопровождается высоким риском повторных тромбозов, которые могут быть эффективно предотвращены посредством своевременного назначения профилактической антикоагулянтной терапии. Таким образом, одной из важных задач тактики лечения АФС является идентификация пациентов с высоким риском рецидивирующих клинических проявлений АФС. Среди классических АФА ВАК наиболее значимо ассоциирован с тромбозами и акушерскими осложнениями. Титр АФА (аКЛ и анти- β 2ГП1) также рассматривается в рамках оценки риска развития тромбозов и привычных невынашиваний беременности. Согласно международным рекомендациям, АФА представленные классом IgG в среднем и высоком титре считаются более важным фактором риска для клинических проявлений АФС по сравнению с низким титром и IgM изотипом. При определении риска развития тромбоза большое значение придают спектру выявляемых АФА. В нескольких исследованиях была продемонстрирована тесная связь между профилем выявляемых АФА (ВАК, аКЛ, $\alpha\beta$ 2ГП1) и клиническими проявлениями АФС. Так, Pengo и др. к 2010 году обнаружили, что при анализе спектра АФА одновременное выявление нескольких аутоантител позволяет определить риск развития тромбоэмболического события или выкидыша [4, 5]. В рекомендациях Европейской лиги против ревматических заболеваний (EULAR) по лечению АФС 2019 года выявление ВАК

(в двух или более случаях в течение 12 недель), двойная (любая комбинация ВАК, антитела к аКЛ или анти-бета-2-гликопротеин I антитела) или тройная (все три подтипа) АФА-позитивности, наличие постоянно высоких титров АФА классифицируются как спектр АФА высокого риска [6].

Совсем недавно были предложены шкала антифосфолипидных антител (aPL-S) и глобальная шкала АФС (GAPSS) [7, 8]. Авторы aPL-s предлагают комплексно оценивать профиль АФА. В GAPSS оцениваются клинические проявления, традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и профиль АФА.

Таким образом, в диагностике АФС намечается общая тенденция, в которой важно не только установить диагноз АФС, но и выделить группы пациентов с высоким риском тромбозов, обусловленных антифосфолипидными антителами. Оценка риска осложнения особенно актуальна в акушерской практике, где нет возможности длительно наблюдать беременную с высокой вероятностью акушерской патологии для подтверждения диагноза АФС. Исследование традиционных АФА с помощью новых методов, определение уровней позитивности антител, оценка спектра редких АФА, присутствующих в сыворотке пациента, с помощью мультиплексных технологий, анализ сопутствующих факторов риска тромбозов представляют собой практические подходы в оценке рисков рецидивирующих тромбозов и акушерской патологии при АФС.

Классические и новые антифосфолипидные антитела

Антифосфолипидные антитела (АФА) представляют собой семейство антител, которые взаимодействуют с фосфолипидами (ФЛ), фосфолипидно-белковыми комплексами и фосфолипид-связывающими или кофакторными белками [9, 10]. Патогенетически значимые АФА реагируют со скрытым эпитопом белков кофакторов, то есть связывание аутоантител и белка является конформационно-зависимым [11, 12]. Естественный антикоагулянт и иммунорегулирующий

белок β 2-гликопротеин-1 (β 2ГП1) является наиболее подробно изученным кофактором АФА, который при взаимодействии с фосфолипидами изменяет конформацию и экспонирует неопэпитоп в домене 1. Особые иммуногенные структуры домена 1 становятся мишенями патогенных АФА в отличие от низкопатогенных АФА, которые могут реагировать с другими структурными доменами молекулы [13, 14]. К основным протромбогенным механизмам относится взаимодействие АФА с плазменным звеном гемостаза, а также системой антикоагулянтов, однако также показано воздействие аутоантител на тромбоциты и эндотелиоциты [15–19]. Описано множество моделей действия аутоантител *in vitro* и *in vivo* как связанных с нарушениями в системе коагуляции, так и опосредованных воздействием на иммунные, стромальные, эндотелиальные, плацентарные клетки, которые приводят к широкому спектру патогенных реакций. Отмечается способность АФА реагировать с фосфолипид-связывающими белками на мембранах разных типов клеток, что приводит в конечном итоге к их активации [20]. При АФА-ассоциированном невынашивании беременности АФА взаимодействуют с человеческим трофобластом, что ведет к апоптозу, ингибированию пролиферации, формирования синцития, снижению выработки хорионического гонадотропина, нарушению секреции факторов роста и нарушению естественных инвазивных свойств [21–23].

Реже выявляются антитела к другим плазменным белкам, способным менять конформацию при взаимодействии с фосфолипидным бислоем, в том числе протромбину и аннексину V [23–24]. Отдельно выделяют антитела к отрицательно заряженным и нейтральным фосфолипидам, в том числе аКЛ, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину и ряд других (рис. 1) [14, 26]. Была оценена диагностическая и прогностическая роль некоторых аутоантител, нацеленных на другие отрицательно заряженные фосфолипиды [26, 27]. В частности, антитела

Таблица 1

Шкала aPL-S — оценки риска развития клинических проявлений АФС

Тест	Баллы
АЧТВ-тест смешения	5
Подтверждающий тест, соотношение > 1,3	2
Подтверждающий тест, соотношение > 1,1	1
Каолиновое время свертывания	8
Тест с разведенным ядом гадюки Рассела (ВАК)	4
Подтверждающий тест, соотношение > 1,3	2
Подтверждающий тест, соотношение > 1,1	1
aКЛ IgG, высокие титры	20
aКЛ IgG, низкие титры	4
aКЛ IgM	2
aβ2ГП1 IgG, высокие титры	20
aβ2ГП1 IgG, низкие титры	6
aβ2ГП1 IgM	1
Антитела к Ps/Pt IgG, высокие титры	20
Антитела к Ps/Pt IgG, низкие титры	13
Антитела к Ps/Pt IgM	8



Рисунок 1. Мультиплексный лайн-дот для детекции антифосфолипидных антител.

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время, aβ2ГП1 — антитела к β2-гликопротеину 1, aКЛ — антитела к кардиолипину, aPS-PT — антитела к комплексу «фосфатидилсерин — протромбин», ВАК — волчаночный антикоагулянт.

к трем анионным фосфолипидам, таким как фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и фосфатидная кислота часто выявляются при АФС. Хотя выявление данных антител

не улучшает диагностику АФС по сравнению с классическими лабораторными критериями, однако спектр аутоантител может быть информативен при оценке риска

рецидива невынашивания беременности [28–30]. *In vitro* было показано, что антитела, направленные против ФС, ингибируют развитие и инвазию трофобласта. Кроме того, аФС может замедлять образование синцитиотрофобластов и снижать синтез ХГЧ [31].

Антитела, направленные против фосфатидилэтаноламина (аФЭ), выявлялись у пациентов с клиническими проявлениями АФС изолированно, и по этой причине они заслуживают особого внимания [32–34]. Данные антитела могут связываться с высокомолекулярным кининогеном, что приводит к образованию тримолекулярного комплекса с кининогеном, который усиливает индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов. Так антитела к фосфатидилэтаноламину значительно чаще встречается у женщин с необъяснимой ранней потерей плода, более того, в нескольких исследованиях сообщалось об их взаимосвязи с необъяснимыми венозными тромбозами [34].

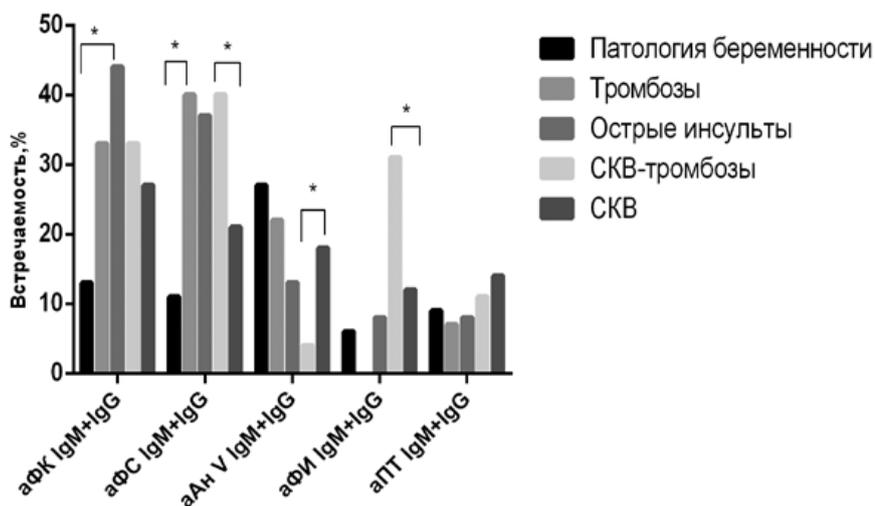


Рисунок 2. Встречаемость новых антифосфолипидных антител в группах пациентов с патологией беременности, тромбозами глубоких вен, инсультами, системной красной волчанкой с тромбозами, системной красной волчанкой без тромбозов в анамнезе.

Примечание: аФК — антитела к фосфатидной кислоте, аФС — антитела к фосфатидилсерину, аАнV — антитела к аннексину, аФИ — антитела к фосфатидилинозитолу, аПТ — антитела к протромбину, аФГ — антитела к фосфатидилглицеролу, аФХ — антитела к фосфатидилхолину.

Шкалы для оценки риска при антифосфолипидном синдроме

В попытке количественно оценить вероятность развития тромбозов Ootomo и др. в 2012 году разработали диагностический комплекс тестов АФА (aPL-s), включающий пять коагуляционных тестов для детекции ВАК и шесть ИФА-тестов (aКл класса IgG/IgM, aβ2ГП1 класса IgG/IgM, фосфатидилсерин-зависимые антитела к протромбину класса IgG/IgM) [7]. В данном исследовании АФА профиль каждого пациента был индексирован, определен в формате антифосфолипидной шкалы (aPL-S) и ретроспективно проанализирован относительно риска тромботических событий у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (табл. 1). Индекс aPL-S значимо коррелировал с риском тромботических событий, и в группе наиболее высокого риска состояли пациенты с индексом aPL-s > 30.

Для количественной оценки риска тромбоза и патологии беременности Sciascia и др. в 2013 году была разработана шкала GAPSS, представляющая собой глобальную оценку АФС [8]. Для этого был проведен анализ нескольких комбинаций независимых факторов риска тромбоза, определения профиля АФА, уточнения сердечно-сосудистых факторов риска, а также спектра других аутоантител (табл. 2). Концепция GAPSS позволяет рассматривать АФА не только как диагностический биомаркер для АФС и СКВ, но и как предиктор развития тромбозов и патологии беременности. Индекс GAPSS рассчитывается для каждого пациента путем сложения баллов, соответствующих факторам риска. Более высокий индекс отмечается у пациентов с тромбозами, тромбозами и патологией беременности, с рецидивирующими тромбозами. Индекс GAPSS > 11 продемонстрировал самую высокую чувствительность и специфичность.

Новые методы выявления антифосфолипидных антител

В большинстве клинических лабораторий для измерения АФА используют ИФА-тест-системы. В по-

Фактор	Баллы
aКл IgG/IgM	5
aβ2ГП1 IgG/IgM	4
ВАК	4
aPS-Pt антитела	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1

Примечание: aβ2ГП1 — антитела к β2-гликопротеину 1, aКл — антитела к кардиолипину, aPS-PT — антитела к комплексу «фосфатидилсерин — протромбин», ВАК — волчаночный антикоагулянт.

следние годы были опубликованы рекомендации по измерению АФА с использованием количественного ИФА. Они содержат информацию о типе анализируемой пробы, особенностях тестов, расчету референтного интервала и интерпретации результатов, но некоторые вопросы их практического использования остаются без ответа. Очевидно, что сбор, хранение и обработка проб для ИФА менее критичны по сравнению с коагуляционными тестами. Однако, сохраняются высокая вариация результатов aКЛ и aβ2ГП1 при межлабораторных сличениях, несмотря на попытки стандартизации тестирования. Различия в результатах теста возникают из-за методологических проблем при выполнении анализов, особенностей калибровки и отсутствия консенсуса в интерпретации как положительных, так и отрицательных результатов. В нашем недавнем исследовании мы проанализировали сходимость двух ИФА-тест-систем зарубежного производства для измерения aβ2ГП1 [36]. Мы исследовали пациентов с ранним (до 50 лет) острым некардиоэмболическим инсультом, лиц с рецидивирующими тромбозами глубоких вен нижних конечностей, а также пациенток с привычным невынашиванием беременности (всего n = 127). Сходимость двух тест-систем ИФА для определения aβ2ГП1 составила 70 %, для aКЛ IgG — 88 %, для aКЛ IgM — 70 %. При сопоставлении количественных результатов ИФА-тест-систем разных производителей для детекции АФА значения каппа (коэффициента

Коэна) составили: 0,045 для aβ2ГП1, 0,061 — для aКЛ IgM, 0,068 — для aКЛ Ig G. Таким образом, сходимость количественных результатов тест-систем разных производителей, популярных в лабораториях России, оказалась крайне низкой. Так как высокая вариабельность и низкая специфичность приводят к спорной клинической значимости АФА, целесообразно оценить преимущества новых методов детекции антител, способных преодолеть эти недостатки.

В течение последних нескольких лет были разработаны новые твердофазные методы иммунохимического выявления АФА. Данные методы характеризуются новыми подходами к сорбции антигена, обеспечивая большую плотность антигена на твердофазном носителе. Связывание молекул β2ГП1 на твердой фазе имеет решающее значение, поскольку определяет конформационное изменение белка, необходимое для связывания аутоантител. Мультиплексный лайн-дот (МЛД), а также хемилюминисцентный анализ (ХА) характеризуются единовременным выявлением нескольких АФА. Автоматизированный ХА является альтернативой методу ИФА, но имеет ряд существенных преимуществ [13, 37, 38]. Измеряемые антитела, присутствующие в образце, связываются с твердой фазой, представленной магнитными частицами, покрытыми антигеном. При добавлении реагентов, которые вызывают хемилюминисцентную реакцию, испускаемый свет измеряется оптической системой прибора.

Этот сигнал прямо пропорционален концентрации антител АФА в образце. Особенностью МЛД является использование гидрофобной мембраны из поливинилидендифторида (PVDF), которая обладает уникальными свойствами [39]. В отличие от твердой фазы ИФА-метода, обычно обладающей слабым отрицательным зарядом, пористая структура мембраны обладает высоким сродством к гидрофобной части фосфолипидов, что приводит к более плотному распределению фосфолипидов на поверхности мембраны, которая взаимодействует с кофакторами и специфическими аутоантителами. Это позволяет приблизить реакцию *in vitro* к физиологическим условиям связывания аутоантител и антигена, которые происходят *in vivo*.

Использование мультиплексного лайн-дота для оценки риска тромбозов

В нашем недавнем исследовании мы проанализировали диагностическую ценность МЛД при постановке серологического диагноза АФС. Для измерения АФА мы использовали ИФА-тест-системы для детекции аКЛ и аβ2ГП1, мультиплексный лайн-дот для детекции аКЛ, аβ2ГП1, антител к аннексину V (аАн V), протромбину (аПТ), фосфатидной кислоте (аФК), фосфатидилинозитолу (аФИ), фосфатидсерину (аФС), фосфатидилхолину (аФХ), фосфатидилсерину (аФС), фосфатидилинозитолу (аФИ), фосфатидилэтаноламину (аФЭ) (рис. 1). Так как преимуществом метода МЛД является одновременная детекция спектра АФА, мы также оценили его использование для оценки риска клинических проявлений АФС [39, 40]. Для оценки роли МЛД в диагностике первичного АФС мы исследовали три группы пациентов: 44 пациента с некардиоэмболическими ишемическими инсультами, 19 пациентов с рецидивирующими тромбозами глубоких вен нижних конечностей, 45 пациентов с двумя и более выкидышами. В качестве группы с вторичным АФС мы проанализировали 100 пациентов

с системной красной волчанкой (СКВ). В качестве группы сравнения использовались сыворотки крови 50 здоровых доноров. Мы провели сравнительный анализ встречаемости аβ2GP и аКЛ между методом МЛД и ИФА-тест-системами двух разных производителей, именуемых в дальнейшем ПР1 и ПР2 [36].

Большинство АФА при использовании ИФА-тест-систем и метода МЛД в группах с первичным АФС были обнаружены в низком титре. При оценке встречаемости АФА мы не выявили преимуществ метода МЛД по сравнению с ИФА. Но при анализе частоты средних и высоких титров новый метод показал достоверно более высокую чувствительность для детекции главных маркеров АФС — аКЛ. Это позволяет избавиться от значительного числа низкоположительных неспецифических реакций АФА, которые могут быть обусловлены транзиторными непатогенными антителами. Значимость выявления АФА в средних и высоких титрах и более выраженная связь с клиническими проявлениями была описана рядом авторов и включена в международные критерии АФС [41].

Так как одним из преимуществ МЛД является возможность обнаружения 10 видов АФА, была оценена частота выявления как аβ2ГП1, аКЛ, так и других АФА — аФК, аФХ, аФЭ, аФГ, аФИ, аФС, аАн V и аПТ (рис. 2). В общей когорте пациентов чаще всего обнаруживались аβ2GP1, аФС, аКЛ, аАн V, аФК. В группе пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей среди АФА чаще детектировались антитела к ФК (40%), к ФС (33%), к Анн V (22,1%), аПТ (7,4%). У пациентов с острыми инсультами были обнаружены антитела к ФК (46,2%), к ФС (37,2%), к Анн V (13,3%), к ФИ (8,9%), к ПТ (8,9%), к ФГ (6,7%). У пациенток с акушерской патологией встречались антитела к Анн V (26%), к ФХ (15,9%), к ФГ (13,6%), к ФК (13,5%), к ПТ (9,4%), к ФИ (6,8%), к ФЭ (4,5%). У пациентов с тромботическими проявлениями (тромбозы глубоких вен нижних конечностей и острые инсульты)

значительно чаще детектировались аФК IgG и IgM ($p = 0,0093$) и аФС IgG и IgM ($p = 0,0044$). Мы использовали новый метод МЛД для выявления АФА в группе пациентов с акушерской патологией и проанализировали спектр АФА антител. Для этого мы разделили пациенток с первичным АФС на группы с тройной позитивностью АФА [(ВАК(+), аКЛ(+), аβ2ГП1(+)), с двойной позитивностью АФА [ВАК(+), аКЛ(-), аβ2ГП1(+)] и монопозитивностью АФА [(ВАК(+), аКЛ(-), аβ2ГП1(-) / ВАК(-), аКЛ(+), аβ2ГП1(-) / ВАК(-), аКЛ(-), аβ2ГП1(+)]. Метод МЛД выявил больше пациентов с тройной позитивностью АФА, тем самым позволяя более эффективно оценить риск развития патологии беременности и выделить группу наибольшего риска осложнений.

В когорте пациентов с СКВ ($n = 100$) мы также исследовали распространенность АФА, измерив как ВАК, аКЛ IgG и IgM, аβ2ГП1 IgG и IgM, так и другие АФА — аФХ, аФЭ, аФГ, аФЭ, аФС, аФК, аАн V и аПТ классов IgG и IgM с помощью МЛД. Для этого мы разделили пациентов с СКВ на две группы: 55 пациентов с СКВ и тромбозами в анамнезе (СКВ-тромбозы) и 45 пациентов без тромбозов в анамнезе (СКВ без тромбозов). У пациентов с СКВ и тромбозами в анамнезе ($n = 45$) чаще выявлялись аКЛ IgG (38%; $p = 0,0266$) и аβ2ГП1 IgG (47%; $p = 0,0018$), определяемые с помощью ИФА, и аКЛ IgG (38%; $p = 0,0402$) и аβ2ГП1 IgG (38%; $p = 0,0127$), измеренные с помощью МЛД, по сравнению с пациентами с СКВ без тромбозов (12/9% аКЛ IgG, 16/9% аβ2ГП1 IgG методами ИФА / МЛД), а также ВАК (56% / 31%; $p = 0,0074$).

Недавно было высказано предположение, что МЛД может быть полезным инструментом для того, чтобы отличить пациентов с АФС от бессимптомных носителей [42]. Реактивность аКЛ и аβГП1 IgG/IgM, оцененная с помощью МЛД, была значительно выше у пациентов с АФС, в то время как связывание иммуноглобулинов класса IgG с КЛ и β2ГП1 было значительно ниже

у носителей АФА. Это можно объяснить, тем что ФЛ на новой подложке имитируют их естественную конформацию, необходимую для связывания белковых кофакторов.

Мы проанализировали встречаемость аКЛ, а β 2ГП1 в группах СКВ-тромбозы и СКВ без тромбозов в анамнезе, учитывая только высокие уровни антител, выявленные с помощью ИФА-тест-систем (> 40 Ед/мл), а также только высокоположительные результаты МЛД (> 60 ЕД ОП). В группе СКВ без тромбозов чувствительность обоих методов к различным титрам АФА не показала существенных различий. Но в группе СКВ-тромбозы МЛД показал ту же чувствительность, что и ИФА для аКЛ IgG и IgM, но оказался в три раза более чувствительным при обнаружении а β 2ГП1 классов IgM и IgG.

В нашем исследовании мы оценили и другие АФА, обнаруженные методом МЛД в группах СКВ-тромбозы и СКВ без тромбозов в анамнезе. Нами было обнаружено, что аФС и аФИ класса IgG в 3,6 раза чаще встречались у пациентов с тромбозами в анамнезе, и, таким образом, эти антитела могут быть использованы в качестве маркеров риска развития тромбозов у пациентов с СКВ. В группах СКВ-тромбозы и СКВ без тромбозов мы также оценили АФА. Мы проанализировали обнаружение 1–3 и более 4 различных АФА IgM и IgG отдельно с помощью МЛД. В группе СКВ более 4 маркеров IgM и особенно IgG выявлялись значительно чаще у пациентов с СКВ и тромбозами в анамнезе по сравнению с СКВ без клинических проявлений АФС.

Таким образом, метод мультиплексного лайн-блоттинга показывает более высокую чувствительность при детекции средних и высоких титров АФА, а также позволяет выявить пациентов с множественной серологической позитивностью (табл. 3). Наши данные указывают на то, что МЛД для выявления АФА является эффективной мультипараметрической тест-системой для одновременного полуколичественного обнаружения спектра аутоантител

Преимущества мультиплексного лайн-дота для детекции антифосфолипидных антител

- Выявление максимально широкого спектра антифосфолипидных антител одновременно
- Преимущественная детекция высокого уровня антифосфолипидных аутоантител
- Оценка риска тромбозов и невынашивания беременности при антифосфолипидном синдроме
- Оценка риска тромбозов при системной красной волчанке

в одном образце. Уникальные свойства этого метода позволяют рассматривать его как важный инструмент для оценки риска развития клинических проявлений АФС.

Заключение

Можно сделать вывод, что лабораторная диагностика АФС все еще находится в процессе развития. Стандартизация ИФА-тест-систем для детекции аКЛ и а β 2ГП1 в диагностике АФС остаются спорным вопросом. В нашем обзоре мы оценили возможности новых методологических подходов для выявления антифосфолипидных антител. Преимуществами новых методов детекции АФА являются улучшение параметров сорбции антигенов, автоматизация, мультиплексный подход. Использование новых методов позволяет выявлять патогенетически-значимые АФА. Новые технологии могут представлять собой полезные инструменты для диагностики иммунологических нарушений, способствуя повышению эффективности и точности диагностики аутоиммунных заболеваний.

Список литературы

1. Hughes G. R. V. Hughes Syndrome (the antiphospholipid syndrome) / Hughes G. R. V. // *Autoimmunity Reviews* — 2008. — V. 7 — N3 — P. 262–266.
2. Wilson W. A. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop / Wilson W. A., Gharavi A. E., Koike T., Lockshin M. D., Branch D. W., Piette J.-C., Brey R., Derksen R., Harris E. N., Hughes G. R. V., Triplett D. A., Khamashta M. A. // *Arthritis & Rheumatism* — 1999. — V. 42 — N7 — P. 1309–1311.
3. Miyakis S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W., Brey R. L., Cervera R., Derkesen R. H. W. M., Groot P. G. De, Koike T., Meroni P. L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyianopoulos P. G., Krilis S. A. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2006. — V. 4 — N2 — P. 295–306.
4. Pengo V. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome / Pengo V., Biasiolo A., Pegoraro C., Cucchini U., Noventa F., Iliceto S. // *Thrombosis and Haemostasis* — 2005. — V. 93 — N06 — P. 1147–1152.
5. Pengo V. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome / Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., Gresele P., Barcellona D., Erba N., Testa S., Marongiu F., Bison E., Denas G., Banzato A., Padayattil Jose S., Iliceto S. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* — 2010. — V. 8 — N2 — P. 237–242.
6. Tektonidou M. G. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults / Tektonidou M. G., Andreoli L., Limper M., Amoura Z., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N., Cuadrado M. J., Dörner T., Ferrer-Oliveras R., Hambly K., Khamashta M. A., King J., Marchiori F., Meroni P. L., Mosca M., Pengo V., Raio L., Ruiz-Irastorza G., Shoenfeld Y., Stojanovich L., Svenungsson E., Wahl D., Tincani A., Ward M. M. // *Annals of the Rheumatic Diseases* — 2019. — C. *annrheumdis-2019-215213*.
7. Otomo K. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events / Otomo K., Atsumi T., Amengual O., Fujieda Y., Kato M., Oku K., Horita T., Yasuda S., Koike T. // *Arthritis and Rheumatism* — 2012. — V. 64 — N2 — P. 504–512.
8. Sciascia S. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. / Sciascia S., Sanna G., Murru V., Roccatello D., Khamashta M. A., Bertolaccini M. L. // *Rheumatology (Oxford, England)* — 2013. — V. 52 — N8 — P. 1397–403.
9. Meroni P. L. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: An additional example of the mosaic of autoimmunity / Meroni P. L. // *Journal of Autoimmunity* — 2008. — V. 30 — N1–2 — P. 99–103.
10. Meroni P.-L. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome (APS). / Meroni P.-L., Chighizola C. // *La Revue de medecine interne* — 2012. — T. 33 Suppl 2 — P. A2–4.
11. Laaf B. de Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta2-glycoprotein I only after a conformational change / Laaf B. de // *Blood* — 2006. — V. 107 — N5 — P. 1916–1924.
12. Ağar Ç. β 2-Glycoprotein I can exist in 2 conformations: Implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome / Ağar Ç., Os G. M. A., Van, Mörgelin M., Sprenger R. R., Marquart J. A., Urbanus R. T., Derksen R. H. W. M., Meijers J. C. M., Groot P. G. De // *Blood* — 2010. — V. 116 — N8 — P. 1336–1343.

13. Misasi R. "New" Antigenic Targets and Methodological Approaches for Refining Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome / Misasi R., Capozzi A., Longo A., Recalchi S., Lococo E., Alessandri C., Conti F., Valesini G., Sorice M. // *Journal of Immunology Research* — 2015. — V. 2015 — P. 1–13.
14. Mahler M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: A promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome / Mahler M., Norman G. L., Meroni P. L., Khamashta M. // *Autoimmunity Reviews* — 2012. — V. 12 — N2 — P. 313–317.
15. Cugno M. Patients with antiphospholipid syndrome display endothelial perturbation. / Cugno M., Borghi M. O., Lonati L. M., Ghiadoni L., Gerosa M., Grossi C., Angelis V. De, Magnaghi G., Tincani A., Mari D., Riboldi P., Meroni P. L. // *Journal of Autoimmunity* — 2010. — V. 34 — N2 — P. 105–110.
16. Boles J. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. / Boles J., Mackman N. // *Lupus* — 2010. — V. 19 — N4 — P. 370–8.
17. Agostinis C. A non-complement-fixing antibody to 2 glycoprotein 1 as a novel therapy for antiphospholipid syndrome / Agostinis C., Durigutto P., Sblattero D., Borghi M. O., Grossi C., Guida F., Bulla R., Macor P., Pregolato F., Meroni P. L., Tedesco F. // *Blood* — 2014. — V. 123 — N22 — P. 3478–3487.
18. Pennings M. T. T. Interaction of β 2-glycoprotein I with members of the low density lipoprotein receptor family / Pennings M. T. T., Lummel M. Van, Derksen R. H. W. M., Urbanus R. T., Romijn R. A., Lenting P. J., Groot P. G. De // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* — 2006. — V. 4 — N8 — P. 1680–1690.
19. Meroni P. L. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies / Meroni P. L., Borghi M. O., Raschi E., Tedesco F. // *Nature Reviews Rheumatology* — 2011. — V. 7 — N6 — P. 330–339.
20. Simone N. Di Antiphospholipid Antibodies Affect Human Endometrial Angiogenesis / Simone N. Di, Nicuolo F. Di, D'ippolito S., Castellani R., Tersigni C., Caruso A., Meroni P., Marana R. // *Biology of Reproduction* — 2010. — V. 83 — N2 — P. 212–219.
21. Rand J. H. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: Role in pregnancy losses and thrombosis // *Lupus*. — 2010. — V. 19. — N4. — P. 460–469.
22. Viall C. A. Antiphospholipid antibodies internalised by human syncytiotrophoblast cause aberrant cell death and the release of necrotic trophoblast debris / Viall C. A., Chen Q., Liu B., Hickey A., Snowise S., Salmon J. E., Stone P. R., Chamley L. W. // *Journal of Autoimmunity* — 2013. — V. 47 — P. 45–57.
23. Bertolaccini M. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010 / Bertolaccini M., Amengual O., Atsumi T., Binder W., Laaf B. de, Forastiero R., Kuffeh W., Lambert M., Matsubayashi H., Murthy V., Petri M., Rand J., Sanmarco M., Tebo A., Pierangeli S. // *Lupus* — 2011. — V. 20 — N2 — P. 191–205.
24. Sater M. S. Anti-annexin V IgM and IgG autoantibodies and the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage / Sater M. S., Finan R. R., Mustafa F. E., Al-Khateeb G. M., Al-mawi W. Y. // *Journal of Reproductive Immunology* — 2011. — V. 89 — N1 — P. 78–83.
25. Sciascia S. New Tests to Detect Antiphospholipid Antibodies: Anti-prothrombin (aPT) and Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin (aPS/PT) Antibodies / Sciascia S., Khamashta M. A., Bertolaccini M. L. // *Current Rheumatology Reports* — 2014. — V. 16 — N5 — P. 415.
26. Favalaro E. J. Antiphospholipid antibody testing for the antiphospholipid syndrome: a comprehensive practical review including a synopsis of challenges and recent guidelines / Favalaro E. J., Wong R. C. W. // *Pathology* — 2014. — V. 46 — N6 — P. 481–495.
27. Erkan D. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends / Erkan D., Aguiar C. L., Andrade D., Cohen H., Cuadrado M. J., Danowski A., Levy R. A., Ortel T. L., Rahman A., Salmon J. E., Tektonidou M. G., Willis R., Lockshin M. D. // *Autoimmunity Reviews* — 2014. — V. 13 — N6 — P. 685–696.
28. Branch D. W. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome / Branch D. W., Silver R., Pierangeli S., Leeuwen I. Van, Harris E. N. // *Obstetrics and Gynecology* — 1997.
29. Bertolaccini M. L. Multiple antiphospholipid tests do not increase the diagnostic yield in antiphospholipid syndrome / Bertolaccini M. L., Roch B., Amengual O., Atsumi T., Khamashta M. A., Hughes G. R. V. // *British Journal of Rheumatology* — 1998.
30. Fialová L. Prevalence of various antiphospholipid antibodies in pregnant women / Fialová L., Mikulíková L., Matouš-Malbohan I., Benešová O., Zwinger A. // *Physiological Research* — 2000.
31. Katsuragawa H. Monoclonal Antibody against Phosphatidylserine Inhibits *In Vitro* Human Trophoblastic Hormone Production and Invasion / Katsuragawa H., Kanzaki H., Inoue T., Hirano T., Mori T., Rote N. S. // *Biology of Reproduction* — 1997. — V. 56 — N1 — P. 50–58.
32. Gris J. C. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nimes Obstetricians and Haematologists Study — NOHA. / Gris J. C., Quéré I., Sanmarco M., Boutiere B., Mercier E., Amirat J., Hubert A. M., Ripart-Neveu S., Hoffet R., Tailland M. L., Rousseau O., Monpeyrroux F., Dauzat M., Sampol J., Daures J. P., Berlan J., Marès P. // *Thrombosis and haemostasis* — 2000. — V. 84 — N2 — P. 228–36.
33. Sugi T. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss* / Sugi T., Matsubayashi H., Inomo A., Dan L., Makino T. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* — 2004. — V. 30 — N4 — P. 326–332.
34. Sanmarco M. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis / Sanmarco M., Gayet S., Alessi M.-C., Audrain M., Maistre E. de, Gris J.-C., Groot P. de, Hachulla E., Harlé J.-R., Sié P., Boffa M.-C. // *Thrombosis and Haemostasis* — 2007. — V. 97 — N06 — P. 949–954.
35. Sanmarco M. ELISA for antiphosphatidylethanolamine antibody detection: High impact of assay buffer on results / Sanmarco M. // *Journal of Immunological Methods* — 2010. — V. 358 — V. 1–2 — P. 9–16.
36. Ткаченко О. Ю. Сравнительный анализ иммунологических методов детекции антифосфолипидных антител / Ткаченко О. Ю., Лапин С. В., М. М. А. В. Л. Н., Шмонин А. А., Соловьева Л. Н., Бондарева Е. А., Сельков С. А., Чепанов С. В., Тотолян А. А., Анализ С., Методов И. — 2017. — Т. 62 — № 1 — С. 40–44.
37. Capozzi A. Detection of antiphospholipid antibodies by automated chemiluminescence assay / Capozzi A., Lococo E., Grasso M., Longo A., Garofalo T., Misasi R., Sorice M. // *Journal of Immunological Methods* — 2012. — V. 379 — V. 1–2 — P. 48–52.
38. Noubouossie D. An automated chemiluminescence immunoassay may detect mostly relevant IgG anticardiolipin antibodies according to revised Sydney criteria. / Noubouossie D., Valsamis J., Corazza F., Rozen L., Debaugnies F., Demulder A. // *Acta clinica Belgica* — 2012.
39. Egerer K. Single-step autoantibody profiling in antiphospholipid syndrome using a multi-line dot assay / Egerer K., Roggenbuck D., Büttner T., Lehmann B., Kohn A., Landenberg P. von, Hiemann R., Feist E., Burmester G.-R., Dörner T. // *Arthritis Research & Therapy* — 2011. — V. 13 — N4 — P. R118.
40. Nalli C. Anti-phospholipid IgG antibodies detected by line immunoassay differentiate patients with anti-phospholipid syndrome and other autoimmune diseases / Nalli C., Somma V., Andreoli L., Büttner T., Schierack P., Mahler M., Roggenbuck D., Tincani A. // *Autoimmunity Highlights* — 2018. — V. 9 — N1 — P. 6.
41. Ткаченко О. Ю., Лапин С. В., Шмонин А. А., Соловьева Л. Н., Бондарева Е. А., Сельков С. А., Чепанов С. В. Т. А. А. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациентов с тромбозами и привычным невынашиванием беременности / Ткаченко О. Ю., Лапин С. В., Шмонин А. А., Соловьева Л. Н., Бондарева Е. А., Сельков С. А., Чепанов С. В. Т. А. А., Дирк П. // *Medical Immunology (Russia)* — 2018. — Т. 20 — № 5 — С. 753–762.
42. Roggenbuck D. Differentiation between APS patients and antiphospholipid antibody-positive carriers-impossible or matter of technique? / Roggenbuck D., Schierack P., Mahler M., P. Marcor, M. O. Borghi, Meroni P. L. // *Clinical and Experimental Rheumatology* — 2016.

Для цитирования. Ткаченко О. Ю., Лапин С. В., Мазинг А. В., Эмануэль В. Л. Практические подходы к лабораторной оценке риска рецидивирующих тромбозов при антифосфолипидном синдроме // *Медицинский алфавит*. Серия «Обзорение». — 2019. — Т. 4. — 35 (410). — С. 16–22.



Алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва

А. И. Николаев, к.х.н.¹, И. Н. Антонова, д.м.н.², О. С. Донская, к.м.н.², Л. Г. Владимирова, к.х.н.²

¹ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

LC-spectra analysis algorithm for non-invasive diagnostics by oropharyngeal washout samples

A. I. Nikolaev, I. N. Antonova, O. S. Donskaya, L. G. Vladimirova

Research Institute for Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningrad Region, Kuzmolovsky, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg; Russia

Резюме

Цель исследования. Предложить альтернативный алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва. **Материалы и методы.** В исследование были включены 23 пациента с желчекаменной болезнью, 22 с мочекаменной болезнью, 22 с слюнокаменной болезнью, 4 с обильными зубными отложениями и 13 лиц контрольной группы. **Материал для исследования:** сыворотка крови и ротоглоточный смыв. **Исследования проводили методом лазерной корреляционной спектроскопии на спектрометре лазерном корреляционном компьютеризированном ЛКС-03-«ИНТОКС».** **Результаты.** При исследовании систем с несимметричными анизотропными наночастицами следует приводить светорассеяние не к площади частицы, а к ее линейным размерам — показатели светорассеяния каждого канала, спектра делятся на радиус частиц, соответствующий этому каналу, и в дальнейшем весь вновь полученный спектр приводится к 1. Для сокращения размерности данных был осуществлен анализ всего массива ЛК-спектров СК и РГС методом главных компонент (ГК) с варимаксным вращением (ВВ). В обоих видах спектра первые 12 ГК объясняли более 96% дисперсии, оставшиеся 4% были приняты за шумовую компоненту. На основе выделения наибольших значений величин факторных нагрузок ГК был составлен алгоритм преобразования первичных 32-канальных спектров ЛКС в 12-диапазонные путем расчета суммарных показателей светорассеяния в каждом диапазоне и нормировки их относительно суммарного показателя светорассеяния по всем 12 фиксированному диапазонам, принимаемого за 1 (100%). С помощью нескольких последовательных этапов ЛДА с пошаговым включением переменных в применении к спектрам ЛКС СК и РГС пациентов с биоминералопатиями можно провести эффективную дискриминацию заболеваний как от здоровых лиц, так и между собой. **Заключение.** Разработанный алгоритм обработки ЛК-спектров СК и РГС, включающий нормирование спектров по количеству светорассеивающих частиц, редукцию размерности спектра с 32 до 12 и последовательную классификацию заболеваний методами линейного дискриминантного анализа. Выработанные правила классификации позволяют проводить диагностику заболевания по вновь полученным образцам сыворотки крови и (или) РГС. Поскольку ЛДА сыворотки крови и РГС дает сходные результаты классификации по признаку «заболевание», для целей диагностики можно обойтись только анализом РГС без забора образцов крови, однако ЛДА совокупности данных по сыворотке крови и РГС позволяет повысить мощность классификации по признаку «заболевание» по сравнению с анализом этих же данных по отдельности.

Ключевые слова: лазерная корреляционная спектроскопия, алгоритм анализа ЛК-спектров, диагностика.

Summary

The purpose of the study was to offer an alternative algorithm for analysis of LC-spectra for non-invasive diagnosis of oropharyngeal samples flushing. Materials and methods. The study included 23 patients with gallstone disease, 22 patients with urolithiasis, 22 patients with salivary stone disease, 4 patients with abundant dental sediments and 13 persons in the control group. **Materials for research were serum and oropharyngeal washout. Research conducted by laser correlation spectroscopy in laser spectroscopy correlation computerized LCS-03-“INTOX”.** **The results.** In the study of systems with unbalanced anisotropic nanoparticles should be no stray light to the square of the particle and its linear size indicators each channel light scattering, spectrum is divided into the radius of the particles corresponding to this channel and in future all newly obtained spectrum is converted to 1. To reduce the dimensionality of the data analysis was carried out of the whole array of spectra of SC and LC-CSG principal component method (CC) with varimax rotation (et). In both types of spectrum first 12 GK explained more than 96% of the variance, the remaining 4% were accepted as the noise component. Top values on the basis of values of factor loadings CC has compiled a algorithm to convert primary 32-channel spectra LKS in 12-band by calculating light scattering totals in each range and their normalization relative to the total on all of the flare 12 fixed ranges, received for the 1 (100%) with the help of several successive stages of the LST with step by step inclusion of variables applied to spectra LKS SC and CSG patients with biomineralopathy can be fairly effective discrimination against diseases as from healthy individuals, and among themselves. **Conclusion.** The algorithm processing LC-spectra of SC and CSG, including rationing by the number of particles of light scattering spectra, the reducer dimension range from 32 to 12 and consistent classification of diseases by methods of linear discriminant analysis. Developed classification rules allow to diagnose diseases on the newly obtained samples of blood serum and/or CSG. Since the LST and GCF serum gives similar results to the classification based on 'Disease', for diagnostic purposes you can do only the CSG analysis without blood sampling, however, the LST for the serum and the CSG allows you to increase the power classification on the basis of 'Disease' compared to the analysis of these same data separately.

Key words: laser correlation spectroscopy, LC-spectra analysis algorithm, diagnostics.

Актуальность исследования

В настоящее время для диагностических целей в медицинских исследованиях все чаще используют неинвазивные методики. В силу

фрактальности структуры систем организма и когерентности ответа на заболевание или внешнее воздействие, диагностику в принципе можно проводить практически по любой си-

стеме организма исходя из совокупности откликов, полученных с помощью ансамбля различных физико-химических, биохимических или каких-либо других количественных методов.

В частности, в ряде случаев исследования крови могут быть заменены исследованиями ротовой жидкости [1, 2, 3 и др.].

Лазерная корреляционная спектроскопия (ЛКС) — метод изучения нативных биологических жидкостей по их спектральным характеристикам. Суть метода заключается в определении интенсивности спектра флуктуаций при квазиупругом рассеянии света исследуемой жидкостью. Программа обработки данных позволяет визуализировать в виде гистограммы процентный вклад в рассеяние света отдельных фракций биологической жидкости с гидродинамическим радиусом в диапазоне от 1 до 104 нм. Метод ЛКС предполагает использование нативных биопроб и используется в клинической практике для диагностики и оценки тяжести заболеваний [4, 5, 6, 7].

В современной медицине пути совершенствования способов диагностики предполагают не только внедрение новых методов исследования, появляющихся в результате развития новых инструментальных методов, но и совершенствование методов обработки данных. В данной работе мы рассматриваем альтернативный алгоритм анализа ЛК-спектров сыворотки крови и ротоглоточного смыва пациентов на основе методов многомерной математической статистики, предложенный А. И. Николаевым и примененный ранее к наборам интегральных характеристик биообъектов (спектральных, биохимических, гематологических и других показателей) [8].

Цель исследования: предложить альтернативный алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва.

Материал и методы исследования

Методом ЛКС проведено изучение сыворотки крови (СК) и ротоглоточного смыва (РГС) у 23 пациентов с желчекаменной болезнью (ЖКБ), 22 пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), 22 пациентов с слюнокаменной болезнью (СКБ), 4 пациентов с обильными зубными отложениями

(ЗО) и у 13 лиц контрольной группы, не имеющих соматических заболеваний.

При проведении измерений использовали спектрометр лазерный корреляционный компьютеризированный ЛКС-03-«ИНТОКС», разработанный Санкт-Петербургским институтом ядерной физики РАН совместно с ООО «Интокс» (г. Санкт-Петербург), предназначенный для определения размеров наночастиц вплоть до 1 нм в биологических жидкостях.

Для получения СК пробы с кровью центрифугировали при 2000 об./мин. 10 минут. РГС получали ополаскиванием полости рта 10 мл физиологического раствора в течение 20 с с последующим центрифугированием при 3000 об./мин. 10 минут [2]. Полученный материал замораживали для хранения в герметично закрытых пробирках. Для измерения спектров ЛКС образцы СК и РГС размораживали в термостате при +37 °С в течение 30 минут. Пробы сыворотки крови разводили в 20 раз стерильным физиологическим раствором и центрифугировали при 6000 об./мин., а пробы РГС — при 5000 об./мин. в течение 15 минут. Для измерения отбирали 200 мкл разведенного образца из верхней части пробирки и переносили в кювету спектрометра [2]. Полученные гистограммы ЛКС разделили на пять дискретных зон: «здоров» 1–13; ЖКБ 14–36; МКБ 37–58; СКБ 59–80; ЗО 81–84 нм.

В работе применялись методы многомерной математической статистики. Проводилась процедура линейного дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных, использовалась программа Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Спектры динамического светорассеяния СК и РГС пациентов был сведены в один массив данных, включающий три блока: идентификаторы спектра; 32-канальные ЛК-спектры СК; 32-канальные ЛК-спектры РГС.

При определении методом ЛКС количественного состава смесей изотропных сферических частиц, если частицы не имеют сфериче-

ской формы, их коэффициенты поступательной диффузии в различных направлениях будут разными, и, как следствие, произойдет расщепление спектра ЛКС на несколько пиков. В связи с этим при исследовании систем с несимметричными анизотропными наночастицами следует приводить светорассеяние не к площади частицы, а к ее линейным размерам. Показатели светорассеяния каждого канала, спектра делятся на радиус частиц, соответствующий этому каналу, и в дальнейшем весь вновь полученный спектр приводится к 1. Результатом расчета является функция распределения светорассеивающих частиц по размерам.

Для сокращения размерности данных был осуществлен анализ всего массива ЛК-спектров СК и РГС методом главных компонент (ГК) с варимаксным вращением (ВВ). В обоих видах спектра первые 12 ГК объясняли более 96 % дисперсии, а оставшиеся 4 % общей дисперсии можно принять за шумовую компоненту. Следовательно, первичные 32-канальные ЛК-спектры СК и РГС могут быть практически без потери информации заменены аналогичными спектрами, состоящими из 12 ГК. Каждая ГК представляет собой линейную комбинацию базисных векторов в исходной системе показателей первичных ЛК-спектров. Коэффициентами этого линейного разложения являются факторные нагрузки, которые показывают, какой вклад каждая из исходных переменных дает в ту или иную ГК. На основе выделения наибольших значений величин факторных нагрузок ГК был составлен алгоритм преобразования первичных 32-канальных спектров ЛКС в 12-диапазонные путем расчета суммарных показателей светорассеяния в каждом диапазоне и нормировки их относительно суммарного показателя светорассеяния по всем 12 фиксированным диапазонам, принимаемого за 1 (100 %).

Каждый из 12 фиксированных диапазонов (табл. 1) довольно полно описывает ЛК-спектр и содержит информацию о среднем показателе светорассеяния и среднегеометрическом гидродинамическом размере частиц

в соответствующих им частотных каналах. Они сохраняют информацию первичных 32-канальных спектров ЛКС, резко сокращая размерность спектра. В связи с этим массивы данных с модифицированными первичными ЛК-спектрами СК и РГС были опять преобразованы в массив данных с 12-диапазонными спектрами СК ($s1 \div s12$) и РГС ($rgs1 \div rgs12$).

Для анализа заболеваний по спектрам ЛКС к полученному массиву данных применялась процедура линейного дискриминантного анализа (ЛДА) с пошаговым включением переменных. Как групповая переменная выступала категория «заболевание», а как независимые переменные — 12-диапазонные показатели ЛК-спектра СК и РГС, которые можно было рассматривать по отдельности (по 12 диапазонов) или как объединенные (24 диапазона), Процедура «обучения» массива данных произвольно разбивалась на две части: одна использовалась в качестве «обучающих» для выработки правил классификации заболевания, а вторая — в качестве контрольной для проверки полученных правил (табл. 2).

В процессе ЛДА совокупности спектров ЛКС с пошаговым включением переменных определяются дискриминантные функции. Режим пошагового включения переменных позволяет обойтись минимумом вовлеченных в анализ переменных. Дискриминантные функции являются общими для всей совокупности данных, вовлеченных в ЛДА, но значения корней каждой из дискриминантных функций, относящиеся к конкретному больному, являются строго специфичными для каждой из изучаемых на данном наборе групп. Значения величин корней дискриминантных функций определяют, к какой из групп отнести конкретный объект. Корни дискриминантных функций рассчитывают путем матричного умножения вектора параметров ЛК-спектра на матрицу коэффициентов дискриминантных функций и представляют собой их линейные комбинации, поэтому к корням применимы матричные операции сложения и вычитания, позволяющие проводить классификацию

Таблица 1
Характеристики 12 фиксированных диапазонов спектров ЛКС СК и РГС [2]

Диапазон	Частотные каналы	Размеры частиц сыворотки крови R, нм	Частотные каналы	Размеры частиц РГС R, нм
I	1–3	1,2–2,1	1–2	1,2–1,6
II	4–5	2,8–3,8	3–5	2,1–3,8
III	6–7	5,1–6,9	6–8	5,1–9,3
IV	8–10	9,3–17	9–10	12,5–17,0
V	11–12	23–31	11	23
VI	13–15	41–75	12	31
VII	16–17	100–136	13–14	41–56
VIII	18	180	15–17	75–136
IX	19–20	245–330	18	180
X	21–23	450–810	19–22	245–600
XI	24–27	1100–2700	23–24	800–1100
XII	28–32	> 3600	25–32	> 1500

Таблица 2
Пример разбиения данных на обучающие и контрольные

Группа	Номера случаев в массиве данных		
	Все	Обучающие	Контрольные
Доноры	1–13	1–8	9–13
ЖКБ	14–36	14–26	27–36
МКБ	37–58	37–48	49–58
СКБ	59–80	59–70	71–80
ЗО	81–84	81–84	81–84

Таблица 3
Коэффициенты дискриминантных функций для здоровых и больных ЖКБ, МКБ и СКБ

Показатель ЛКС	Стандартизованные			Нестандартизованные		
	Df1	Df2	Df3	Df1	Df2	Df3
s4	-0,694	0,091	0,149	-4,767	0,626	1,026
s9	-1,471	0,133	-0,352	-163,430	14,760	-39,120
rgs4	-0,735	0,248	0,648	-4,371	1,478	3,856
s3	0,777	-0,601	0,248	10,258	-7,933	3,276
s1	1,033	0,506	0,205	8,048	3,941	1,593
s6	0,535	1,131	0,609	10,529	22,278	11,997
s11	0,166	0,583	0,529	525,869	1851,639	1679,652
s7	-0,352	-0,105	-0,537	-17,406	-5,197	-26,560
s10	-0,735	-0,380	-0,892	-444,370	-229,830	-539,172
rgs10	0,500	0,573	0,963	18,729	21,494	36,124
rgs6	0,542	-0,442	1,144	18,873	-15,403	39,841
rgs12	-0,237	0,469	-0,286	-12,103	23,913	-14,567
Constant	-	-	-	-1,365	-1,675	-2,652
Eigenval	8,729	1,499	0,227	8,729	1,499	0,227
Cum. Prop	0,835	0,978	1,000	0,835	0,978	1,000

по взаимному положению различных групп. В качестве примера в табл. 3 приведены стандартизованные и не стандартизованные коэффициенты дискриминантных функций, полученных в результате ЛДА с пошаговым включением совокупности показателей ЛК-спектров СК и РГС по 24 диапазонам больных. Четыре случая

с обильными зубными отложениями были исключены из анализа, так как столь малое число наблюдений недостаточно для полноценного ЛДА. Видно, что дискриминантная функция Df1 описывает 5/6 дисперсии данных, а первые две функции вместе Df1 и Df2 описывают дисперсию данных практически полностью (табл. 3).

Таблица 4
Средние значения корней дискриминантных функций Df1–Df3, определенных по объединенным спектрам ЛКС СК и РГС пациентов

Группы	Root Df1	Root Df 2	Root Df 3
Здоровые	-6,007	-0,133	0,124
МКБ	0,745	-0,093	-0,744
ЖКБ	1,344	1,588	0,283
СКБ	1,803	-1,539	0,354

Таблица 5
Матрица классификации по группам здоровых людей и пациентов с биоминералопатиями

Группы	Процент	МКБ	ЖКБ	СКБ	Здоровые
МКБ	54,5	12	4	6	0
ЖКБ	56,5	7	13	3	0
СКБ	72,7	3	3	16	0
Здоровые	84,6	0	1	1	11
Всего	65,0	22	21	26	11

Таблица 6
Коэффициенты дискриминантных функций при заболевании ЖКБ, МКБ и СКБ

Показатель ЛКС	Стандартизованные		Нестандартизованные	
	Df1	Df2	Df1	Df2
s3	-0,242	0,119	-3,303	1,624
rgs5	0,674	1,435	35,513	75,559
rgs6	-1,015	-0,397	-59,851	-23,424
s4	-0,515	-0,408	-6,036	-4,781
rgs2	-0,401	0,376	-3,599	3,375
rgs12	0,089	0,723	8,500	68,707
s8	-0,311	0,544	-58,378	101,903
s5	0,563	-0,176	9,886	-3,083
Constant	-	-	2,411	-0,931
Eigenval	1,400	0,766	1,400	0,766
Cum. Prop	0,650	1,000	0,650	1,000

Таблица 7
Средние значения величин корней дискриминантных функций для трех групп пациентов

Заболевание	Root Df1	Root Df 2
МКБ	0,613	1,123
ЖКБ	0,935	-0,906
СКБ	-1,626	-0,141

Таблица 8
Матрица классификации по трем группам пациентов

Заболевание	Процент	МКБ	ЖКБ	СКБ
МКБ	45,5	10	7	5
ЖКБ	78,3	4	18	1
СКБ	90,9	1	1	20
Всего	71,6	15	26	26

Таблица 9
Матрица классификации по двум группам пациентов

Заболевание	Процент	МКБ	ЖКБ	Среднее значение Df1
МКБ	72,7	16	6	0,729
ЖКБ	82,6	4	19	-0,697
Всего	77,8	20	25	-

С помощью полученных дискриминантных функций, построенных по показателям объединенных спектров ЛКС образцов СК и РГС, можно с достаточно высокой вероятностью (до 85 %) отделить здоровых людей от больных (табл. 4, 5).

Это позволяет перейти к стадии анализа показателей ЛКС только тех пациентов, для которых не установлено состояние «здоров». Выполнив процедуру дискриминантного анализа еще раз, исключая при этом параметры здоровых людей, можно дифференцировать показатели по конкретным заболеваниям (для самоконтроля совокупность данных снова разбили пополам на две выборки — обучающую и проверочную).

В табл. 6 показаны стандартизованные и нестандартизованные коэффициенты дискриминантных функций, полученных в результате ЛДА с пошаговым включением совокупности показателей ЛК-спектров плазмы крови и РГС по 24 диапазонам только больных с ЖКБ, МКБ и СКБ.

Видно, что первая дискриминантная функции описывает 2/3 дисперсии данных, а для полного описания данных достаточно двух функций. Средние значения корней дискриминантных функций Df1–Df2, определенных по объединенным спектрам ЛКС сыворотки крови и РГС, приведены в табл. 7.

По спектрам ЛКС заболевание СКБ будет определяться правильно в более чем 90,9 % случаев. При этом МКБ и ЖКБ различаются недостаточно (табл. 8).

Дальнейший анализ методом ЛДА позволяет несколько повысить мощность дискриминации и для этих заболеваний (табл. 9) с использованием только одной дискриминантной функции.

Таким образом, с помощью нескольких последовательных этапов ЛДА с пошаговым включением переменных в применении к спектрам ЛКС СК и РГС пациентов с биоминералопатиями можно провести эффективную дискриминацию заболеваний как от здоровых лиц, так и между собой.

Следует особо отметить, что СК и РГС дают сходные результаты

Матрица классификации по группам заболеваний при различных объектах анализа

Анализ только по ЛК-спектрам РГС						
	Процент	МКБ	ЖКБ	Донор	СКБ	ЗО
МКБ	40,9	9	5	0	7	1
ЖКБ	47,8	4	11	1	7	0
Здоровые	84,6	1	0	11	1	0
СКБ	77,3	4	1	0	17	0
ЗО	25,0	1	1	0	1	1
Всего	58,3	19	18	12	33	2
Анализ только по ЛК-спектрам сыворотки крови						
	Процент	МКБ	ЖКБ	Донор	СКБ	ЗО
МКБ	54,5	12	8	0	2	0
ЖКБ	34,8	10	8	0	5	0
Здоровые	92,3	0	0	12	1	0
СКБ	86,4	3	0	0	19	0
ЗО	0,0	0	1	1	2	0
Всего	60,7	25	17	13	29	0
Анализ по совокупности ЛК-спектров сыворотки крови и РГС						
	Процент	МКБ	ЖКБ	Донор	СКБ	ЗО
МКБ	54,5	12	5	0	5	0
ЖКБ	52,2	8	12	0	3	0
Здоровые	100,0	0	0	13	0	0
СКБ	86,4	1	2	0	19	0
ЗО	50,0	0	1	0	1	2
Всего	69,0	21	20	13	28	2

классификации по признаку «заболевание», в связи с этим в ряде случаев для целей диагностики возможно обойтись неинвазивным методом исследования РГС. Однако совместная обработка методами ЛДА данных ЛК-спектров СК и РГС, взятых одновременно от одного пациента, может повысить мощность дискриминации заболеваний. В качестве примера в табл. 10 представлены результаты ЛДА одной и той же совокупности данных, примененных к ЛК-спектрам РГС и к ЛК-спектрам СК, а также к их совокупности.

Заключение

Предложен алгоритм обработки ЛК-спектров СК и РГС, включающий нормирование спектров по количеству светорассеивающих частиц, редукцию размерности спектра с 32 до 12 и последовательную классификацию заболеваний методами линейного дискриминантного анализа. Выработанные правила классификации позволяют проводить диагностику заболевания по вновь полученным образцам сыворотки крови и (или) РГС. Поскольку ЛДА сыворотки крови и РГС дает сходные результаты классификации по признаку «заболевание», для целей диагностики можно обойтись только анализом РГС без забора образцов крови, однако ЛДА совокупности данных по сыворотке крови и РГС позволяет повысить мощность классификации по признаку «заболевание» по сравнению с анализом этих же данных по отдельности.

Список литературы

1. Антонова И. Н., Косова Е. В., Останина О. Н. Связь показателей местной неспецифической и иммунной защиты с pH ротовой жидкости у молодых пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Пародонтология*. 2015; 20 (4): 45–48. [Antonova I. N., Kosova E. V., Ostanina O. N. Link local indicators and nonspecific immune defense with oral fluid pH in young patients with inflammatory periodontal disease. *Parodontologiya*. 2015; 20 (4): 45–48.]
2. Донская О. С. Прогностическое значение особенностей ротовой жидкости стоматологических пациентов с биоминералопатиями. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. [Donskaya O. S. Predictive value of characteristics of oral fluid dental patients with biomineralopatiyam. Dis. ... kand. med. nauk. SPb.; 2017.]
3. Maciejczyk M., Szulimowska J., Skutnik A., Tarant-Janusz K., Wasilewska A., Wisniewska N., Zalewska A. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress in Children with Chronic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (8), 209: 1–19. doi.org/10.3390/jcm7080209.
4. Лисовая Н. А., Носкин Л. А., Папаян А. В., Эмануэль В. Л., Хоровская Л. А., Комаров Г. Д. Использование лазерной корреляционной спектроскопии в качестве экспертной системы оценки эффективности проводимой терапии при заболеваниях почек у детей. *Нефрология и диализ*. 2001; 3 (1): 40–45. [Lisovaya N. A., Noskin L. A., Papayan A. V., Ehmauehl' V. L., Horovskaya L. A., Komarov G. D. The use of laser correlation spectroscopy as an expert system of evaluating the effectiveness of the therapy for patients with kidney diseases in children. *Nefrologiya i dializ*. 2001; 3 (1): 40–45.]
5. Макаров Р. В., Спиридонова Е. А., Пасько В. Г., Крганов М. Ю., Алчинова И. Б., Рабаев Г. Р. Эффективность метода лазерной корреляционной спектроскопии в диагностике тяжести течения острого панкреатита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (9): 540. doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-9. [Makarov R. V., Spiridonova E. A., Pas'ko V. G., Karganov M. YU., Alchinova I. B., Rabaev G. R. The effectiveness of the method of laser correlation spectroscopy in the diagnosis of the severity of the current acute pancreatitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61 (9): 540. doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-9.]
6. Уткина М. Ф., Румянцев С. А., Архипова Е. Н., Трухина О. К., Алчинова И. Б. Результаты применения метода лазерной корреляционной спектроскопии при динамическом наблюдении детей и подростков с железодефицитной анемией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 57 (2): 60–64. [Utina M. F., Rumyantsev S. A., Arhipova E. N., Truhina O. K., Alchinova I. B. The results of applying the method of laser correlation spectroscopy in dynamic monitoring of children and adolescents with iron-deficiency anemia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 57 (2): 60–64.]
7. Karganov M., Skalny A., Alchinova I., Khlebnikova N., Grabeklis A., Lakarova E., Eisazadeh S. Combined use of laser correlate on spectroscopy and ICP-AES, ICP-MS determination of macro- and trace elements in human bio-substrates for intoxication risk assessment. *Trace elements and electrolytes*. 2011; 28 (2): 124–127. doi.org/10.5414/TEP28124.
8. Николаев А. И., Туржова Е. Б., Радиллов А. С. Оценка безопасных уровней воздействия ксенобиотиков методом лазерной корреляционной спектроскопии. *Методические рекомендации № 29-04 ФМБА, М., 2003.* [Nikolaev A. I., Turzhova E. B., Radilov A. S. Score safe levels of exposure to Xenobiotics by laser correlation spectroscopy. *Metodicheskie rekomendacii N 29-04 FMBA, M., 2003.*]

Для цитирования. Николаев А. И., Антонова И. Н., Донская О. С., Владимиров А. Г. Алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва // Медицинский алфавит. Серия «Обозрение». — 2019. — Т. 4. — С. 23–27.

Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза

А. В. Пизов, к.б.н., доцент¹
Н. А. Пизов, аспирант кафедры²
О. А. Скачкова, аспирант кафедры²
Н. В. Пизова, д.м.н., проф. кафедры²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского», г. Ярославль

²Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis

A. V. Pizov, N. A. Pizov, O. A. Skachkova, N. V. Pizova

Yaroslavl State Pedagogical University n.a. K. D. Ushinsky, Yaroslavl State Medical University; Yaroslavl, Russia

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания в России лидируют в структуре общей смертности населения. Атеросклероз считается прогрессирующим воспалительным системным заболеванием. Подробно описана роль эндотелия в развитии атеросклеротического процесса. Показаны основные функции эндотелиоцитов в норме и при различных патологических состояниях. Представлены основные маркеры эндотелиальной дисфункции. Выделены локальные и системные факторы риска атеросклероза. Представлены данные о развитии атеросклеротического процесса во времени, факторах риска. Приведены собственные данные о частоте встречаемости атеросклеротических изменений в магистральных сосудах головы у лиц молодого возраста (до 45 лет) по результатам ультразвукового дуплексного сканирования при профессиональных осмотрах. Описаны основные направления коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: атеросклероз, эндотелиальная функция и дисфункция, биомаркеры.

Summary

Cardiovascular diseases in Russia are leading in the structure of total mortality. Atherosclerosis is considered a progressive inflammatory systemic disease. The role of endothelium in the development of the atherosclerotic process is described in detail. The main functions of endotheliocytes are normal and in various pathological conditions. The main markers of endothelial dysfunction are presented. Data on the development of the atherosclerotic process in time, risk factors are presented. Local and systemic risk factors for atherosclerosis are highlighted. Own data on the frequency of occurrence of atherosclerotic changes in the main vessels of the head in young people (up to 45 years) based on the results of ultrasonic duplex scanning during professional examinations are presented. The main directions of correction of endothelial dysfunction are described.

Key words: atherosclerosis, endothelial function and dysfunction, biomarkers.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в России лидируют в структуре общей смертности населения (56,7%) в основном за счет потерь в трудоспособном возрасте [1]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности среди населения разных стран [2]. Атеросклероз считается прогрессирующим воспалительным системным заболеванием, поражающим главным образом стенку крупных и средних артерий, таких как аорта, сонная артерия и коронарные артерии [3, 4], особенно в области бифуркации [5]. Хотя клинически значимые поражения становятся очевидными у взрослых людей среднего возраста, было продемонстрировано, что отложение жировых полосок начинается в раннем детстве [6]. Ишемическая

болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%) занимают ведущее место, морфологической основой которых является атеросклероз [7]. Частота ОНМК среди лиц молодого возраста высока (18–32% всех лиц с ОНМК) и сопоставима в разных странах [8]. Причины инсультов у молодых лиц более вариабельны [9]. Сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), болезни сердца, курение, длительное употребление алкоголя являются основными факторами риска у лиц молодого возраста по сравнению с более пожилыми [10, 11]. По результатам нескольких исследований показано, что 21–48% инсультов у молодых связаны с атеросклеротическим поражением крупных сосудов [10]. В то же время результаты Helsinki Young Stroke Registry выявили, что атеросклероз

крупных артерий встречался лишь в 8% случаев среди пациентов с инсультами в возрасте младше 50 лет [12]. Согласно последнему докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от неинфекционных заболеваний составляет почти 74%, и они в основном связаны с ССЗ [13]. Частота повреждения различных органов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличивается с возрастом, и гендерные исследования показывают более высокую заболеваемость у мужчин инсультом и ишемической болезнью сердца (ИБС) [13]. Глобальный уровень смертности от ССЗ в последние годы значительно снизился, но тем не менее инсульт и ИБС остаются основными причинами смертности от ССЗ у взрослых [13, 14].

Исследования факторов риска в развитии атеросклероза во взрослой популяции привело в 70-х годах прошлого столетия к пониманию того, что атеросклероз — это растянутое по времени заболевание, истоки которого следует искать в детском возрасте, и профилактика, следовательно, должна осуществляться с детства [15]. Как показывают патологоанатомические исследования, атеросклеротический процесс начинается в детстве с жировых полосок, которые, развиваясь в течение десятилетий, незаметно переходят в фиброзные бляшки, что приводит к тяжелым заболеваниям сосудов [16–18]. По данным аутопсий сосудистой системы у практически здоровых детей и молодых людей, погибших в возрасте от 2 до 39 лет от внешних причин, было отмечено, что признаки атеросклероза (микроскопические липидные отложения и воспалительные реакции) наблюдались в интима артерий детей, а жировые прожилки и фиброзные бляшки видны в аорте и коронарных артериях большинства подростков. Это определяет неблагоприятный прогноз относительно риска развития ССЗ в последующие возрастные периоды [19]. В противоположность вышепредставленным данным, низкий сердечно-сосудистый риск в подростковом и юношеском возрасте ассоциирует с минимальными проявлениями атеросклероза в старших возрастных группах [20–22]. В другом исследовании [23], проведенном методом свободной выборки, было обследовано 1563 работника железнодорожного транспорта молодого возраста (до 45 лет по рекомендациям ВОЗ), которые прошли ультразвуковое дуплексное сканирование при профессиональных осмотрах. Среди обследованных пациентов атеросклеротическое поражение сонных артерий выявлено в 7,10% ($n = 112$) случаев. Среди лиц от 18 до 25 лет атеросклеротическое поражение выявлено в 0,95% ($n = 3$) случаев, у лиц от 26 до 30 лет — в 1,45% ($n = 4$), от 31 до 35 лет — в 3,70% ($n = 11$), от 36 до 40 лет — в 9,40% ($n = 30$) и у пациентов от 41 до 45 лет — в 17,50% ($n = 64$) случаев. Среди лиц без соматической патологии частота выяв-

ления атеросклеротических изменений сонных артерий составила 4,50% ($n = 44$), среди пациентов с наличием соматической патологии, направленных на обследование неврологом, — 11,50% ($n = 68$).

Согласно современным представлениям атеросклероз — хроническое сосудистое заболевание, и в настоящее время рассматривается как полигенное заболевание, при котором наблюдается хроническое очаговое поражение крупных и средних артерий в результате отложения и накопления в интима артерий атерогенных липопротеидов, что сопровождается структурно-клеточными изменениями и разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек в сосудистой стенке [24]. Развитие атеросклероза с формированием в интима сосуда липидно-фиброзных бляшек ведет к уменьшению просвета и ограничивает кровоток к сердцу, головному мозгу, почкам, нижним конечностям. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что ведет к внезапному прекращению кровотока в жизненно важных органах и сопровождается развитием либо инфаркта миокарда, либо инсульта, либо острой ишемии нижних конечностей [25]. В прошлом веке было предложено как минимум несколько десятков гипотез, объясняющих происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса. Наиболее обоснованными в настоящее время являются воспалительная теория [26–28] и теория дисфункции эндотелия [29, 30].

Одновременно с этим исследование последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Эндотелий по праву называют самой большой эндокринной железой организма. Эндотелий, по классическому определению гистологов, — однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое дерево, весом около 1,8 кг. Один триллион клеток со сложнейшими биохимическими функциями, включающий системы синтеза белков и низкомолекулярных веществ, рецепторы, ионные кана-

лы [32]. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, поэтому в настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела [32–34].

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота [NO], брадикинин, простаглицлин, простагландин E_2 , эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1 [ЭТ-1], ангиотензин II [АТ II], серотонин, простагландин $F_{2\alpha}$, лейкотриены C_4 , D_4 , тромбоксан A_2), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [32, 35–37]. Он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [36]. Эндотелиоциты синтезируют субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Эндотелий способен реагировать на механическое воздействие протекающей крови, величину давления крови в просвете сосуда и степень напряжения мышечного слоя сосуда. Клетки эндотелия чувствительны к химическим воздействиям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток крови, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) в основном вызвана снижением производства или действия релаксирующих факторов, вызванных эндотелием, и может стать первым шагом к сердечно-сосудистым заболеваниям [38]. Под понятием «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается патологическое состояние, в основном характеризующее дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимиогенными

Таблица 1
Функции эндотелиоцитов

Факторы гемостаза и анти тромбоза	
Протромбогенные	Анти тромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания) Ангиотензин-IV Эндотелин-1	Оксид азота (NO) Тканевой активатор плазминогена (TPA) Простациклин (PGI ₂)
Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин Ангиотензин-II Тромбоксан (TXA ₂) Простагландин H ₂	Оксид азота (NO) Эндотелин Простациклин (PGI ₂) Эндотелиновый фактор деполаризации (EDHF)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO) Простациклин (PGI ₂) С-натриуретический пептид

Таблица 2
Локальные и системные факторы риска атеросклероза [56]

Известные факторы риска	
Локальные	Системные
Гемодинамические Сосудистые повреждения (например, баллонная пластика, стентирование) Локальное воспаление Локальный оксидантный стресс Ухудшение локального эндотелиального восстановления	<p>Модифицируемые факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • курение • артериальная гипертензия • высокий уровень ЛПВП • низкий уровень ЛПНП • сахарный диабет, метаболический синдром, инсулинорезистентность <p>Немодифицируемые факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужской пол • возраст • раса • генетические факторы риска • воспаление • уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы a₂ • липопротеин (a) • гомоцистеин <p>Другие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • депрессия, когнитивные расстройства • низкая физическая активность, • ожирение • диетический фактор • менопауза, заместительная гормональная терапия • прочие
Неизвестные факторы риска	

и анти тромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [39] и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [40].

Действительно, оценка эндотелиальной функции у людей привлекает большое внимание в клинических условиях, поскольку она служит отличным маркером развития сердеч-

но-сосудистых событий. Например, ЭД, оцениваемая по нарушению дилатации плечевой артерии или индекса реактивной гиперемии при тонометрии периферических артерий, обусловленной кровотоком, связана с будущими сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ИБС [41–43].

ЭД является одним из самых ранних маркеров атеросклероза [44] и важных патогенетических звеньев [45], при котором нарушается

баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин [PGI]), и факторами, повреждающими стенку сосуда (ЭТ-1, тромбоксан A₂, супероксид-анион). Одним из наиболее существенных звеньев, повреждающихся в эндотелии при атеросклерозе, является нарушение в системе синтеза NO и угнетение NO-синтазы под влиянием повышенного уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности крови [46–48]. Развившаяся при этом дисфункция эндотелия способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, тромбообразованию в сосудах [32, 49, 50].

В настоящее время синтезируемые эндотелиоцитами вещества выполняют целый ряд функций и обеспечивают атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки, регуляцию адгезии сосудистой стенки, регуляцию тонуса и роста сосудов. В осуществлении этих функций эндотелия роль веществ, синтезируемых с участием эндотелиоцитов, не всегда однозначна и однонаправлена (табл. 1) [51]. Например, эндотелин-1 может играть роль и протромбогенного фактора, и стимулятора роста сосудов. А простациклин (PGI₂) и оксид азота — роль факторов и анти тромбоза, и подавления роста и дилатации кровеносных сосудов.

В последние десятилетия проведены многочисленные исследования по оценке функции эндотелия при различных заболеваниях. Опубликовано много экспериментальных и клинических работ, посвященных роли ЭД в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ГБ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и др.) [52–54]. Причем ЭД как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [Новикова Н. А. Дисфункция эндотелия — новая мишень медикаментозного воздействия при

сердечно-сосудистых заболеваниях. Врач. — 2005; 8: 51–53]. ЭД является одним из самых ранних маркеров [44] и важных патогенетических звеньев [45] атеросклероза. Выделены локальные и системные факторы риска атеросклероза (табл. 2).

Обнаружено, что дисфункции эндотелия играют жизненно важную роль в возникновении сосудистых нарушений и атеросклероза [57–60]. ЕС-воспаление является дополнительным патогенным фактором для атеросклероза [57–61]. Обнаружено, что эндотелиальные клетки увеличивают экспрессию провоспалительных хемотаксических молекул, например моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), и молекул адгезии, например молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1) и E-селектина и P-селектина, тем самым инициируя прогрессирование атеросклероза [57–61]. Окисление эндотелиальных клеток также является патогенным фактором для атеросклероза [57–60]. Показано, что хронические воспалительные заболевания и иммунные механизмы развития атеросклероза опосредованы рядом общих воспалительных детерминант [62, 63]. По мнению P. Bonetti и соавт. [58], эндотелиальный статус можно рассматривать как интегральный показатель всех атерогенных и атеропротективных факторов.

Идентификация биологических маркеров атеросклероза имеет решающее значение для предотвращения развития, прогрессирования и развития осложнений заболевания. Алгоритмы, стратифицирующие сердечно-сосудистые риски, являются полезными инструментами для выявления людей, которые показана первичная и вторичная профилактика. Тем не менее некоторые пациенты из группы риска попадают в категории низкого риска [64]. По этой причине недавние исследования фокусируются на дополнительных методах скрининга, таких как сывороточные, генетические и визуализационные маркеры атеросклероза, как показали Tibaut с соавт. [65, 66].

Наиболее широко признанным неспецифическим биологическим маркером воспаления является высо-

кочувствительный С-реактивный белок (СРБ). СРБ является белком плазмы, синтезируемым преимущественно печенью и в меньшей степени эндотелиальными и атеросклеротическими клетками [65, 67, 68]. Это белок острой фазы, высвобождающийся в ответ на острые воспалительные стимулы, он считается биомаркером риска сердечно-сосудистых событий [69]. Yousuf с соавт. [68] рассмотрели участие СРБ в атеросклеротическом процессе. СРБ считается проатерогенным, действующим на ранних и критических стадиях образования бляшек. Он связывает окисленный липопротеин низкой плотности (oxLDL) и запускает активацию моноцитов и макрофагов и ингибирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), нарушая вазодилатацию и стимулируя ЭД. Кроме того, при атеросклерозе интерлейкин-6 (IL-6), продуцируемый пенистыми клетками, индуцирует выработку небольших количеств СРБ. В большинстве исследований было установлено, что значение высокочувствительного С-реактивного белка выше 2 мг/л является надежным маркером воспаления и, следовательно, предиктором сердечно-сосудистых событий [70, 71], хотя значение СРБ для оценки риска ССЗ ограничено [72]. Кальцификация артериальной стенки является маркером атеросклероза. Полезным инструментом для оценки является показатель кальция в коронарной артерии, который измеряется с помощью компьютерной томографии (КТ). Уровень кальцификации артериальной стенки коронарной артерии является предиктором ССЗ и полезен для выявления бессимптомных случаев и выявления лиц, которым необходимо раннее лечение, а также лиц с умеренным риском ССЗ [66]. Атеросклероз коронарных артерий показывает лучшую корреляцию с ССЗ, чем другие методы визуализации, а наличие кальцификатов в других сосудистых руслах увеличивает риск развития ССЗ [73]. В этом смысле исследование MESA продемонстрировало, что мультифазный атеросклероз повышает риск ССЗ, особенно у субъектов с наличием других факторов риска. Авторы также обнаружили, что кальцификация коронарных артерий является самым сильным предиктором ССЗ [74].

Повышенный уровень в сыворотке IL-6 и IL-18, как провоспалительных цитокинов, участвующих в атеросклеротическом процессе, также является предиктором сердечно-сосудистых событий [75–77].

Что касается других биомаркеров атеросклероза, которые могут быть использованы для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий, то необходимы дополнительные исследования для выяснения роли молекул адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1, E-селектин и P-селектин, в качестве ранних маркеров образования атеросклеротических бляшек [65].

Другими потенциальными полезными маркерами могут быть так называемые регуляторные Т-клетки (Treg клетки). Было показано, что уровни Treg-клеток были снижены у пациентов с острым коронарным синдромом [78, 79], но не при стабильной ИБС по сравнению с контрольными пациентами [79]. Однако недавнее исследование на пациентах со стабильной ИБС показало прогрессирование атеросклероза, когда уровни CD4⁺ и IL10⁺-Treg клеток крови были ниже 3,3% [80]. Кроме того, количество Treg-клеток было снижено у пациентов с легким атеросклерозом сонных артерий [81]. Тем не менее на данный момент пользу определения регуляторных Т-клеток в качестве биомаркеров раннего атеросклероза еще предстоит выяснить.

МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК, участвующие в регуляции экспрессии генов. Они участвуют в передаче сигналов клеток и внутриклеточной коммуникации и, по-видимому, участвуют в каждом этапе атеросклеротического процесса, как недавно описали Laffont с соавт. [82]. МикроРНК контролируют генез и функцию ЛПНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), регулируя тем самым метаболизм липопротеинов. Важное значение имеет роль микроРНК и изменений в их экспрессии в инициации атеросклероза, поскольку они регулируют функцию эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток сосудов, а также активацию макрофагов. В этом смысле

исследование микроРНК является перспективным в качестве изучения биологических маркеров и мишеней для раннего выявления и профилактического воздействия на атеросклеротический процесс уже на начальных стадиях [66, 82].

Таким образом, ССЗ являются основной причиной заболеваемости и смертности населения. Атеросклероз — это медленный патологический процесс, который начинается в молодости, однако развитие и прогрессирование этого процесса можно предотвратить путем изменения образа жизни. Выявление ранних признаков атеросклероза может быть эффективным в профилактике таких серьезных заболеваний, как инсульт и инфаркт. Идентификация биологических маркеров атеросклероза имеет решающее значение для предотвращения развития, прогрессирования и осложнений ССЗ.

Для коррекции ЭД могут быть использованы два основных направления [83, 84]:

- 1) устранение агрессивных для эндотелия факторов (гиперлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности, постменопаузальных гормональных изменений у женщин, высокого артериального давления, курения, малоподвижного образа жизни, ожирения) и, таким образом, модификации и уменьшения оксидативного стресса;
- 2) нормализация синтеза эндотелиального NO.

Наиболее полно изучено влияние на функциональное состояние эндотелия статинов, которые хорошо себя зарекомендовали в комплексном лечении многих ССЗ [85], профилактике церебральных инсультов [86] и осложнений сахарного диабета второго типа [87]. Помимо статинов, в той или иной мере выраженный корригирующий эффект на нарушенную функцию эндотелия при комплексном лечении лиц с различными ССЗ могут оказывать: препараты, тормозящие β -окисление жирных кислот [88, 89]; донатор оксида азота L-аргинин [90]; антиоксидантные витамины С и Е [91]; фолиевая кислота [92]; ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [85]; β -адреноблока-

торы [93, 94]; блокаторы рецепторов к эндотелину [95]; эмоксипин, элтацин, левокарнитин, мелатонин, препараты селена [96].

Список литературы

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году. Здравоохранение Российской Федерации 2005; 5: 3–19.
2. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016; 37 (29): 2315–2381.
3. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352 (16): 1685–1695.
4. Libby P., Hansson G. K. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circulation Research*. 2015; 116 (2): 307–311.
5. Morbiducci U., Kok A. M., Kwak B. R., Stone P. H., Steinman D. A., Wentzel J. J. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018; 115 (03): 484–492.
6. O'Keefe L. M., Simpkin A. J., Tilling K., et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018; 278: 190–196.
7. Дудкова В. А., Карпов П. С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск: STT 2002; 416 с.
8. Das SK, Banerjee TK. *Stroke: Indian Scenario*. *Circulation*. 2008; 118: 2719–24.
9. Sanchettee P. *Stroke in Young*. Editorial. *J Indian Acad Clin Med*. 2002; 3: 228–30.
10. Prasad K, Singhal KK. *Stroke in young: An Indian perspective*. *Neural India*. 2010; 58: 343–50.
11. Lee TH, Hsu WC, Chen CJ, Chen ST. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke*. 2002; 33: 1950–5.
12. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009; 40: 1195–203.
13. Kyu H. H., Abate D., Abate K. H., et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *The Lancet*. 2018; 392 (10159): 1859–1922.
14. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J., Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circulation Research*. 2016; 118 (4): 535–546.
15. Holman RL. Atherosclerosis — a pediatric nutrition problem? *Am J Clin Nutr*. 1961; 9: 565–569.
16. Holman R. L., McGill H. C., Strong J. P., Geer J. C. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol* 1958; 34: 209–235.
17. Berenson G. S., Srinivasan S. R., Freedman D. S. et al. Atherosclerosis and its evolution in childhood. *Am J Med Sci* 1987; 294: 429–440.
18. Strong J. P., Malcom G. T., McMahan C. A. et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281: 727–735.
19. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008; 117 (9): 1216–1227.
20. Wissler RW. USA Multicenter Study of the pathology of atherosclerosis in youth. *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 623 (1): 26–39.
21. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, et al. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. *J Pediatr*. 1975; 86 (5): 697–706.
22. Akerblom HK, Viikari J, Uhari M, et al. Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. I. General description of the cross-sectional study of 1980, and an account of the children's and families' state of health. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1985; 318: 49–63.
23. Пизова Н. В., Дружинин Д. С. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста. *Клинист*. 2014; 8 (1): 28–33.
24. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60 (2): 184–195.
25. Доборджинидзе Л. М., Грацианский Н. А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. *PMЖ*. 2000; 8: 7.
26. Дзяк Г. В., Коваль Е. А. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма. *Журн АМН України* 1998; 4 (1): 78–87.
27. Kaski J. C., Zouridakis E. G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl 1): 10–5.
28. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl B): 8–13.
29. Luscher T. F., Tschudi M. R., Wenzel R. R., Noll G. Endothelial dysfunction and nitrogen monoxide (NO; nitric oxide). *Internist (Berl)* 1997; 38 (5): 411–9.
30. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43 (2): 109–42.
31. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019; 6: 154–159.
32. Каде А. Х., Занин С. А., Губарева Е. А., Туровая А. Ю., Богданова Ю. А., Алсаямова С. О., Мерзлякова С. Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11–3: 611–617.
33. Born G., Schwartz C. *Vascular endothelium*. Stuttgart: Schattauer, 1997; 390 p.
34. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharon JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 5: 4.
35. Chhabra N. Endothelial dysfunction — A predictor of atherosclerosis. *Internet J Med Update*. 2009; 4 (1): 33–41.
36. Strijdom H, Lochner A. Cardiac endothelium: More than just a barrier! *SA Heart*. 2009; 6 (3): 174–185.
37. Momboli J. V., Vanhoutte P. M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. *Medicographia*. 1996; 18 (1): 35–40.
38. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease — a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017; 219: 22–96.
39. Flammer A. J., Luscher T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 1005–13.
40. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 1015–23.
41. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2137–2141.
42. Kita Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Yano T, Nakamura K, Kugiyama

- K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 323–330.
43. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1688–1696.
 44. Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005; 111: 310–314.
 45. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999; 31: 23–37.
 46. Bonthou S., Heistad D., Chappel D. et al. Atherosclerosis, Vascular Remodeling, and Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation in Genetically Altered Hyperlipidemic Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1997; 17: 2333–2340.
 47. Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111–1115.
 48. Dimmeler F., Zeiger A.M. Endothelial cells apoptosis in angiogenesis and vessel regression. *Circulat. Res.* 2000; 87: 434–444.
 49. Лизогуб В. Г., Кузько Н. В. Ишемическая болезнь сердца. К.: Здоров'я, 2007; 7–14.
 50. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. *Укр. кардіол. журн.* 2004; 1: 22–34.
 51. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. А., Ермолов С. Ю., Ермолова Т. В., Манасян С. Г., Сердюков С. В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12 (6): 733–742.
 52. Landmesser U., Homig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004; 109: 1127–1133.
 53. Соболева Г. Н., Рогоза А. Н., Шумилина М. В., Бузиашвили Ю. И., Карпов Ю. А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: противовоспалительные эффекты β-блокаторов нового поколения. *Росс. мед. журн.* 2001; 9 (18): 754–758.
 54. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. *Журнал «Внутренняя медицина».* 2008; 2 (8): 36–41.
 55. Новикова Н. А. Дисфункция эндотелия — новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Врач.* 2005; 8: 51–53.
 56. Matsuzawa Y1, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circ J.* 2015; 79 (4): 685–94.
 57. Ross R, Glomset J. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1976; 295 (7): 369–77.
 58. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (2): 168–75.
 59. Weber C., Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011; 17 (11): 1410–22.
 60. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res.* 2018; 114 (1): 35–52.
 61. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420 (6917): 868–74.
 62. Stevens RJ, Douglas KM, Saratzis AN, Kitas GD. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med.* 2005; 7 (7): 1–24.
 63. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (1): 11–22.
 64. Hoefler I.E., Steffens S., Ala-Korpela M., et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *European Heart Journal.* 2015; 36 (39): 2635–2642.
 65. Tibaut M., Caprnda M., Kubatka P., et al. Markers of atherosclerosis: part 1 — serological markers. *Heart, Lung & Circulation.* 2019; 28 (5): 667–677.
 66. Tibaut M., Caprnda M., Kubatka P., et al. Markers of atherosclerosis: part 2 — genetic and imaging markers. *Heart, Lung & Circulation.* 2019; 28 (5): 678–689.
 67. Catapano A.L., Pirillo A., Norata G.D. Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. *British Journal of Pharmacology.* 2017; 174 (22): 3973–3985.
 68. Yousuf O., Mohanty B.D., Martin S.S., et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62 (5): 397–408.
 69. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *International Journal of Cardiology.* 2013; 168 (6): 5126–5134.
 70. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 359 (21): 2195–2207.
 71. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine.* 2017; 377 (12): 1119–1131.
 72. Blaha M.J., Cainzos-Achirica M., Greenland P., et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) *Circulation.* 2016; 133 (9): 849–858.
 73. Bos D., Leening M.J.G., Kavousi M., et al. Comparison of atherosclerotic calcification in major vessel beds on the risk of all-cause and cause-specific mortality: the Rotterdam study. *Circulation. Cardiovascular Imaging.* 2015; 8 (12).
 74. Zhao Y., Evans M.A., Allison M.A., et al. Multisite atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome and diabetes and relation to cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2019; 282: 202–209.
 75. Ridker P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circulation Research.* 2016; 118 (1): 145–156.
 76. Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006; 26 (12): 2745–2751.
 77. Jefferis B.J.M.H., Papacosta O., Owen C.G., et al. Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *Atherosclerosis.* 2011; 217 (1): 227–233.
 78. Li Q., Wang Y., Wang Y., et al. Treg/Th17 ratio acts as a novel indicator for acute coronary syndrome. *Cell Biochemistry and Biophysics.* 2014; 70 (2): 1489–1498.
 79. Liu M., Xu L.-J., Wu J.-X. Changes of circulating CD4+CD25+CD127 low regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome and its significance. *Genetics and Molecular Research.* 2015; 14 (4): 15930–15936.
 80. Filatova A.Y., Pylaeva E.A., Potekhina A.V., et al. Low blood content of IL-10-producing CD4+ T cells as a risk factor for progression of coronary atherosclerosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019; 166 (3): 330–333.
 81. Lekic A., Brekalo Z., Kvesic A., et al. Crosstalk between enzyme matrix metalloproteinases 2 and 9 and regulatory T cell immunity in the global burden of atherosclerosis. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2017; 86 (1): 65–71.
 82. Laffont B., Rayner K.J. MicroRNAs in the pathobiology and therapy of atherosclerosis. *The Canadian Journal of Cardiology.* 2017; 33 (3): 313–324.
 83. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012; 23 (4): 222–231.
 84. Chhabra N. Endothelial dysfunction — a predictor of atherosclerosis. *Internet J. Med. Update.* 2009; 4 (1): 33–41.
 85. Галенко А. С. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее фармакологической коррекции: Дис ... канд. мед. наук. СПб: 2005.
 86. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in anglo-scandinavian cardiac outcomes trial. Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149–58.
 87. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 685–96.
 88. Заславская Р. М., Лилица Г. В., Щербань Э. Ф. и др. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. М.: Медпрактика-М; 2010.
 89. Koryagina N.A. Effects of mildronate in the complex antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation and ventricular arrhythmia in patients with ischemic heart disease. Ph.D. Thesis in Medical Sciences. Perm'; 2007 (in Russian).
 90. Pretnar-Oblak J., Zaletel M., Zvan B. et al. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarction. *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 21 (3): 180–6.
 91. Rodriguez J.A., Grau A., Eguinoa E. et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis.* 2002; 165 (1): 33–40.
 92. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplementation. *Sem. Thromb. Haemost.* 2000; 26 (3): 341–8.
 93. Усманов Р. И., Нуритдинова Н. Б., Зуева Е. Б. Дисфункция эндотелия и ремоделирование левого желудочка при сердечной недостаточности и их коррекция небивололом. *Российский кардиологический журнал.* 2002; 2: 38–41.
 94. Matsuda Y., Akita H., Terashima M. et al. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2000; 140 (5): 753–9.
 95. Bohm F., Beltran E. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition. *J. Intern. Med.* 2005; 257 (3): 263–71.
 96. Карпов Ю. А., Соболева Г. Н. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? *Русский медицинский журнал.* 2001; 9 (9): 27–31.

Для цитирования. Пизов А. В., Пизов Н. А., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза // *Медицинский алфавит. Серия «Обзорение».* — 2019. — Т. 4. — С. 410. — С. 28–33.

Клинико-биохимические предикторы неврологических нарушений

И. Ю. Серикова, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО¹

Г. И. Шумахер, проф. кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО¹

Е. Н. Воробьева, проф. кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики¹

И. А. Батанина, зав. клинико-диагностической лабораторией²

Р. И. Воробьев, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения³

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» ОАО «РЖД», г. Барнаул

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул

Clinical and biochemical predictors of neurological disorders

I. Yu. Serikova, G. I. Shumacher, E. N. Vorobyova, I. A. Batanina, R. I. Vorobyov

Altai State Medical University, Branch Clinical Hospital at Barnaul Railway Station,

Regional Clinical Emergency Hospital; Barnaul, Russia

Резюме

Целью данного исследования является выявление клинико-биохимических предикторов неврологических расстройств у подростков, перенесших легкое перинатальное поражение центральной нервной системы. Обследованы 120 подростков (62 девочки и 58 мальчиков) 13–16 лет, которые находились на стационарном лечении в городском детском неврологическом отделении. Обнаружено, что у подростков, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы, активировались процессы перекисного окисления липидов и выявлялось увеличение концентрации белка S 100, что в дальнейшем могло привести к развитию процессов нейродегенерации. Кроме того, выявлена положительная корреляция между процессами перекисного окисления липидов и концентрацией маркера повреждения нервной ткани. Результаты свидетельствуют, что уровень нейроспецифического белка — белка S 100, параметры оксидантно-антиоксидантной системы, перинатальных факторов могут быть использованы в качестве предикторов хронизации процессов нервной ткани.

Ключевые слова: перинатальное поражение ЦНС, перекисное окисление липидов, белок S 100.

Summary

The aim of this study is to identify clinical and biochemical predictors of neurological disorders in adolescents who have suffered mild perinatal damage of the central nervous system. We examined 120 adolescents (62 girls and 58 boys) aged 13–16 years, who were hospitalized in the city Children's Neurological Department. It was found that adolescents with perinatal lesions of the central nervous system, activated lipid peroxidation processes and revealed an increase in the concentration of protein S 100, which in the future could lead to the development of neurodegeneration processes. In addition, a positive correlation between the lipid peroxidation processes and the concentration of the nerve tissue damage marker was revealed. The results indicate that the level of neurospecific protein — protein S 100, parameters of the oxidant-antioxidant system, perinatal factors can be used as predictors of chronic nervous tissue processes.

Key words: perinatal CNS lesion, lipid peroxidation, S 100 protein.

Поражения головного мозга, возникшие в перинатальном периоде, играют ведущую роль в дальнейшей дезадаптации и инвалидизации детей. Ведущим фактором в патогенезе перинатальных поражений ЦНС является нарушение кровообращения и гипоксия центров, регулирующих процессы адаптации и саногенетические возможности ребенка, что приводит к формированию гипоксически-ишемической энцефалопатии различной степени выраженности [2, 5, 7, 8].

В качестве повреждающих механизмов при перинатальной гипоксии-ишемии выступают изменения интенсивности перекисного окисления

липидов (ПОЛ) и вторичная аутоиммунная нейродегенерация с изменением уровня нейроспецифических белков [1, 3, 4, 6].

Известно, что течение перинатальных поражений нервной системы, возникших антенатально, носит прогредиентный характер, манифестируя в критические периоды постнатального онтогенеза, наиболее значимыми из которых являются первый год жизни и подростковый возраст [2, 5].

Подростковый период занимает особое место по напряженности происходящих в организме морфофункциональных перестроек и характеризуется высокими темпами роста и перестройки гормональной

системы. Все это приводит к уменьшению устойчивости организма подростка во взаимодействии с внешней средой [9]. В настоящее время только 5 % детей подросткового возраста можно считать абсолютно здоровыми, у 60 % выявляются хронические заболевания [6, 9].

Однако большинство исследований посвящены поражениям ЦНС новорожденных и детей раннего возраста, но остаются малоизученными процессы дальнейшего развития повреждений ЦНС в подростковом периоде, иммуно-биохимических параметров и реабилитации больных, перенесших перинатальное поражение ЦНС в пубертатном периоде.

Целью данного исследования является выявление клиничко-биохимических предикторов неврологических расстройств у подростков, перенесших легкое перинатальное поражение центральной нервной системы.

Материалы и методы исследования:

Исследование проводилось на базе психоневрологического отделения КГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 5» г. Барнаула. Обследованы 120 подростков (62 девочки и 58 мальчиков) в возрасте 13–16 лет, которые находились на стационарном лечении в городском детском неврологическом отделении. Все обследованные были рождены доношенными, с легкой перинатальной патологией, имели при рождении оценку по шкале Апгар 6–8 баллов. Анамнестические данные обследуемых больных документально подтверждались выпиской из роддома. Критериями исключения являлись: возраст до 13 и старше 16 лет; тяжелая черепно-мозговая травма в анамнезе; нейроинфекции в анамнезе; инвалидизирующие последствия перинатальных поражений головного мозга (детский церебральный паралич, гидроцефалия, эпилепсия); грубая соматическая патология.

Оксидантный статус оценивали путем определения активности вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) фотометрическим методом реагентами ZeptoMetrix (США), в основе которого лежит свойство МДА формировать окрашенный комплекс с тиобарбитуровой кислотой в соотношении 1: 2. Оптическую плотность измеряли колориметрически на «Фотометре 5010 v5+» при длине волны 530 нм.

Для исследования отдаленных исходов церебрального повреждения при перинатальной гипоксии-ишемии в виде нейродегенеративных процессов на молекулярном уровне применялся иммуноферментный анализ нейроспецифических белков (НСБ). Уровень нейронспецифической енолазы (NSE) — высокоспецифичного маркера повреждения нейронов и нейроглиального белка S 100

Таблица 1
Акушерско-гинекологический анамнез матерей обследованных подростков

Данные анамнеза	Абс. число	Процент
Первобеременные	55	45,8
Первородящие	94	78,3
Повторнобеременные первородящие	39	32,5
Повторнородящие	26	21,7
Искусственные аборты	28	23,3
Неразвивающаяся беременность (в анамнезе)	4	3,3
Выкидыш самопроизвольный (в анамнезе)	5	4,1
Внематочная беременность (в анамнезе)	3	2,5
Воспалительные заболевания гениталий	30	25,0

Таблица 2
Экстрагенитальная патология матерей больных

Данные анамнеза	Абс. число	Процент
Анемия	39	32,5
Синдром вегетативной дистонии	24	20,0
Хронический тонзиллит	18	15,0
Патология ЖКТ	7	5,8
Хронический пиелонефрит	15	12,5
Гиперплазия щитовидной железы (эутиреоз)	9	7,5
Резус-отрицательная группа крови	5	4,2
Ожирение	6	5,0
Острая респираторно-вирусная инфекция	22	18,3

Таблица 3
Характеристика антенатального периода

Данные анамнеза	Абс. число	Процент
Гестоз	80	66,6
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	61	50,8
Угроза прерывания беременности	64	53,3
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	14	11,6
Многоводие	5	4,2

определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи наборов (соответственно) Ником CanAg NSE EIA и CanAg S-100 EIA фирмы CanAg Diagnostics (Швеция) согласно инструкции производителя. Данный метод является твердофазным, неконкурентным, основанным на использовании двух видов мышиных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы S 100 без перекрестной реактивности с другими формами белка S 100, и двух различных антигенных детерминант в молекуле НСЕ. Результаты ИФА учитывали фотометрически на фотометре Stat Fax 1904+ (США).

Результаты и обсуждение

Первый этап исследования включал изучение данных акушерского анамнеза матери, анализ состояния здоровья ребенка в период новорожденности и первого года жизни, психоневрологическое обследование. Данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в табл. 1.

Анализ анамнестических данных показал, что первородящих было 78,3 %, из них повторнобеременных первородящих — 32,5 %; матери большинства подростков имели гинекологические заболевания, на фоне которых наступила настоящая беременность: искусственное прерывание беременности в анам-

Таблица 4
Характер и частота интранатальных осложнений

Характер осложнений родов	Абс. число	Процент
Стремительные роды	17	14,2
Дородовое излитие околоплодных вод	16	13,3
Слабость родовой деятельности	15	12,5
Обвитие пуповиной вокруг шеи в родах	9	7,5
Преждевременные роды	5	4,2
Преэклампсия и эклампсия	6	5,0
Отслойка нормально расположенной плаценты	3	2,5
Дискоординированная родовая деятельность	4	3,3
Нарушение положения плода (неправильное положение, ягодичное, тазовое предлежание)	5	4,2
Операция кесарева сечения	18	15,0

Таблица 5
Неврологические синдромы первого года жизни

Синдромы	Абс. число	Процент
Двигательных расстройств	59	49,2
Повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	49	40,8
Доброкачественной внутричерепной гипертензии	45	37,5
Вегетовисцеральных дисфункций	18	15,0
Различные формы гидроцефалии	16	13,3
Аффективно-респираторные пароксизмы	11	9,1
Фебрильные судороги	6	5,0

Таблица 6
Характеристика и частота встречаемости жалоб

Жалобы	Абс. число	Процент
Головные боли:	103	85,8
- частые	57	47,5
- редкие (эпизодические)	46	38,3
Сногворение, снохождение	15	12,5
Снижение концентрации внимания	61	50,8
Непереносимость душных помещений и транспорта	61	50,8
Головокружение	59	49,2
Эмоциональная лабильность	56	46,7
Повышенная утомляемость	53	44,2
Колющие боли в сердце, сердцебиение	43	35,8
Лабильность артериального давления	34	28,3
Тики	31	25,8
Затруднение вдоха, чувство нехватки воздуха	25	20,8
Импulsивность, повышенная возбудимость	24	20,0
Нарушение терморегуляции	21	17,5
Обмороки	20	16,6
Ночное недержание мочи	11	9,2
Заикание	4	3,3

незе было у 23,3 % женщин; воспалительные заболевания гениталий в виде кольпита, аднексита имели

место у 25 % матерей; неразвивающаяся внематочная беременность в анамнезе и выкидыши встречались

у 2,5–4,1 %. Кроме того, у них отмечалась хроническая экстрагенитальная патология, на фоне которой наступила настоящая беременность (табл. 2).

Наиболее часто женщины страдали анемией (32,5%), вегетососудистой дистонией (20%), хроническим тонзиллитом (15%), хроническим пиелонефритом (12,5%), гиперплазией щитовидной железы (7,5%), ожирением (5%). ОРВИ на ранних сроках беременности переболели 18,3% матерей. У 68,6% беременных отмечалось сочетание нескольких симптомов. Беременность у всех матерей протекала с осложнениями (табл. 3).

Наиболее часто выявлялись гестозы (66,6%), угроза прерывания беременности (53,3%) и хроническая фетоплацентарная недостаточность (50,8%). Характер интранатальных нарушений представлен в табл. 4.

Среди осложнений родового периода чаще отмечались стремительные роды (14,2%), родовое отхождение околоплодных вод (13,3%), первичная слабость родовой деятельности (12,5%). У 23,3% женщин имелось несколько осложнений родового периода. Роды естественным путем состоялись у 85% матерей. Роды оперативным путем проведены у 15% женщин, из них в плановом порядке — у 8,3%, а по экстренным показаниям — у 6,7%.

Таким образом, у всех матерей обследованных подростков в анамнезе отмечалась патология беременности (100%) и у 48% — патологическое течение родового акта, которые приводили к гипоксии незрелого на момент рождения головного мозга ребенка. Гипоксия, в свою очередь, является главным фактором, предрасполагающим к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии ребенка.

У всех обследованных на первом году жизни проявлялись симптомы поражения нервной системы (табл. 5): синдром двигательных расстройств (49,2%), синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (40,8%), синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии (37,5%).

Из вышеизложенного видно, что формированию легких неврологических расстройств новорожденных

способствовали экстрагенитальная патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, неблагоприятное течение беременности и родов, которые неблагоприятно влияли на состояние плода и способствовали развитию хронической внутриутробной гипоксии. Необходимо отметить, что у матерей обследованных подростков анте- и интранатальная патология не была тяжелой, так как все они были рождены доношенными и по шкале Апгар имели оценку 6–8 баллов. У этих детей в процессе роста и развития перинатальное поражение ЦНС реализовывалось в различные неврологические расстройства. Жалобы пациентов представлены в табл. 6.

Таким образом, у всех больных, перенесших перинатальное поражение ЦНС в пубертатном периоде, выявлялось поражение нервной системы. Чаще оно проявлялось головными болями, вегетативно-висцеральной симптоматикой в форме психовегетативного синдрома, неврозоподобным синдромом, представленным тиками, энурезом, логоневрозом, парасомниями и синдромом дефицита внимания.

В неврологическом статусе почти у всех подростков, перенесших перинатальные поражения головного мозга, выявлялись объективные симптомы поражения нервной системы (табл. 7). У 91,6% подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС обнаружены симптомы микроорганического поражения ЦНС, которые были представлены нарушениями черепной иннервации, мышечного тонуса, мозжечковыми нарушениями.

Таким образом, результаты неврологического обследования подростков, перенесших перинатальные поражения ЦНС, выявили мелкоочаговую симптоматику, носящую резидуальный характер. Анализ субъективных и объективных нарушений, выявленных у подростков, имевших перинатальное поражение ЦНС в анамнезе, позволил объединить их в клинические синдромы (табл. 8).

Таким образом, неврологические нарушения выявлялись у всех подростков, перенесших перинатальное

Таблица 7
Неврологические симптомы у обследованных

Неврологические симптомы	Основная группа (n = 120)	
	Абс. число	Процент
Симптомы нарушения черепной иннервации		
Асимметрия глазных щелей	18	15,0
Сходящееся косоглазие	5	4,2
Горизонтальный нистагм	19	15,8
Ослабление конвергенции	27	22,5
Асимметрия носогубных складок	39	32,5
Легкая девиация языка	22	18,3
Симптомы нарушения двигательного-рефлекторной сферы		
Диффузная мышечная гипотония	39	32,5
Снижение мышечного тонуса со-сгибателей рук	35	29,2
Повышение мышечного тонуса в дистальных отделах нижних конечностей	10	8,3
Повышение сухожильных рефлексов и расширение рефлексогенных зон с ног	28	23,3
Анизорефлексия	7	5,8
Патологические стопные знаки	9	7,5
Дистальный тремор	16	13,3
Симптомы нарушения координаторной сферы		
Пошатывание в пробе Ромберга	19	15,8
Интенционный тремор при пальценосовой пробе	13	10,8
Гипертензионно-гидроцефальный (признаки)		
Усиление сосудистого рисунка в области головы	29	24,2
Гидроцефальная форма черепа	18	15,0
Всего	110	91,6

Таблица 8
Клинические синдромы у подростков с перинатальным поражением ЦНС

Клинические синдромы	Абс. число	Процент
Цефалгический	103	85,8
Психовегетативный	70	58,3
Неврозоподобный	39	32,5
Дефицита внимания	61	50,8
Мозжечковой недостаточности	19	15,8
Пирамидной недостаточности	9	7,5

поражение ЦНС. У них преобладала вегетативно-висцеральная симптоматика в форме психовегетативного синдрома, системного невроза, представленного тиками, ночным энурезом, логоневрозом, парасомниями, и синдрома дефицита внимания. В неврологическом статусе выявлена рассеянная мелкоочаговая симптоматика, носящая резидуальный характер.

Известно, что в пубертатном периоде наиболее интенсивно формируются нейроэндокринные структуры. А нарастание нейрове-

гетативной дисфункции, особенно в пубертатном периоде на фоне предъявления повышенных требований и нагрузок на развивающийся организм, сопровождается развитием ишемически-гипоксических состояний в головном мозге, приводящих к оксидантному стрессу, сопровождающемуся различными иммунологическими нарушениями, характер и тяжесть которых связаны с нарастающей гипоперфузией ткани мозга и (или) патологическим действием свободных радикалов.

Таблица 9
Показатели содержания каталазы и МДА у подростков

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 112)
МДА, нмоль/мл	1,89 ± 0,09	2,30 ± 0,03*
Каталаза, нмоль/мл	13,80 ± 0,90	9,50 ± 0,50*

Примечание: *p < 0,05 — статистически значимые различия между показателями основной и контрольной групп.

Таблица 10
Уровень НСБ у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения

Показатели, единицы измерения	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 112)
S 100, нг/л	96,1 ± 4,8	144,1 ± 5,4*
NSE, мкг/л	9,1 ± 0,6	8,6 ± 0,4

Примечание: * — p < 0,05 — статистически значимые различия между показателями основной и контрольной групп.

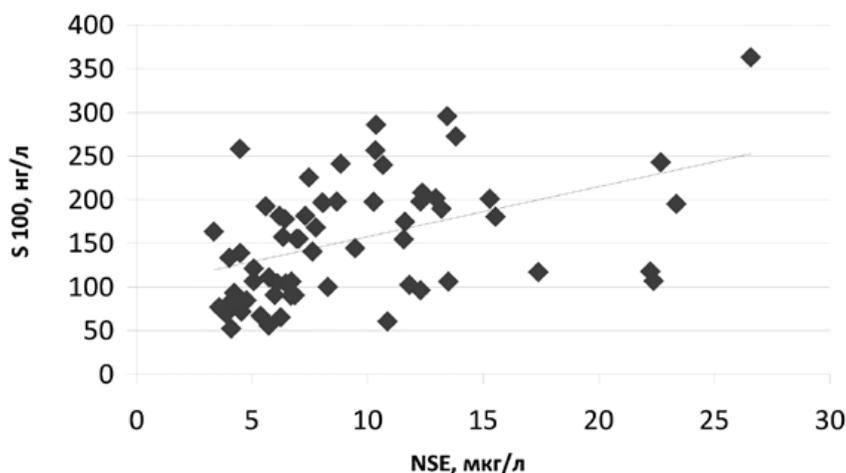


Рисунок 1. Корреляция между уровнем концентрации белка S 100 и нейронспецифической енолазы.

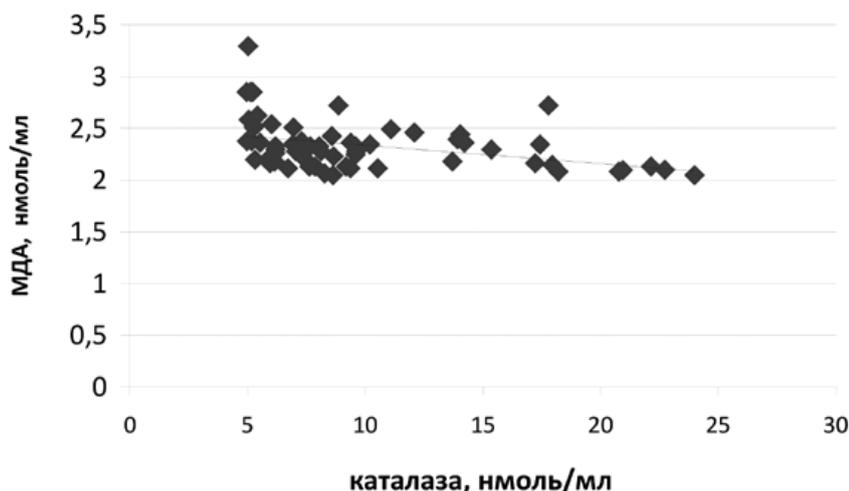


Рисунок 2. Корреляция между параметрами оксидантного статуса: каталазой и МДА.

Процессы ПОЛ являются необходимыми для поддержания жизнедеятельности клеток. При нарушении баланса между про- и антиоксидантной системой окислительные процессы приводят к нарушению

свойств мембран и хроническим патологическим состояниям.

Вторым этапом исследования было иммуно-биохимическое обследование подростков с отдаленными последствиями перинатального

поражения головного мозга. Для оценки состояния прооксидантной системы использовали уровень МДА по ТБК-активным продуктам, а антиоксидантной — активность каталазы крови. Обследовано 112 больных основной и 30 подростков контрольной группы. Группу контроля составили 30 (16 девочек и 14 мальчиков) практически здоровых детей, не имевших в анамнезе указаний на перенесенные перинатальные и органические поражения ЦНС. Патологических изменений со стороны соматических органов при диспансерном осмотре врачами-специалистами у них выявлено не было. Показатели каталазы и МДА представлены в табл. 9.

Полученные результаты свидетельствуют, что уровень МДА был достоверно повышен на 19,1%, а уровень каталазы статистически значимо понижен в основной группе на 31,3% по сравнению с контролем (p < 0,05), что свидетельствовало об усилении процессов ПОЛ у больных с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС перинатального поражения ЦНС.

Окислительный стресс играет роль пускового механизма, оказывая негативное влияние на целостность и функционирование клеток. Поэтому перспективно исследование НСБ и антител к ним. Особый интерес представляет определение НСБ на ранних стадиях заболевания, когда другие объективные методы исследования могут быть нечувствительны к минимальным нарушениям.

Известно, что иммунологический анализ НСБ позволяет оценивать функцию нейронов при гипоксически-ишемических процессах нервной ткани. Для определения выраженности нейроиммунных реакций в сыворотке крови определялись концентрации NSE — высокоспецифичного маркера гибели нейронов, белка S 100 — маркера астроглии. В табл. 10 представлен уровень НСБ у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС.

Из таблицы видно, что содержание белка S 100 в основной группе (144,1 ± 5,4 нг/л) достоверно выше,

чем в контрольной ($96,1 \pm 4,8$ нг/л) ($p < 0,05$). Уровень NSE достоверно не различался между пациентами основной и контрольной групп и не выходил за границы референтных значений.

Проанализирована зависимость между выраженностью оксидативного статуса и степенью нейродегенеративного повреждения вещества мозга.

Выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем S 100 и NSE ($r = 0,45$) (рис. 1).

Отмечена отрицательная умеренная корреляционная связь между уровнем каталазы и МДА ($r = -0,38$) (рис. 2).

Определена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем S 100 и каталазой ($r = -0,41$). Выявлена положительная умеренная корреляционная связь между белком S 100 и МДА ($r = 0,34$). Полученные зависимости могут свидетельствовать о ключевой роли оксидантного стресса в реакции повреждения гематоэнцефалического барьера и последующего нейроиммунного каскада.

Следовательно, у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС определяется компенсированная активация ПОЛ, играющая важную роль в формировании метаболических, функциональных и структурных нарушений нервной ткани, что объясняет выявленный повышенный уровень белка S 100 у подростков с отдаленными последствиями церебральной патологии в перинатальном периоде — маркера повреждения шванновских и глиальных клеток. Эти изменения также свидетельствуют о повреждении микроглии, которая, имея трофическую и регуляторную функции, способствует выживаемости нейронов, о чем свидетельствуют нормальные показатели уровня NSE у подростков с отягощенным перинатальным анамнезом. Учитывая, что белок S 100 имеет глиальное происхождение, увеличение его концентрации свидетельствует о преимущественном нарушении нейроглиальных отношений [8].

Была проанализирована взаимосвязь между величиной риска развития хронизации процесса в нервной ткани и параметрами оксидантно-антиоксидантного статуса, нейроспецифических белков, перинатальных факторов с использованием корреляционного анализа. Выявлены сильная корреляционная связь уровня белка S 100 ($r = 0,72$), умеренная корреляционная связь параметров оксидантно-антиоксидантной системы (МДА [$r = 0,34$] и каталазы [$r = -0,39$]), слабая корреляционная связь перинатальных факторов (хроническая фетоплацентарная недостаточность [$r = 0,28$], гестоз [$r = 0,22$], оценка по шкале Апгар при рождении [$r = 0,29$]) и риска развития нейродегенеративных процессов, которые могут быть использованы в качестве предикторов хронизации процессов нервной ткани.

Таким образом, у подростков, перенесших перинатальное поражение ЦНС, активировались процессы ПОЛ и выявлялось увеличение концентрации белка S 100, что в дальнейшем могло привести к развитию процессов нейродегенерации. Выявлена положительная корреляция между ПОЛ и концентрацией маркера повреждения нервной ткани.

Выводы

1. Акушерско-гинекологический и антенатальный анамнез был отягощен у большинства матерей основной группы, что неблагоприятно влияло на состояние плода и способствовало развитию хронической внутриутробной гипоксии.
2. У подростков, перенесших перинатальное поражение ЦНС, определялись вегетативно-висцеральные нарушения в виде психовегетативного синдрома, системного невроза и синдрома дефицита внимания.
3. В пубертатном периоде активировались процессы ПОЛ, что в дальнейшем могло привести к повреждению структуры и функции нейрональных мембран.
4. Уровень НСБ белка S 100, параметры оксидантно-антиоксидантной системы, перинатальных фак-

торов могут быть использованы в качестве предикторов хронизации процессов нервной ткани.

Список литературы

1. Албагачиева Д. И. Проапоптотические факторы в структуре патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных детей [текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. И. Албагачиева. — М., 2010. — 31 с.
2. Барашнев Ю. И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии [текст] / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 51–54.
3. Голосная Г. С., Петрухин А. С., Маркевич К. А., Трифонова О. Е. Изменение уровня белка S 100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия. 2004. Т. 83, № 1. С. 1–6.
4. Джума С. Г. Клинико-лабораторная оценка биохимических показателей и перекисного окисления липидов у больных с нейровегетативной дисфункцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.46 / С. Г. Джума. — Саратов, 2007. — 24 с.
5. Карякина Г. М. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г. М. Карякина, М. В. Надеждина, М. А. Хинко // Неврол. вестн. — 2007. — Т. 39, № 1. — С. 41–44.
6. Кондратьев А. С. Изучение медико-социальных факторов, влияющих на качество жизни подростков с девиантным поведением / А. С. Кондратьев, С. Я. Волина // Каз. мед. журнал. 2011. — № 3. — С. 445–449.
7. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных [текст] / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. — 2-е изд. — М.: Медпресс-Информ, 2011. — 271 с.
8. Пат. 2259567. Российская Федерация. Способ скринингового выявления лиц группы риска развития патологии нервной системы и мониторинга за состоянием больных, страдающих нервно-психическими заболеваниями / А. Б. Полятаев, А. А. Абросимов, М. А. Соколов. — № 2003131816/15; Заявлено 27.08.2005.
9. Ровенская Ю. В. Маркеры церебральной ишемии у детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы [текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Ровенская. — М., 2011. — 26 с.
10. Самсонова Т. В. Клинико-функциональная характеристика, прогнозирование и коррекция неврологических нарушений у детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга, их ранними и отдаленными последствиями [текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Т. В. Самсонова. — Иваново, 2009. — 311 с.
11. Хачатрян А. Г. Ранние и отдаленные проявления перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста [текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Г. Хачатрян. — М., 2003. — 49 с.
12. Чичерин Л. П. Медико-социальные аспекты охраны здоровья детей и подростков в Российской Федерации [текст] / Л. П. Чичерин, М. В. Никитин // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2010. — № 3. — С. 22–26.
13. Чехонин В. П., Гурина И. А., Рябухин И. А. и др. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в диагностике невропсихических заболеваний // Рос. психиатр. журн. 2000. № 4. С. 15–19.
14. Protein S 100, neu-ran-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients / K. J. Lamers, P. Vos, M. M. Verbeek [et al.] // Brain Res. Bull. — 2003. — Vol. 15. — P. 261–264.

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и другие причины боли в лице: первая международная классификация и новые подходы к терапии

Н. В. Латышева, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней^{1,2}

Е. Г. Филатова, д.м.н., проф.^{1,2}

Ал. Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней института проф. образования¹

Р. Р. Парсамян, к.м.н., директор^{3,4}

Е. А. Салина, к.м.н., врач-невролог^{3,4}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна, г. Москва

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»

Минздрава России, г. Саратов

⁴«Клиника лечения боли», г. Саратов

Temporomandibular disorder and other causes of orofacial pain: first international classification and new treatment perspectives

N. V. Latysheva, E. G. Filatova, Al. B. Danilov, R. R. Parsamyan, E. A. Salina

Sechenov University, Alexander Vein Headache Clinic; Moscow, Russia

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Pain Clinic; Saratov, Russia

Резюме

Диагностика и лечение боли в лице зачастую представляет собой серьезную проблему вследствие сложностей сбора анамнеза, многогранного патогенеза, а также наличия сопутствующей патологии, в первую очередь психических заболеваний и психосоциальных факторов. В настоящее время наблюдается серьезная гипердиагностика невралгии тройничного нерва. В то же время причинами боли в лице могут быть и другие виды нейропатической боли, а некоторые формы дисфункции височно-нижнечелюстного сустава вообще не фигурируют в диагнозах. Правильная диагностика причины боли в лице важна не только для выбора оптимальной терапии, но и для минимизации риска нежелательных явлений. Кроме того, было показано, что орофациальная боль при отсутствии лечения часто переходит в хроническую форму и становится резистентной к лечению. Для многих пациентов в данном случае потребуются нелекарственные методы терапии, фармакотерапия и психологическая поддержка. Целью статьи является обзор новой классификации орофациальной боли, а также распространенности, патогенеза и подходов к лечению дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, тригеминальной невралгии, персистирующей идиопатической лицевой боли, синдрома пылающего рта и других форм орофациальной боли.

Ключевые слова: боль в лице, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, тригеминальная невралгия

Summary

The diagnosis and treatment of orofacial pain is in many cases a complex task due to difficulties in history taking, multi-faceted pathology, psychiatric comorbidities and psychosocial factors involved in such pain. Neurologists tend to overdiagnose trigeminal neuralgia. However, other types of neuropathic orofacial pain are also common. Moreover, neurologists are often unfamiliar with the temporomandibular disorder and tend to neglect this extremely prevalent cause of orofacial pain. Correct understanding of the causes of orofacial pain is vital not only for treatment selection, but also to minimize the risk of adverse events associated with unnecessary medications. Moreover, untreated orofacial pain often becomes chronic and treatment resistant. Many patients in this case would require physical therapy, pharmacological treatments, cognitive behavioral therapy and other support options. The aim of this paper is to review the new international classification of orofacial pain as well as the prevalence, pathophysiology and treatment of the temporomandibular disorder, trigeminal neuralgia, persistent idiopathic facial pain, burning mouth syndrome and other forms of orofacial pain.

Key words: orofacial pain, temporomandibular disorder, trigeminal neuralgia.

Термином «орофациальная боль» называется боль в области лица и ротовой полости. Поскольку эти зоны имеют богатую иннервацию, причиной боли в лице может быть большое количество различных структур. Как и боль другой локализации, по истечении трех месяцев орофациальная боль становится хронической, что существенно меняет подходы к ее лечению. В крупных популяционных исследованиях было показано, что распространенность боли в лице крайне высока и дости-

гает 26% [1]. При этом при повторном опросе через четыре года боль сохранялась у 54% участников исследования, что указывает на высокий потенциал хронизации боли в лице.

Пациенты с болью в лице обращаются к врачам многих специальностей, включая стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, неврологов, нейрохирургов, терапевтов и оториноларингологов. При этом во многих случаях диагностика боли в лице вызывает у врачей серьезные затруднения.

Боль в лице может быть вызвана целым рядом причин. В новой и на данный момент последней редакции Международной классификации головной и лицевой боли третьего пересмотра (МКГБ-3, 2018 год) болевые синдромы в области лица приводятся в главе 11 «Головная или лицевая боль, связанная с патологией костей черепа, шеи, глаз, ушей, носа, носовых пазух, зубов, полости рта или других структур лица и шеи» и главе 13 «Болевые краниальные нейропатии и другие лицевые

боли» [2]. При этом среди причин лицевой боли в основном описаны невралгии и невропатии.

В 2019 году выпущена долгожданная первая версия Международной классификации орофациальной боли 1,0-бета, в которой систематизированы все описанные на данный момент причины боли в лице (International Classification of Orofacial Pain, ICOP) [3]. В классификации выделено шесть основных видов боли в лице, краткая версия классификации представлена в табл. 1.

Дентоальвеолярные причины лицевой боли являются самой частой ее этиологией, их распространенность превышает 50% [4].

Заболевания, относящиеся к разделам 4–6, нечасто встречаются в практике невролога. Одной из распространенных ошибок трактовки причины лицевой боли является гипердиагностика тригеминальной невралгии (ТН) с последующим длительным и неэффективным лечением карбамазепином. В то же время показано, что ТН является относительно редкой причиной лицевой боли [5], а ее встречаемость несопоставима с миофасциальными причинами боли в лице. Именно поэтому во многих случаях назначение карбамазепина отказывается бесполезным, при этом пациенты испытывают неприятные нежелательные явления, связанные с его приемом. Кроме того, карбамазепин, особенно в высоких дозах, является индуктором цитохрома P450 и снижает концентрацию других принимаемых лекарственных средств.

Среди неврологических причин орофациальной боли (разделы классификации 2–6) наиболее распространенной формой является болевая форма дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС). Боль в лице, связанная с патологией в области ВНЧС и окружающих мышц, встречается у 19–26% взрослого населения, причем у женщин она наблюдается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин, а максимальная распространенность наблюдается в молодом возрасте [6–7]. ДВНЧС является одним из трех наиболее распространенных видов хронической боли вместе с головной болью и болью в спине [8]. Подробная диагностика ДВНЧС в соответствии с новой классификацией DC-TMD [9] представлена в обзоре Н. В. Латышевой с соавт. [10].

1. Орофациальная боль, связанная с заболеваниями дентоальвеолярных и сопутствующих структур.
2. Орофациальная боль, связанная с дисфункцией мышц:
 - первичная миофасциальная боль;
 - вторичная миофасциальная боль.
3. Орофациальная боль, связанная с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС):
 - первичная артралгия;
 - вторичная артралгия на фоне артрита или дисфункции ВНЧС.
4. Орофациальная боль, связанная с повреждением черепно-мозговых и других региональных нервов:
 - а) повреждение тройничного нерва:
 - классическая тригеминальная невралгия (сосудисто-корешковый конфликт),
 - вторичная тригеминальная невралгия (рассеянный склероз, объемное образование, другие причины),
 - идиопатическая тригеминальная невралгия,
 - тригеминальная нейропатическая боль, не являющаяся тригеминальной невралгией (связанная с *Herpes zoster*, постгерпетическая, посттравматическая, связанная с другими причинами);
 - б) повреждение языкоглоточного нерва:
 - классическая невралгия языкоглоточного нерва,
 - вторичная невралгия языкоглоточного нерва,
 - идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва,
 - нейропатическая боль, связанная с повреждением языкоглоточного нерва.
5. Орофациальная боль в картине первичной головной боли (мигрень, головная боль напряжения, тригеминальные вегетативные цефалгии).
6. Идиопатическая орофациальная боль:
 - синдром пылающего рта,
 - персистирующая идиопатическая лицевая боль,
 - персистирующая идиопатическая дентоальвеолярная боль.

В современной классификации ICOP представлено два подтипа болевой формы ДВНЧС: *орофациальная боль, связанная с дисфункцией мышц, и орофациальная боль, связанная с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС)* (разделы 2 и 3).

В первом случае источником боли являются мышцы жевательной группы: жевательные, крыловидные и височные, во втором боль исходит из структур самого сустава. Острая боль при ДВНЧС часто возникает под действием определенных провокаторов, например после травмы или длительного лечения у стоматолога, симптомы обычно самостоятельно исчезают со временем. Хроническая боль теряет связь с провоцирующими факторами, может не зависеть от жевания, открывания рта и беспокоить пациента в течение всего дня.

Пациенты с ДВНЧС могут ощущать боль в лице, в области верхней и нижней челюстей, в шее и плечах, а также в ухе и вокруг уха. Боль может быть постоянной или появляться при жевании, разговоре, открывании рта. Эти прострелы не являются проявлением повреждения тройничного нерва, а отражают активацию миофасциальных курковых точек при растяжении мышцы. Зачастую боль также сопровождается ощущением

усталости в лице и отеком. Это означает, что боль в лице, в ухе, спереди и возле уха, а также шум в ухе могут являться симптомом ДВНЧС и не свидетельствовать о наличии ЛОР-патологии. Кроме боли, встречаются и такие более редкие и поэтому еще более трудные для диагностики симптомы, как шум, звон или заложенность в ушах, несистемное головокружение. Болевые ощущения могут развиваться постепенно, но многие пациенты отмечают резкое начало боли и сопутствующих симптомов.

При обращении пациента с болью в лице неврологу необходимо провести правильное обследование с целью диагностики и оптимального лечения таких пациентов. Это позволит избежать излишнего перенаправления пациентов к стоматологам и ЛОР-врачам и ненужных, а зачастую болезненных исследований.

Для диагностики болевой формы ДВНЧС необходимы подробный сбор анамнеза, осмотр и пальпация; визуализационные исследования не требуются. Следует отметить, что для полноценного осмотра необходимо соблюдать правильный протокол пальпации мышц: три точки в височной мышце (передний, средний и задний отделы) и три точки в области жевательной мышцы

Таблица 2
Критерии диагноза болевой формы ДВНЧС [9]

Миофасциальный болевой синдром

Данные анамнеза (оба из нижеперечисленного):

- боль в области челюсти, виска, уха или кпереди от уха и
- боль изменяется при движении нижней челюсти, жевании или парафункциональной активности

Данные осмотра (все из нижеперечисленного):

- подтверждение локализации боли в области жевательной и (или) височной мышц и
- воспроизведение боли при пальпации жевательной или височной мышцы и
- локальная боль в месте пальпации или распространение боли за пределы пальпируемого участка за пределы пальпируемой мышцы

Артралгия

Данные анамнеза
(см. выше)

Данные осмотра (все из нижеперечисленного):

- подтверждение локализации боли в области ВНЧС и
- воспроизведение боли при как минимум одной провокационной пробе:
 - пальпации в области или вокруг мышечкового отростка нижней челюсти,
 - максимальном активном или пассивном открывании рта, боковом движении или протрузии нижней челюсти

(начало мышцы, тело мышцы и место ее прикрепления). На практике наиболее удобно проводить трансбуккальную пальпацию жевательной мышцы. Подтверждением диагноза миофасциального болевого синдрома является воспроизведение характерной (знакомой) для пациента боли.

Для определения наличия артралгии необходимо подтвердить, что боль, ощущаемая пациентом в лице, локализуется в области ВНЧС и воспроизводится при провокационных пробах: пальпации в области или вокруг мышечкового отростка нижней челюсти или при максимальном активном или пассивном открывании рта, боковом движении или протрузии нижней челюсти.

Критерии диагноза орофациальной боли, связанной с дисфункцией мышц, и орофациальной боли, связанной с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, представлены в табл. 2.

Этиология ДВНЧС многогранна и представляет собой сочетание психологических, постуральных, ортопедических, генетических, биопсихосоциальных и окклюзионных факторов [11–13].

Окклюзия стала первым и наиболее обсуждаемым этиологическим фактором ДВНЧС. Костен описал дистальный прикус как одну из основных причин ДВНЧС. Однако процедуры по исправлению прикуса не приводили к облегчению симптомов. Роль окклюзии в развитии ДВНЧС сегодня считается спорной, и в целом нарушения прикуса рассматриваются как вспомогательный — поддерживающий или предрасполагающий факторы.

Иницирующие факторы, приводящие к появлению симптомов, в основном связаны с травмой и чрезмерной нагрузкой жевательной системы. Поддерживающими факторами также являются [13]:

- поведенческие (сжатие зубов, бруксизм, патологическое положение головы);
- социальные (могут влиять на восприятие боли);
- эмоциональные (депрессия и тревога);
- когнитивные (катастрофизация).

Предрасполагающими факторами являются патофизиологические, психологические и структурные процессы, которые значительно изменяют функцию жевательной системы и повышают риск развития ДВНЧС. Сложный статистический анализ показал, что следующие окклюзионные факторы могут иметь скромное значение в развитии ДВНЧС [13]:

- открытый прикус;
- дистальный прикус (перекрытие более 5 мм);
- прямой прикус;
- перекрестный прикус;
- более пяти отсутствующих задних зубов;
- плохое качество реставраций и плохо подобранный протез.

Таким образом, окклюзионный фактор объясняет лишь 10–20 % этиологии ДВНЧС. Также было показано, что не трение, а в большей

степени именно длительное сжатие зубов является наиболее негативным фактором для функции ВНЧС и окружающих мышц. Таким образом, не столько ночной, сколько дневной бруксизм может быть серьезной причиной острой миофасциальной боли при ДВНЧС [13–14], но, скорее всего, не является причиной хронической орофациальной боли [15].

Наличие симптомов депрессии в два раза повышает вероятность артралгической формы ДВНЧС, а тревожные расстройства чаще сопутствуют миалгии при ДВНЧС [16]. При этом более высокий уровень депрессии и соматизации выявляется именно у пациентов с болевой, а не внутрисуставной формой ДВНЧС.

В последние годы в работах ведущих российских и зарубежных исследователей хронической боли впервые высказаны предположения о возможных «центральных» причинах ДВНЧС, в частности о роли возможной дисфункции систем контроля боли [10, 14, 17–18]. В частности, было показано, что распространенность болевой формы ДВНЧС при хронической мигрени значительно превышает таковую при эпизодической мигрени. Авторы высказали предположение, что боль и миофасциальный болевой синдром при ДВНЧС могут быть вызваны нарушением обработки болевых импульсов в центральной нервной системе и быть не связанными с периферическими и стоматологическими факторами.

Таким образом, сегодня болевая форма ДВНЧС рассматривается в качестве синдрома центральной сенситизации. При этом миофасциальная боль может быть как причиной, так и следствием центральной сенситизации и дефицита антиноцицептивных систем в головном мозге.

В настоящее время отсутствуют крупные исследования и официальные рекомендации по лечению орофациальной боли, связанной с дисфункцией мышц жевательной группы и заболеваниями ВНЧС. Как в лечении любых видов хронической боли, важную роль играет обучение пациентов о причинах развития боли и ее поддержания в хроническом состоянии. Помимо самостоятельного использования техник релаксации и лечебной физкультуры,

некоторую позитивную роль могут сыграть методики мануальной терапии. Также можно предложить пациентам обучение техникам самоконтроля боли в рамках курса когнитивно-поведенческой терапии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) часто являются препаратами первого выбора при острой боли, а их использование должно быть минимизировано при хронической миофасциальной боли в лице, особенно вне ее обострения. Более того, обзор кохрановского сообщества продемонстрировал отсутствие высокой эффективности всех лекарственных средств в лечении боли при ДВНЧС [19]. В то же время при хроническом течении ДВНЧС рекомендовано рассмотреть назначение amitриптилина в малых дозах (до 75 мг в сутки). Выбор amitриптилина в качестве препарата первого ряда обусловлен не только его антиноцицептивными свойствами, но и некоторым риском развития бруксизма на фоне приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [20].

В течение многих лет в лечении болевой формы ДВНЧС используются различные капсы [14]. Однако данные об эффективности твердых и мягких шин при болевой форме ДВНЧС противоречивы и могут быть связаны с эффектом плацебо [21]. Ортодонтические методы также неэффективны в лечении боли в лице [22]. У пациентов с хронической болью без существенного нарушения функции ВНЧС следует избегать хирургического вмешательства, так как это может привести к усилению боли.

За последние годы накоплен большой объем исследований, продемонстрировавших существенную эффективность ботулотоксина типа А (БТА) в лечении болевой формы ДВНЧС, а также ночного и дневного бруксизма [23–28]. Такая терапия может позволить не только достичь длительного и устойчивого расслабления мышц жевательной группы и облегчения боли, связанной с миофасциальным болевым синдромом в этих мышцах, но и временной ремиссии артралгии и бруксизма. Новый мета-анализ 2019 года рекомендует использование препарата Ботокс при неэффективности других консерва-

тивных методик лечения [29]. Необходимы дальнейшие длительные двойные слепые исследования в параллельных группах для оценки долговременной эффективности БТА и оптимизации методик инъекции препарата.

Намного более редкой, но серьезной гипердиагностируемой причиной орофасциальной боли является **орофасциальная боль, связанная с повреждением черепно-мозговых и других региональных нервов**, в первую очередь тройничного и языкоглоточного нервов.

Тригеминальная невралгия

Тригеминальная невралгия (ТН) — невропатическая боль в области одной или более ветвей тройничного нерва. Боль имеет эпизодический и короткий характер, возникает обычно с одной стороны, резко начинается и прекращается. Боль описывают как невыносимую, колющую, режущую или как прохождение электрического тока, она может возникать спонтанно или провоцироваться прикосновением, приемом пищи. Число эпизодов боли может варьировать от 3 до 70 раз в день. Периоды ремиссии со временем становятся короче, а длительность боли — выше. У 65% пациентов второе обострение ТН происходит в течение последующих 5 лет [30]. Лишь у половины пациентов длительность ремиссии превышает 6 месяцев. ТН может иметь серьезные психосоциальные последствия для пациента: у 30% пациентов выявляется депрессия, и у более чем 50% — тревожные расстройства [31].

Распространенность ТН составляет 0,0003%, заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 45–60 лет. ТН подразделяют на классическую, вторичную и идиопатическую. Классическая ТН развивается на фоне сосудисто-корешкового конфликта, чаще всего с петлей верхней мозжечковой артерии. Вторичная ТН возникает при других структурных изменениях, включая рассеянный склероз и объемные образования. При идиопатической ТН отсутствуют признаки компрессии корешка тройничного нерва и другой структурной патологии. Диагностика ТН осуществляется при помощи клинического интервью, все пациенты описывают такую боль при помощи дескрипторов невропатической боли. Не существует обследования для

подтверждения диагноза. Пациентам необходимо осмотр стоматолога для исключения дентоальвеолярных причин боли. В то же время необходимо помнить, что в некоторых случаях ТН может напоминать зубную боль, что позволит избежать ненужного лечения у стоматолога и удаления здоровых зубов. Для исключения причин классической и вторичной ТН всем пациентам необходимо проведение магнитно-резонансной томографии, включая режимы 3D-T2-взвешенные изображений, 3D TOF-MRA и 3D T1-Gad [32].

В лечении ТН наиболее высокой эффективностью обладает карбамазепин в дозах 200–1600 мг. Доза повышается каждые 3–7 дней до достижения устойчивого эффекта. В случае непереносимости карбамазепина международные рекомендации указывают на возможность применения баклофена 50–80 мг или ламотриджина 200–400 мг [32–34]. В отдельных исследованиях была также показана эффективность габапентина и прегабалина в лечении ТН.

Около 10% пациентов не отвечают на противоэпилептические препараты даже в высоких дозах [30]. Кроме того, у существенной доли пациентов не удается достичь максимальных терапевтических доз препаратов ввиду их недостаточно хорошей переносимости. Таким пациентам необходимо рассмотреть возможность инъекций БТА в зону иннервации пораженной ветви тройничного нерва. В настоящее время накоплен значительный объем исследований эффективности Ботокса в лечении рефрактерной ТН. В новых мета-анализах [35, 36] показано, что инъекции Ботокса могут быть эффективным и безопасным методом лечения пациентов с ТН. Более того, в новом руководстве Европейской академии неврологии, выпущенном в июне 2019 года, Ботокс рекомендован в качестве дополнительной терапии ТН [32]. Было показано, что введение Ботокса в дозах 25–100 единиц приводит к значимому облегчению боли у 83,7% пациентов [37]. При этом важен тот факт, что эффект особенно выражен у пожилых пациентов, то есть в группе, где назначение лекарств затруднено в свете частого наличия противопоказаний и межлекарственного взаимодействия.

Таблица 3
Методы хирургического лечения ТН [14, 32–34]

Процедура	Длительность эффекта	Комментарии
Периферическая: криотерапия, неврэктомия, лазерная абляция, термокоагуляция, блокада спиртом или фенолом	50% через 12 месяцев	Локальная потеря чувствительности; подходит для пациентов с плохим состоянием здоровья, эффект не доказан в исследованиях
Гассеров узел: радиочастотная термокоагуляция, ризотомия глицеролом, баллонная компрессия (БК)	50% через 6 лет	Потеря чувствительности у 50%, редко дизестезия; подходит для пациентов с плохим состоянием здоровья, БК — нарушения жевания у 50%
Гамма-нож	52% через 3 года	Сенсорные нарушения у 6–10%; облучение боли может начаться через 6 месяцев, неинвазивная процедура
Микроваскулярная декомпрессия	73% через 5 лет	Возможна потеря слуха; самое значительное улучшение качества жизни, самый длительный эффект

В случае существенного снижения качества жизни и неэффективности фармакологического лечения необходима консультация нейрохирурга для решения вопроса о возможности хирургического вмешательства. Микроваскулярная декомпрессия обеспечивает наиболее долгое облегчение боли при сохранении функции тройничного нерва (табл. 3). Чрезкожные паллиативные деструктивные процедуры и стереотаксическая радиохирургия могут обеспечить временное облегчение боли, но во многих случаях приводят к развитию онемения на лице, которое усиливается после повторных процедур.

Тригеминальная невропатическая боль, не являющаяся ТН

По критериям новой классификации ICOP, тригеминальная невропатическая боль определяется как боль в лице в области одной или более ветвей тройничного нерва, вызванная другими причинами и указывающая на повреждение нерва. Боль обычно носит постоянный или почти постоянный характер и обычно описывается как жгучая, сжимающая, ноющая или колющая. Могут также наблюдаться периодические болевые пароксизмы, но, в отличие от ТН, доминирует постоянная боль. Кроме того, выявляются четкие изменения в соматосенсорной системе в области иннервации ветвей тройничного нерва: механическая и холодовая аллодиния, часто также холодовая гипералгезия. Зоны аллодинии могут быть шире, чем триггерные точки при ТН. Причинами повреждения ветвей тройничного нерва могут быть герпетическая инфекция и травма. *Herpes zoster* в 80% случаев поражает первую ветвь тройничного нерва. В случае сохранения боли через

3 месяца после появления признаков герпетической инфекции боль будет определяться как тригеминальная постгерпетическая невралгия. Это заболевание чаще развивается у пожилых, а пациентов может беспокоить жжение и зуд в области первой (в большинстве случаев), а также второй и третьей ветвей тройничного нерва.

Диагноз посттравматической тригеминальной невропатической боли устанавливается при сохранении боли на протяжении более 3 месяцев, а дебют боли происходит в течение 6 месяцев после механической, химической, термической травмы, облучения или лечения у стоматолога [3]. В данном случае могут наблюдаться как негативные (гипоестезия, гипоалгезия), так и позитивные (гипералгезия, аллодиния) соматосенсорные изменения [38].

Невралгия и невропатия языкоглоточного нерва

При невралгии языкоглоточного нерва (ЯН) наблюдается односторонняя кратковременная колющая боль в зоне иннервации не только ЯН, но и ушной и глоточной ветвей блуждающего нерва. Боль ощущается в ухе, основании языка, области миндалин и (или) ниже угла нижней челюсти. Боль обычно провоцируется глотанием, разговором или кашлем и может протекать с периодами обострения как ТН.

Невропатия ЯН протекает в виде постоянной боли в области иннервации ЯН с периодическими обострениями по аналогии с невропатией тройничного нерва. При этом могут наблюдаться сенсорные нарушения на задней половине языка и в области миндалин на одноименной стороне, глоточный рефлекс может быть снижен или отсутствовать.

Орофациальная боль в картине первичной головной боли

Первичные формы ГБ (эпизодическая и хроническая мигрень, головная боль напряжения, тригеминальные вегетативные цефалгии) также могут проявляться болью в лице. При проведении дифференциальной диагностики орофациальной боли в этом случае необходимо опираться на известные диагностические критерии этих цефалгий [2]. В случае строго односторонней ГБ необходимо исключать мигрень. Для пациентов с мигренью характерны провокаторы болевого приступа, не типичные для ДВНЧС, а также сопутствующие приступу мигренозные симптомы (тошнота, рвота, фоно- и фотофобия), нередко наследственный анамнез ГБ. В случае двухсторонней локализации боли симптомы миофасциальной болевой формы ДВНЧС напоминают ГБН. В этом случае осмотр и пальпация жевательных мышц имеют ключевое значение для диагностики.

Идиопатическая орофациальная боль

Синдром пылающего рта

Синдром пылающего рта (СПР) проявляется ощущением жжения или дизестезии, которое возникает ежедневно и длится не менее 2 часов в день на протяжении более 3 месяцев без очевидной причины при клиническом обследовании. Боль при СПР обычно двухсторонняя, в редких случаях может быть односторонней, а ее интенсивность варьирует во времени. Боль чаще ощущается на кончике языка. Боли может сопутствовать субъективное ощущение сухости во рту (около 2/3 случаев), дизестезия и изменение вкусовых ощущений (около 2/3 случаев). СПР часто наблюдается у женщин

(в 5–10 раз чаще, чем у мужчин), особенно в период менопаузы, а психологическое состояние таких пациентов аналогично таковому при других видах хронической боли. Степень соматосенсорных нарушений широко варьирует, и роль нейропатического компонента до сих пор не ясна. СПР является хроническим заболеванием с редкими периодами ремиссии. Через 5 лет после начала заболевания полная ремиссия наблюдается лишь у 3% пациентов [14].

Симптомы, напоминающие СПР, также могут быть вторичным при кандидозе, плоском лишае, гипосаливации, анемии, дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, синдроме Шегрена и сахарном диабете. В новой классификации ICOP эти состояния попадают в раздел денто-альвеолярной боли, а диагноз СПР устанавливается при условии исключения местных и системных причин боли и жжения [39]. По этой причине некоторым пациентам необходимо обследование с определением уровня фолатов, цинка, витамина В₁₂, железа, глюкозы и гликированного гемоглобина [14]. У пациентов с подозрением на системные заболевания также проводятся исследования соответствующих антител.

Этиология СПР плохо изучена, и предполагается сочетание нейропатического и дисфункционального компонентов боли. У всех пациентов необходимо оценивать уровень депрессии, тревоги, соматизации и даже вероятность психотического расстройства, что может объясняться в том числе выявленным при СПР снижением уровня дофамина в головном мозге [40].

В дополнение к обучению методам релаксации и отвлечения многим пациентам необходимо назначение антидепрессантов и антиконвульсантов, которые используются в лечении нейропатической боли. Была также показана определенная роль когнитивно-поведенческой терапии в снижении интенсивности боли. Некоторые авторы предлагают также использовать антипсихотики, в частности оланзапин, в лечении СПР [41], однако крупные исследования на эту тему отсутствуют.

Персистирующая идиопатическая лицевая боль

Персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИБЛ), ранее называв-

шаяся атипичной лицевой, наблюдается ежедневно на протяжении более 2 часов в день более 3 месяцев и может иметь разнообразную клиническую картину при отсутствии неврологического дефицита при клиническом обследовании. В начале заболевания боль чаще носит односторонний характер и локализуется в области верхней челюсти. Она может описываться как глубокая или поверхностная, иррадиировать от лица в рот и, наоборот, не соответствует зоне распределения нерва. С течением заболевания зона боли может значительно расшириться. Пациенты используют разнообразные термины для описания характера боли, периодически наблюдаются обострения, особенно на фоне стресса. Оценка чувствительности к боли от укола и тактильной чувствительности может выявлять легкие отклонения. Выявляемые нейрофизиологические изменения обычно связаны с нарушением нисходящего контроля боли. Диагноз ставится при условии отсутствия очаговых неврологических знаков и исключения стоматологических причин боли.

ПИБЛ встречается с частотой один случай на 100 тысяч человек, чаще у женщин в возрастной группе 30–50 лет [14], и является диагнозом исключения в первую очередь миофасциальной боли. ПИБЛ сегодня считается нейропатическим болевым синдромом и часто развивается после лечения у стоматолога. Также описана роль центральной сенситизации в генезе ПИБЛ. По аналогии с СПР, при ПИБЛ часто выявляются сопутствующие психиатрические заболевания.

Атипичная одонталгия

Атипичная одонталгия (АО) может являться формой ПИБЛ или посттравматической тригеминальной невропатической боли. АО представляет собой постоянную тянущую боль в области зубов, часто в месте предыдущей экстракции зуба, при этом неврологические и рентгенологические изменения отсутствуют. Боль не исчезает при лечении зуба и может распространиться на соседние зубы. АО также считается формой нейропатической боли. В ряде случаев выявляются соматосенсорные изменения на слизистой ротовой полости — в основном гиперчувстви-

тельность. Ранний диагноз важен для того, чтобы избежать ненужных стоматологических и хирургических вмешательств. Лечение АО во многом соответствует рекомендациям по лечению нейропатической боли, зачастую также требуется психотерапия.

Заключение

Орофациальная боль — боль в области лица и ротовой полости — может иметь огромное количество причин. Наиболее распространенными являются дентоальвеолярная боль и болевая форма ДВНЧС (миофасциальная боль в жевательных, крыловидных и височных мышцах и реже артралгия). Патология тройничного нерва, как невралгия, так и невропатия, является одной из важных причин обращения к неврологу и нейрохирургу. В то же время нельзя забывать о том, что эти заболевания являются редкими, а их гипердиагностика может привести к ненужным фармакологическим и хирургическим вмешательствам и задержке в распознавании наиболее распространенной в неврологической практике миофасциальной боли в лице.

Патогенез всех форм лицевой боли многогранен, в их генезе обсуждается роль невропатии волокон тройничного нерва, центральной сенситизации, нарушения нисходящего контроля боли и психосоциальных факторов. При этом хроническая боль в лице существенно снижает качество жизни пациентов [42] и ранний диагноз имеет существенное значение.

Появление новой классификации орофациальной боли ICOP, несомненно, послужит стимулом для дальнейших исследований различных форм лицевой боли, их патогенеза и новых методов терапии.

Практические выводы

- Болевая форма ДВНЧС (миофасциальный болевой синдром в мышцах жевательной группы) является самой частой причиной боли в лице в практике невролога.
- Ботулотоксин типа А (Ботокс) имеет серьезный потенциал в лечении миофасциальной боли в лице и бруксизма.
- Тригеминальная невралгия и тригеминальная нейропатическая

боль могут иметь различные причины и требуют тщательного обследования.

- Существуют эффективные методы хирургического лечения невралгии тройничного нерва.
- СПР и ПИБЛ являются редкими и недостаточно изученными формами орофациальной боли и во всех случаях должны диагностироваться после исключения более распространенных причин боли в лице.

Список литературы

1. Macfarlane A, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV. Predictors of Outcome for Orofacial Pain in the General Population: a Four-year Follow-up Study. *J Dent Res* 2004; 83: 712–717. doi.org/10.1177/154405910408300911.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2018; 38 (3rd edition): 1–211. doi.org/10.1177/0333102417738202.
3. International Classification of Orofacial Pain (ICOP), version 1.0 beta, 2019 www.ihs-headache.org/binary_data/3468_the-international-orofacial-pain-classification-committee-icop-1-beta-for-review.pdf, ссылка активна на 16.05.2019 (accessed May 16, 2019).
4. Horst OV, Cunha-Cruz J, Zhou L, Manning W, Mancl L, DeRouen TA. Prevalence of pain in the orofacial regions in patients visiting general dentists in the Northwest Practice-based REsearch Collaborative in Evidence-based DENTistry research network. *J Am Dent Assoc*. 2015; 146 (10): 721–8.e3. doi.org/10.1016/j.adaj.2015.04.001.
5. De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, Linhares MN, Guerra E, De Luca Canto G. Prevalence of trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2016; 147 (7): 570–576. doi.org/10.1016/j.adaj.2016.02.014.
6. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, Dubner R, Diatchenko L, Meloto CB, Smith S, Maixner W. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPFERA Studies. *J Dent Res*. 2016; 95 (10): 1084–92. doi.org/10.1177/0022034516653743.
7. Maixner W, Diatchenko L, Dubner R et al. Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study—the OPFERA study. *J Pain* 2011; 12 (11 Suppl): T4. dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2011.08.002.
8. Dworkin S F. The OPFERA study: act one. *J Pain* 2011; 12 (11 Suppl): T1–T3. doi.org/10.1016/j.jpain.2011.08.004.
9. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, List T, Svensson P, Gonzalez Y, Lobbezoo F, Michelotti A, Brooks SL, Ceusters W, Drangsholt M, Eftlin D, Gaul C, Goldberg LJ, Haythornthwaite JA, Hollender L, Jensen R, John MT, De Laat A, de Leeuw R, Maixner W, van der Meulen M, Murray GM, Nixdorf DR, Palla S, Petersson A, Pionchon P, Smith B, Visscher CM, Zakrzewska J, Dworkin SF; International RDC/TMD Consortium Network, International association for Dental Research.; Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014; 28 (1): 6–27. doi.org/10.11607/jop.1151.
10. Латышева Н. В., Филатова Е. Г., Осипова В. В. ДВНЧС является самой частой причиной хронической боли в лице. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 106–113. [Latyшева N, Filatova E, Osipova V. Temporomandibular disorder as the most prevalent cause of facial pain: current evidence. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017; 117 (10): 106–113. (In Russ.).] dx.doi.org/10.17116/jnevro2017117101106–113.
11. Fillingim R, Ohrbach R, Greenspan J, Knott C, Dubner R, Bair E, Baraian C, Slade GD, Maixner W. Potential psychosocial risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPFERA case-control study. *J Pain* 2011; 12: T46T60. doi.org/10.1016/j.jpain.2011.08.007.
12. Ghurye S, McMillan R. Pain-Related Temporomandibular Disorder-Current Perspectives and Evidence-Based Management. *Dent update* 2015; 42: 533–546. doi.org/10.12968/denu.2015.42.6.533.
13. Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu PD, Lascu L, Picos A, Chisnoiu R. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders—a literature review. *Clujul Med*. 2015; 88 (4): 473–8. doi.org/10.15386/cjmed-485.
14. Ghurye S, McMillan R. Orofacial pain—an update on diagnosis and management. *Br Dent J*. 2017; 223 (9): 639–647. doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.879.
15. Manfredini D, Lobbezoo F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: a systematic review of literature from 1998 to 2008. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109 (6): e26–50. doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.02.013.
16. Tournavitis A, Tortopidis D, Fountoulakis K, Menexes G, Koidis P. Psychopathological profiles of TMD patients with different pain locations. *Int J Prosthodont*. 2017; 30 (3): 251–7. doi.org/10.11607/ijp.5155.
17. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*. 2017; 37 (7): 692–704. doi.org/10.1177/0333102416686302.
18. Латышева Н. В., Платонова А. С., Филатова Е. Г. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и цервикалгия: патофизиологические механизмы и коморбидная связь с хронической мигренью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019; 119 (1): 17–22. [Latyшева N, Platonova A, Filatova E. Temporomandibular disorder and cervicgia: pathophysiology underlying the comorbidity with chronic migraine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019; 119 (1): 17–22. (In Russ.).] dx.doi.org/10.17116/jnevro20191190117.
19. Mujakperovic HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane TV. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD004715. doi.org/10.1002/14651858.CD004715.pub2.
20. Rajan R, Sun YM. Reevaluating antidepressant selection in patients with bruxism and temporomandibular joint disorder. *J Psychiatr Pract*. 2017; 23 (3): 173–9. doi.org/10.1097/jpra.0000000000000227.
21. Friction J, Look J, Wright E, Alencar FG Jr, Chen H, Lang M, Ouyang W, Velly AM. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating intraoral orthopedic appliances for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2010; 24: 237.
22. Luther F, Layton S, McDonald F. Orthodontics for treating temporomandibular joint (TMJ) disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006541. doi.org/10.1002/14651858.CD006541.pub2.
23. Connelly ST, Myung J, Gupta R, Tartaglia GM, Gizdulich A, Yang J, Silva R. Clinical outcomes of Botox injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how Botox works on muscle, pain, and the brain? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 46 (3): 322–7. doi.org/10.1016/j.ijom.2016.11.004.
24. Мингазова Л. Р., Орлова О. Р. Миофасциальный болевой синдром лица: клиника, диагностика и лечение с применением ботулинического токсина типа А. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 1: 36–43. [Mingazova L. R., Orlova O. R. Myofascial pain syndrome in the face: presentation, diagnostics and treatment with botulinum toxin type A. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010; 1: 36–43. (In Russ.).]
25. Pihut M, Ferendiuk E, Szewczyk M, Kasprzyk K, Wieckiewicz M. The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2016; 17: 29. doi.org/10.1186/s10194-016-0621-1.
26. Kahn A, Bertin H, Corre P, Praud M, Paré A, Kün-Darbois J. Assessing the effectiveness of botulinum toxin injections into masticatory muscles in the treatment of temporomandibular disorders. *J Oral Med Oral Surg* 2018; 24 (3): 107–111. doi.org/10.1051/mbcb/2018001.
27. Kim HS, Yun PY, Kim YK. A clinical evaluation of botulinum toxin-A injections in the temporomandibular disorder treatment. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2016; 38: 5. doi.org/10.1186/s40902-016-0051-7.
28. Baker JS, Nolan PJ. Effectiveness of botulinum toxin type A for the treatment of chronic masticatory myofascial pain: a case series. *J Am Dent Assoc*. 2017; 148 (1): 33–39. doi.org/10.1016/j.adaj.2016.09.013.
29. Patel J, Cardoso JA, Mehta S. A systematic review of botulinum toxin in the management of patients with temporomandibular disorders and bruxism. *Br Dent J*. 2019; 226 (9): 667–672. doi.org/10.1038/s41415-019-0257-z.
30. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ* 2014; 348: g474. doi.org/10.1136/bmj.g474.
31. Zakrzewska J M, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt S H. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain* 2017; 158: 1166–1174. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000853.
32. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbot J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, Eide PK, Leal PRL, Maarbjerg S, May A, Nurmikko T, Obermann M, Jensen TS, Cruccu G. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019; 26 (6): 831–849. doi.org/10.1111/ene.13950.
33. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM; American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Societies. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008; 15 (10): 1013–28. doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x.
34. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71: 1183–90. doi.org/10.1212/01.wnl.0000326598.83183.04.
35. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, Mostafa MR, Huy NT, Hirayama K. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2016; 17: 63. doi.org/10.1186/s10194-016-0651-8.
36. Meng F, Peng K, Yang JP, Ji FH, Xia F, Meng XW. Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2018; 11: 2343–2351. doi.org/10.2147/JPR.S168650.
37. Wu S, Lian Y, Zhang H, Chen Y, Wu C, Li S, Zheng Y, Wang Y, Cheng W, Huang Z. Botulinum Toxin Type A for refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect. *J Pain Res*. 2019; 12: 2177–2186. doi.org/10.2147/JPR.S205467.
38. Renton T, Yilmaz Z. Profiling of patients presenting with posttraumatic neuropathy of the trigeminal nerve. *J Orofac Pain* 2011; 25: 333–344.
39. McMillan R, Forsell H, Buchanan J, Glennly AM, Weldon JC, Zakrzewska JM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD002779. doi.org/10.1002/14651858.CD002779.pub3.
40. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forsell H, Hagelberg N, Tenovu O, Luotonen S, Pertovaara A, Jääskeläinen S. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain* 2011; 2: 155–160. doi.org/10.1016/j.sjpain.2011.06.004.
41. Ueda N, Kodama Y, Hori H, Umene W, Sugita A, Nakano H, Yoshimura R, Nakamura J. Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62 (3): 359–61. doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01806.x.
42. Shueb SS, Nixdorf DR, John MT, Alonso BF, Durham J. What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life? *J Dent* 2015; 43: 1203–1210. doi.org/10.1016/j.jdent.2015.06.001.

Для цитирования. Латышева Н. В., Филатова Е. Г., Данилов А. Б., Парсманян Р. Р., Салина Е. А. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и другие причины боли в лице: первая международная классификация и новые подходы к терапии // Медицинский алфавит. Серия «Обзорение». — 2019. — Т. 4. — 35 (410). — С. 40–46.



Терапевтический лекарственный мониторинг в больнице им. И. В. Давыдовского: опыт использования метода ВЭЖХ–МС/МС в практическом здравоохранении

Т. А. Родина, к.х.н., химик-эксперт лаборатории фармакокинетики
Е. С. Мельников, к.ф.н., химик-эксперт лаборатории фармакокинетики

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

Therapeutic drug monitoring in Davydovsky Hospital: using HPLC–MS/MS method in practical healthcare

T. A. Rodina, E. S. Melnikov
 Municipal Clinical Hospital n.a. I. V. Davydovsky, Moscow, Russia

Резюме

Показана важность проведения терапевтического лекарственного мониторинга с использованием тандемной жидкостной хромато-масс-спектрометрии в случае не только лекарственных средств с узким диапазоном терапевтических концентраций, но и в случае использования более «простых» препаратов, таких как антигипертензивные лекарственные средства и антикоагулянты. Приведены примеры выбора индивидуальной схемы терапии и корректировки дозы лекарственного средства с целью устранения побочных эффектов. Рассмотрены случаи решения нестандартных ситуаций, возникающих при проведении биоаналитических исследований.

Ключевые слова: **терапевтический лекарственный мониторинг, масс-спектрометрия, фармакокинетика, биоаналитика.**

Summary

There was shown that therapeutic drug monitoring by liquid tandem mass spectrometry is essential not only for the drugs with a narrow therapeutic window but also for "simple" medicines like anti-hypertension and anticoagulant drugs. The examples of choosing an individual therapy and adjusting the drug dosage to eliminate side effects were given. The cases of solving non-standard situations that arise during bioanalytical studies were considered.

Key words: **therapeutic drug monitoring, mass spectrometry, pharmacokinetic, bioanalysis.**

Мало кто осознает, сколько труда и времени тратится на создание нового лекарственного препарата (ЛП), сколько средств вложено в маленькую таблетку или ампулу, спасающую людям жизнь. А сколько, казалось бы, перспективных начинаний было выброшено на помойку из-за открывшихся, например, на стадии доклинических или клинических испытаний побочных реакций (нежелательных лекарственных реакций, НЛР). В среднем на создание одного лекарственного средства (ЛС) тратится 10–15 лет. Выбирают одну-единственную структуру порой из сотен тысяч близких по химической природе. Стоимость таких исследований может измеряться сотнями миллионов долларов.

Появление любого нового лекарственного средства всегда встречается с радостью и оптимизмом. Однако чем дольше ЛС используется в клинической практике, тем больше появляется информации о его эффективности и безопасности, суммируются данные о межлекарственных взаимодействиях. Результаты, достигнутые в области изучения метаболизма ЛС (в первую очередь цитохрома P450), фармакогенетики, свидетельствуют о том, что многие ЛС невозможно назначать по шаблону, а необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента (рис. 1).

Мощным инструментом персонализированной медицины является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), суть которого состоит в определении концентрации лекарственного вещества (ЛВ) и (или) его метаболитов в крови (реже в моче) и в корректировке дозы и кратности приема препарата на основании полученных данных.

Для внедрения такого подхода в практику в 2013 году в Центре персонализированной медицины (ЦПМ) ГКБ им. И. В. Давыдовского (г. Москва) была создана лаборатория фармакокинетики, которую оснастили ВЭЖХ-системой Nexera с МС/МС-детектором LCMS-8040 (Shimadzu, Япония).

За прошедшие годы нами были разработаны и внедрены в практику методики [1–6] определения ЛВ из разных фармакологических групп, а именно: антикоагулянты, антиконвульсанты, гипотензивные, гипогликемические, противоопухолевые ЛС. Краткое описание некоторых методик представлено в табл. 1.

Считается, что ТЛМ необходим прежде всего для ЛС с узким диапазоном терапевтических концентраций, например для карбамазепина. Однако наша практика показала, что ТЛМ может быть полезен и для более простых ЛС. Например, эналаприл, широко известное и давно используемое во врачебной практике ЛС, редко

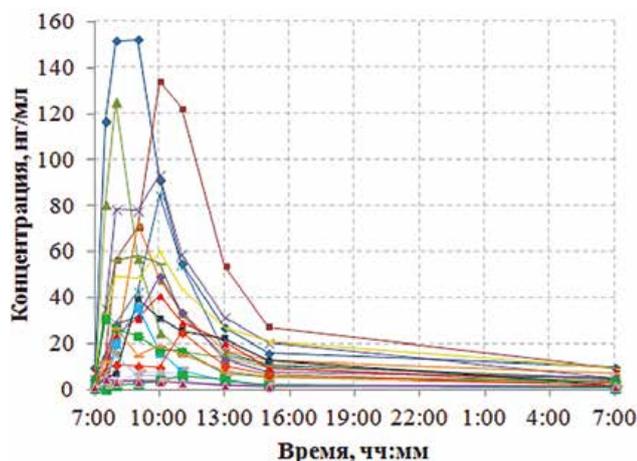


Рисунок 1. Индивидуальные фармакокинетические кривые при суточном мониторинговании ЛВ в сыворотке крови пациентов, принимавших один и тот же противоопухолевый препарат в одинаковой дозе, в одно и то же время. Видно, насколько значимы различия фармакокинетики у людей в одной популяции, а следовательно, столь же ощутимой может быть разница в ответе организма на терапию.

применяется в виде монотерапии. Как правило, пациенты принимают несколько гипотензивных препаратов, причем в большинстве случаев требуется назначение ЛС из других групп для лечения сопутствующих патологий. В такой ситуации по клиническим проявлениям трудно понять, связаны ли побочные эффекты или неэффективность лечения именно с изучаемым ЛС, либо состояние пациента обусловлено иными факторами.

Эналаприл является пролекарством и сам по себе оказывает слабое антигипертензивное действие. Активный

метаболит эналаприла эналаприлат образуется в организме при гидролизе под действием карбоксилэстеразы. В связи с этим выраженность и длительность гипотензивного действия при приеме эналаприла во многом определяется скоростью его гидролиза до эналаприлата, которая может значительно различаться у пациентов. Опасность при применении эналаприла представляют гипотония и ее осложнения. При правильно подобранном режиме дозирования концентрация эналаприлата в плазме крови должна оставаться в рамках терапевтического диапазона (10–50 нг/мл), а клинический эффект сохраняется до 24 часов после приема препарата. Однако в целом ряде случаев при его назначении трудно добиться стабильного снижения артериального давления (АД) до необходимого уровня. Это связано, по нашему мнению, с тем, что при назначении ЛС не учитывается фенотип пациента по скорости гидролиза эналаприла, определить который можно, рассчитав отношение концентрации эналаприла к концентрации эналаприлата в сыворотке крови человека. Данный подход является прямым методом оценки метаболической активности. Параллельно контролируется абсолютное значение концентрации ЛВ в сравнении со средними (нормальными) значениями. Полученная в ходе проведения ТЛМ информация помогает принять решение о коррекции дозы, кратности приема, отмене или замене препарата, если это необходимо.

Алгоритм выбора индивидуальной схемы терапии эналаприлом проиллюстрирован следующим примером (табл. 2). В стационар поступил пациент Г., которому

Таблица 1
Некоторые методики, разработанные в лаборатории фармакокинетики ЦПМ ГКБ им. И. В. Давыдовского

№	Аналит	Объект	Метод пробоподготовки	Аналитический диапазон, нг/мл	Колонка	Элюент	Режим ионизации и детектирования	Ссылка
1.	Эналаприл Эналаприлат		Осаждение белков 50% ТФУ	5–250				1
2.	Метопролол Нифедипин	Сыворотка	Осаждение белков AcN	5–250	Phenomenex Synergi Polar-RP 50 × 4,6 мм, 4 мкм	A: 1% FA / вода	ESI+, MRM	2, 3
	Дегидронифедипин Бисопролол			1–250		B: 1% FA / AcN		
3.	Карбамазепин	Сыворотка	Осаждение белков AcN	50–20000		Градиентный режим		4
	Карбамазепин-10,11- эпоксид			5–2000				
4.	Дабигатран Ривароксабан Апиксабан	Сыворотка	Осаждение белков MeOH и разбавление водой	1–1000	Waters XBridge C18 50 × 4,6 мм, 3,5 мкм	A: 0,1% FA / вода	ESI-, MRM	5, 6
	Варфарин			10–2000				
5.	Лозартан Лозартан-карбоксилат Глибенкламид	Сыворотка, моча	Осаждение белков AcN	5–1000		B: 0,1% FA / cap	ESI+, MRM	*
	Новый противоопухолевый препарат			0,5–200				

Примечание: ESI+ — положительная ионизация в режиме электрораспыления, ESI- — отрицательная ионизация в режиме электрораспыления, MRM (multiple reaction monitoring) — мониторинг множественных реакций, AcN — ацетонитрил, MeOH — метанол, FA (Formic Acid) — муравьиная кислота; * — статья находится в печати, ** — исследование в настоящее время продолжается.

Таблица 2
Подбор терапевтической дозы эналаприла пациенту Г.

День	Доза	Проба № 1 (до приема)		Проба № 2 (через 4 часа после приема)	
		Эналаприл, нг/мл	Эналаприлат, нг/мл	Эналаприл, нг/мл	Эналаприлат, нг/мл
1-й	10 мг 2 раза в день	Ниже НПКО*	44,32	5,25	131,09
4-й	7,5 мг 2 раза в день	Ниже НПКО	38,75	Ниже НПКО	72,68
8-й	5 мг 2 раза в день	Ниже НПКО	33,55	Ниже НПКО	34,65

Примечание:* — НПКО — нижний предел количественного определения.

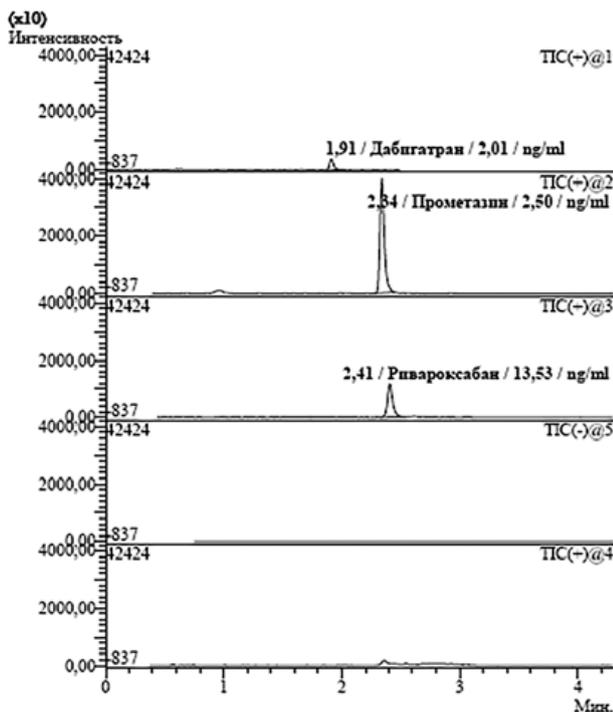


Рисунок 2. Хроматограмма образца сыворотки крови пациента Н. с низкой приверженностью к лечению антикоагулянтами, на хроматограмме присутствует только пик соответствующий внутреннему стандарту.

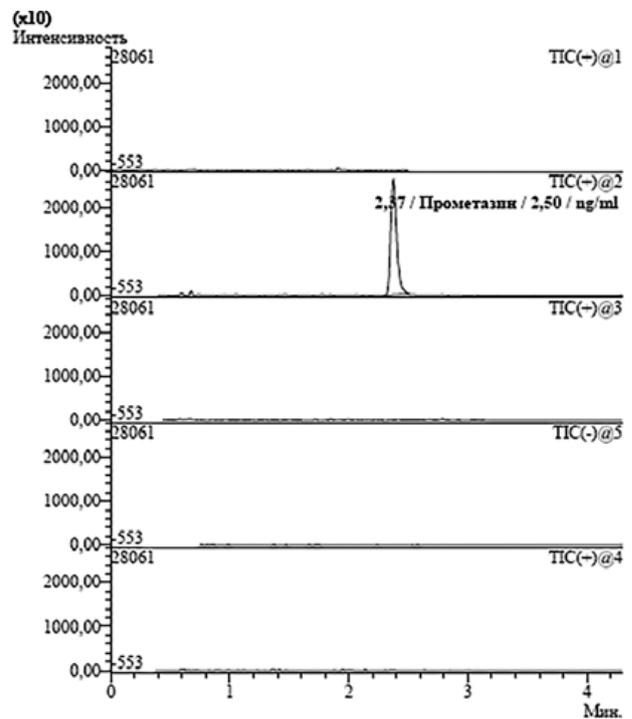


Рисунок 3. Хроматограмма образца сыворотки крови пациента Л. которому производилась замена дабигатрана на ривароксабан (до приема препарата).

ранее был назначен прием эналаприла дважды в день по 10 мг. Данная схема позволяла добиться желаемого терапевтического эффекта, однако при проведении ТЛМ было выявлено повышенное значение концентрации активного метаболита в крови. В последующие дни доза препарата дважды снижалась, и всякий раз мы проводили определение концентрации эналаприла и его метаболита. В конечном счете доза была снижена в два раза, терапевтический эффект остался на прежнем уровне, а значения концентраций стали соответствовать нормальным значениям, соответственно значительно уменьшился риск гипотонии.

Особенно трудно на практике проконтролировать, сколько добросовестно пациент выполняет предписание врача. Часто неэффективность лечения связана не с низким качеством препарата или особенностями метаболизма ЛС, а является следствием низкой приверженности больного лечению, что является огромной общемировой проблемой [7]. Даже в условиях стационара можно столкнуться с таким явлением, а ежеминутно следить за каждым

больным, принял ли он препарат, невозможно. Эффективно и эффективно бороться с этой проблемой помогает ТЛМ. Обычно пациента невозможно уличить в подобной халатности по отношению к собственному здоровью, но хроматограмма, на которой отсутствует пик ЛВ, хотя пациент должен был его принимать, является неоспоримым доказательством и дает врачу возможность своевременно принять необходимые меры.

Наши наблюдения при проведении ТЛМ пациентов, госпитализированных по поводу ишемического инсульта, которым при этом ранее была назначена антикоагуляционная терапия, показывают, что в порядка 40 % случаев причиной развития острого состояния являлась именно низкая приверженность лечению. В пробах сыворотки крови данной категории пациентов новые оральные антикоагулянты (НОАК) и варфарин либо не были обнаружены вовсе (рис. 2), либо значение концентрации едва превышало НПКО методики.

В других случаях, составляющих порядка 6 % проведенных исследований, были определены концентрации

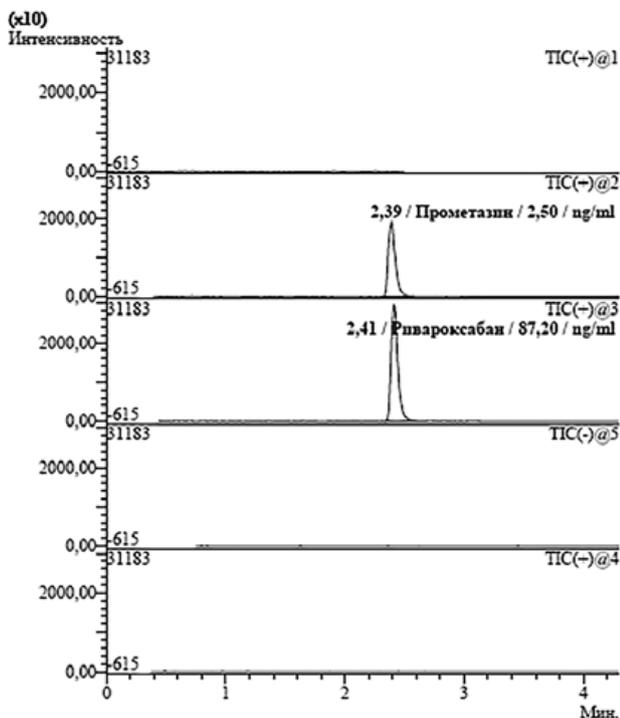


Рисунок 4. Хроматограмма образца сыворотки крови пациента Л, которому производилась замена дабигатрана на ривароксабан (через 4 часа после приема ривароксабана).

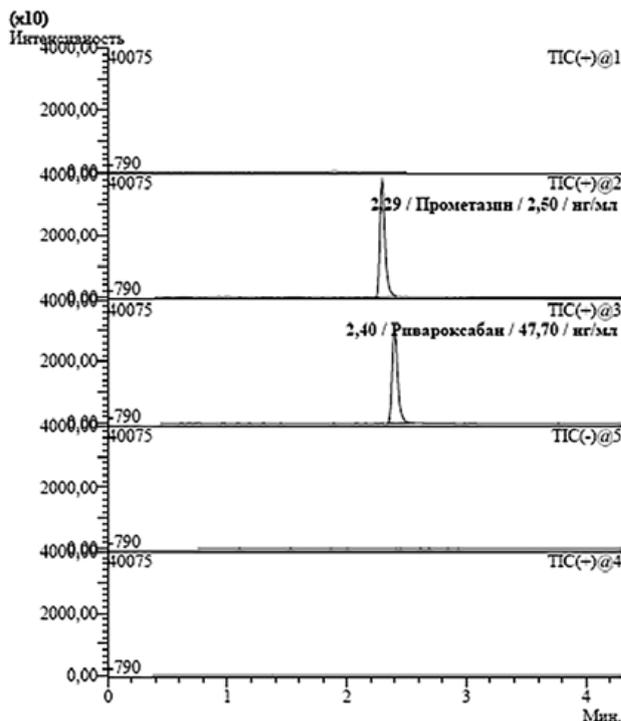


Рисунок 5. Хроматограмма образца сыворотки крови пациентки Ж, в первый день исследования на фоне кровотечения.

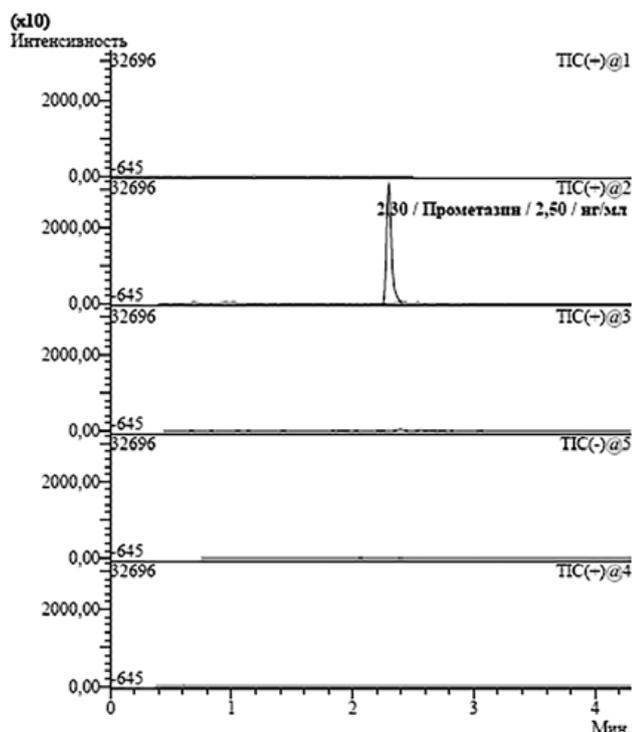


Рисунок 6. Хроматограмма образца сыворотки крови пациентки Ж, после изменения схемы лечения, проба до приема препарата.

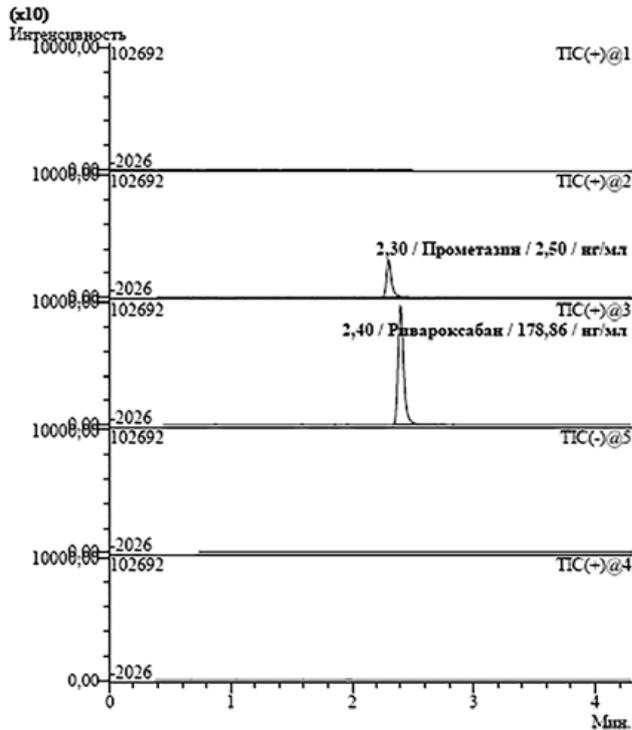


Рисунок 7. Хроматограмма образца сыворотки крови пациентки Ж, после изменения схемы лечения, проба через 4 часа после приема препарата.

НОАК, существенно превышающие средние максимальные значения. В данной группе пациентов проводилась коррекция дозы препарата для своевременно предотвращения НЛР.

Важной задачей ТЛМ является контроль в ситуации вынужденной замены одного антикоагулянта другим,

например при выявлении хронической болезни почек у пациента Л. (рис. 3, 4).

Наиболее часто встречаются случаи замены варфарина на более безопасные НОАК. Стоит отметить, что снижение концентрации варфарина при подобном переключении происходит очень медленно ($T_{1/2}$ варфа-

рина составляет около 40 часов), поэтому требуется тщательный подбор дозы и времени приема НОАК, поскольку ввиду синергизма велика вероятность развития НЛР. Количество пациентов, которым проводится замена антикоагулянта, составило приблизительно 10% от общего количества всех, которым проводился ТЛМ антикоагулянтов.

Интересен случай пациентки Ж., которая принимает ривароксабан 15 мг дважды в день по причине двухсторонней тромбоэмболии легочной артерии. На фоне приема препарата и менструации развилось маточное кровотечение. Первый отбор крови был сделан через 19 часов после последнего приема препарата, и наблюдалась концентрация ривароксабана 47,7 нг/мл, что следует считать повышенным значением с учетом прошедшего с последнего приема времени.

Через 2 дня фармакокинетическое исследование было проведено повторно. Пациентке скорректировали дозировку, она стала принимать 20 мг раз в день. В период между первым отбором (на фоне кровотечения) и последующими отборами, проведенными через 2 дня, пациентка не принимала ривароксабан. В точке отбора до приема 20 мг ривароксабана наблюдаются лишь следы ривароксабана (рис. 6), тогда как в пробе сыворотки крови, отобранной через 4 часа после приема препарата определено 178,9 нг/мл ривароксабана, что можно расценивать как нормальный уровень концентрации (рис. 7). Повторных эпизодов маточного кровотечения после коррекции дозы не отмечалось.

Как видно из приведенных примеров, метод ВЭЖХ-МС/МС при проведении ТЛМ способен дать врачу ответы на многие вопросы и внести ясность в сложных случаях, возникающих при назначении широкого круга ЛС. Однако, несмотря на уникальные технические характеристики масс-анализаторов с тройным квадруполом, качество и достоверность результатов очень сильно зависят от уровня знаний и опыта химика-аналитика в области хроматографии и масс-спектрометрии. Следующий пример демонстрирует, какие неожиданные и нестандартные ситуации могут возникать при проведении биоаналитических исследований.

При рутинном анализе проб сыворотки пациентов, принимавших нифедипин, было сделано любопытное наблюдение: в одних случаях хроматограмма для нифедипина имела такой же вид, как у калибровочных образцов (рис. 8 А) и образцов контроля качества (quality control, QC), но в других случаях на хроматограмме наблюдалось два пика (рис. 8 В). Один из них соответствовал по времени удерживания нифедипину, а второй относился к неизвестному веществу, которое удерживалось слабее нифедипина, но при этом пики были хорошо разделены хроматографически.

Для объяснения мы выдвинули две гипотезы. Во-первых, наличие двух пиков могло быть связано с какими-либо проблемами хроматографического разделения, например усталость или загрязнение сорбента и (или) старая предколонка, в этом случае оба пика могут соответствовать нифедипину, который элюировался в виде

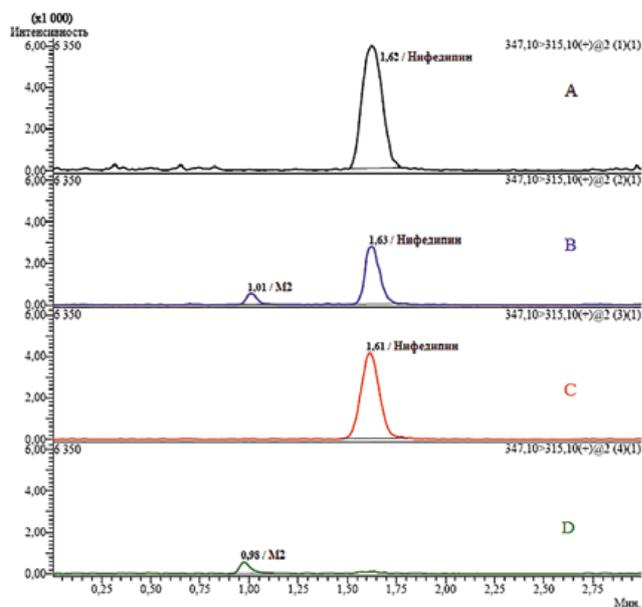


Рисунок 8. А — хроматограмма калибровочного образца (интактная сыворотка крови и стандартный раствор нифедипина); В — хроматограмма образца сыворотки крови пациента, пробоподготовка осаждением белков ацетонитрилом; С — хроматограмма того же образца сыворотки крови пациента, пробоподготовка методом экстракции этилацетатом при pH около 9; D — хроматограмма того же образца сыворотки крови пациента, пробоподготовка методом экстракции этилацетатом при pH около 5 (повторная экстракция после извлечения нифедипина этилацетатом при pH около 9).

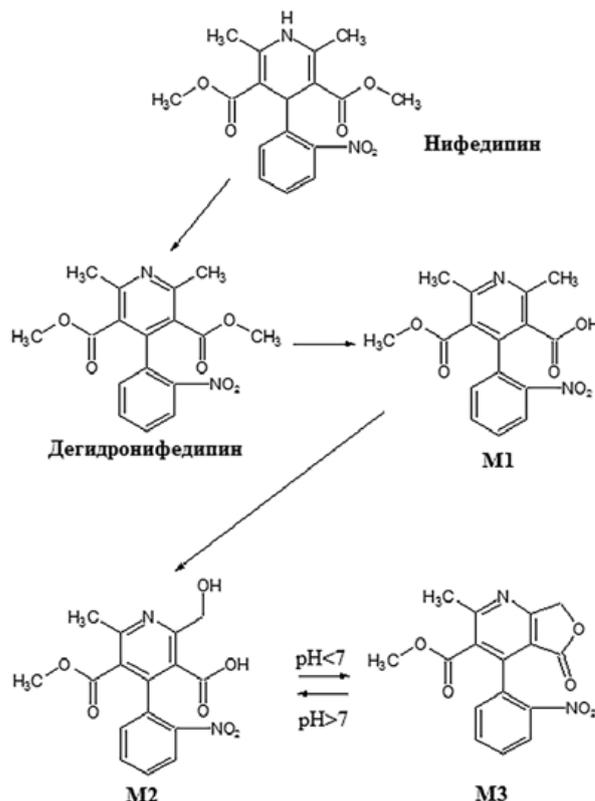


Рисунок 9. Схема метаболизма нифедипина.

двух зон. Во-вторых, возможна интерференция с каким-то другим веществом в составе образца. При этом следует учитывать, что масс-спектрометрический детектор работал в режиме MRM^+ (регистрировался переход

347,1→315,1), то есть использовался высокоселективный режим работы, и риск интерференции с каким-либо посторонним соединением нам казался крайне низким, так как для этого неизвестное вещество должно иметь не только такую же молекулярную массу (М. м.), что и аналит, но и максимально близкую структуру, чтобы иметь аналогичный путь фрагментации.

Первая гипотеза была отвергнута по следующим причинам: во-первых, два пика присутствовали лишь на части хроматограмм проб пациентов, тогда как для других образцов, проанализированных в рамках того же аналитического цикла, второй («неизвестный») пик отсутствовал, причем его никогда не было на хроматограммах калибровочных и QC-образцов; во-вторых, оставались постоянными время удерживания и асимметрия основного пика, хотя их изменения следует ожидать в случаях ухудшения условий хроматографического разделения.

В связи с вышесказанным вторая гипотеза о наличии в образцах неустановленного компонента со сходной структурой и соответствующей нифедипину молекулярной массой была принята за основную.

При внимательном изучении информации [8] о биотрансформации нифедипина было обнаружено, что у него существует метаболит M2 (рис. 9), М. м. которого (346,29) практически точно соответствует М. м. нифедипина (346,33). MRM-переход, использованный для детектирования нифедипина (347,1→315,1), обусловлен отщеплением CH_3OH от $[\text{M}+\text{H}]^+$. Структура метаболита также дает возможность для такой реакции при фрагментации.

Обосновать предположение о том, что второй пик на хроматограммах нифедипина относится к метаболиту, помогла серия экспериментов. Поскольку закупка стандартного образца предполагаемого метаболита для прямого доказательства нашей гипотезы была бы затратной и длительной по времени, а интерпретация результатов требовалась довольно быстро, для подтверждения либо опровержения нашей второй гипотезы были проведены дополнительные мероприятия.

Нифедипин не обладает выраженными кислотными или основными свойствами, причем даже нет достоверной непротиворечивой информации о его рКа. Метаболит M2, напротив, содержит карбоксильную группу, придающую кислотные свойства, а также слабоосновный пиридиновый атом азота. Таким образом, химические свойства нифедипина и M2 радикально отличаются, и эти вещества можно разделить на этапе пробоподготовки образца сыворотки методом жидкость-жидкостной экстракции. Действительно, при основных значениях pH в органическую фазу извлекался только сам нифедипин (рис. 8 С), метаболит M2 в ионизированной форме оставался в водной фазе, откуда экстрагировался после подкисления до pH около 5 (рис. 8 D). Эти эксперименты в сочетании с литературными данными являются вескими доказательствами того, что два пика на хромато-

грамме нифедипина соответствуют разным веществам, а «неизвестный» пик с большой вероятностью относится к метаболиту M2.

Описанный пример ярко демонстрирует необходимость уделять большое внимание условиям хроматографического разделения при разработке биоаналитических методик с применением метода ВЭЖХ–МС/МС. Несмотря на высокую селективность детектирования в режиме MRM, всегда существует риск, что в образце окажутся неизвестные соединения, имеющие близкую молекулярную массу и (или) строение, что приведет к перекрестному детектированию. При недостаточном хроматографическом разделении может быть получен завышенный результат по концентрации аналита. Также хочется отметить, что описанный случай не является уникальным в нашей практике. Ситуация, когда появлялся лишний пик или при применении методики возникали другие неожиданности имеют место практически в каждой пятой методике. Однако при вдумчивом и всестороннем анализе всегда находится объяснение любым нестандартным наблюдениям и отклонениям.

В заключение хотелось бы отметить, что все описанные выше методики были разработаны на оборудовании фирмы Shimadzu (ВЭЖХ-система Nexera с МС/МС-детектором LCMS-8040). Кроме того, вся ежедневная рутинная работа лаборатории фармакокинетики по ТЛМ поводится на данном оборудовании с момента его запуска в ГКБ им. И. В. Давыдовского. При правильной эксплуатации, бережном отношении и соответствующем техническом обслуживании количество поломок минимально. В нашем случае хромато-масс-спектрометр стабильно работает более 5 лет.

Список литературы

1. Родина ТА, Мельников ЕС, Белков СА, Соколов АВ, Прокофьев АВ, Сивков АС. Экспресс-методика определения энalapрила и его основного метаболита энalapрилата в сыворотке крови человека методом ВЭЖХ–МС/МС. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016 (4): 184–9.
2. Rodina TA, Mel'nikov ES, Dmitriev AI, Belkov SA, Sokolov AV, Arkhipov VV, Prokof'ev AB. Simultaneous determination of metoprolol and bisoprolol in human serum by HPLC–MS/MS for clinical drug monitoring. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018 Mar 1; 51 (12): 1111–8.
3. Родина ТА, Мельников ЕС, Белков СА, Данько АА, Соколов АВ, Прокофьев АВ. Терапевтический лекарственный мониторинг нифедипина методом ВЭЖХ–МС/МС при лечении артериальной гипертензии. *Биомедицина*. 2017 (4): 53–69.
4. Rodina TA, Mel'nikov ES, Sokolov AV, Prokof'ev AB, Arkhipov VV, Aksenov AA, Pozdnyakov DL. Rapid HPLC–MS/MS determination of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016 Sep 1; 50 (6): 419–23.
5. Rodina TA, Mel'nikov ES, Aksenov AA, Belkov SA, Sokolov AV, Prokof'ev AB, Ramenskaya GV. HPLC–MS/MS Method for Determining Dabigatran in Human Blood Serum. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018 Mar 1; 51 (12): 1129–37.
6. Rodina TA, Mel'nikov ES, Aksenov AA, Belkov SA, Sokolov AV, Prokof'ev AB, Ramenskaya GV. Development of an HPLC–MS/MS Method for Quantitative Determination of Rivaroxaban in Human Blood Serum. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018 Jul 1; 52 (4): 372–7.
7. Rosa J. et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? // *Journal of human hypertension*.— 2014.— Т. 28.— №. 11.— С. 684.
8. Raemisch K. D., Sommer J. Pharmacokinetics and metabolism of nifedipine // *Hypertension*.— 1983.— Т. 5.— N4 Pt 2.— Pp. 1118.

Для цитирования. Родина Т. А., Мельников Е. С. Терапевтический лекарственный мониторинг в больнице им. И. В. Давыдовского: опыт использования метода ВЭЖХ–МС/МС в практическом здравоохранении // *Медицинский алфавит. Серия «Обзорение»*.— 2019.— Т. 4.— С. 47–52.



Более ста лет инновационных технологий для фармацевтической индустрии, медицинской диагностики и охраны здоровья

Готовые решения SHIMADZU на базе жидкостных масс-спектрометров для:

- Лекарственного мониторинга и фармакокинетики
- Диагностики наследственных заболеваний
- Качественного и количественного определения биомаркеров
- Токсикологии и судебной медицины

Все модели масс-спектрометров имеют Регистрационное удостоверение на медицинское изделие Росздравнадзора



О возможности использования рутинных биохимических методик для исследования альтернативных биологических жидкостей человека

С. И. Мурский, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, врач клинической лабораторной диагностики КДЛ клиники

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Самара

On possibility of using routine biochemical techniques for research of alternative biological human liquids

S. I. Murskiy

Samara State Medical University, Samara

Резюме

Биохимические исследования альтернативных биологических жидкостей человека не распространены в лабораторной практике ввиду отсутствия валидации методик. Целью исследования являлось проведение на примере спермоплазмы валидирующих мероприятий для рутинных биохимических методов исследования на автоматическом биохимическом анализаторе. Исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцария) с применением оригинальных реактивов Roche (Швейцария). Материалами для исследования являлись 30 образцов спермальной плазмы, полученной от клинически здоровых мужчин репродуктивного возраста. Планирование и организация валидирующих мероприятий проводились согласно ГОСТ ISO 15189-2015. Функциональные характеристики методик определялись в соответствии с приказом Минздрава России № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации», протоколами Института клинических лабораторных стандартов CLSI (США). Удалось установить приемлемые уровни линейности, прицезионности и специфичности для 31 из 33 исследуемых аналитов. Также эмпирическим путем была установлена степень необходимого разведения для 12 показателей. Установление аналитической надежности биохимических методик исследования спермоплазмы открывает новые возможности для изучения метаболических характеристик данной биологической жидкости, а значит, и расширяет спектр возможностей ее использования в качестве объекта лабораторных исследований.

Ключевые слова: **валидация, аналитическое качество, спермоплазма.**

Summary

Biochemical studies of alternative human biological fluids are not common in laboratory practice due to the lack of validation methods. The aim of the study was to validate on semen plasma routine biochemical research methods using an automatic biochemical analyzer. The studies were carried out on a Cobas Integra 400 plus automatic biochemical analyzer (Roche, Switzerland) using original Roche reagents (Switzerland). Materials for the study were 30 samples of semen plasma obtained from clinically healthy men of reproductive age. Planning and organization of validation activities were carried out in accordance with GOST ISO 15189-2015. The functional characteristics of the methods were determined in accordance with Order 45 of the Ministry of Health of the Russian Federation «On a system of measures to improve the quality of clinical laboratory research in healthcare facilities of the Russian Federation», and protocols of the CLSI Institute of Clinical Laboratory Standards (USA). It was possible to establish acceptable levels of linearity, precision and specificity for 31 of the 33 analytes studied. Also, the necessary dilution for 12 analytes was established empirically. Establishing the analytical reliability of biochemical methods for studying semen plasma opens up new possibilities for studying the metabolic characteristics of this biological fluid, and therefore expands the range of possibilities for its use as an object of laboratory research.

Key words: **validation, analytical quality, semen plasma.**

Введение

В настоящее время в лабораторной диагностике объектом биохимических исследований чаще всего является сыворотка или плазма крови, в некоторых случаях — моча и спинномозговая жидкость, экссудаты и трансудаты. Тем не менее появляются все новые данные о диагностической значимости некоторых биохимических параметров других альтернативных биологических жидкостей (спермоплазма [1, 6], миелоплазма [2], мокрота [4, 5], ротовая жидкость [7, 8]). Однако имеются определенные ограничения широкого применения биохимических исследований альтернативных био-

жидкостей в лабораторной практике ввиду неразработанности стандартизированного преаналитического этапа и отсутствия валидации данных методик. Основная цель валидирующих мероприятий — удостовериться, что новый прибор, метод или реагент подходят для достижения итоговой цели и удовлетворяют требованиям для их предполагаемого использования [3].

Цель исследования: валидация рутинных биохимических методов исследования альтернативных жидкостей на автоматическом биохимическом анализаторе на примере спермоплазмы.

Материалы и методы

Исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцария) с применением оригинальных реактивов Roche (Швейцария). Материалами для исследования являлись 30 образцов спермальной плазмы, полученной от клинически здоровых мужчин репродуктивного возраста с лабораторно подтвержденным отсутствием острых и хронических воспалительных процессов в урогенитальном тракте, а также заболеваний, передающихся половым путем. При планировании и организации валидирующих мероприятий руководствовались ГОСТ

Таблица 1
Валидирующие мероприятия для тестирования спермальной плазмы

Тест	Диапазон измерения	CV _{вс} , %	CV, %	Sigma	Пропорц. ошибка, %	В, % 1-й уровень	В, % 2-й уровень
	CLSI EP6-A	Приказ № 45 Минздрава России	CLSI EP-5A2		ГОСТ Р 51352-2013	CLSI EP-15A3	
	Образцы пациентов (спермоплазма)					Референсный материал (ФСВОК/ EQAS) (на основе сыворотки)	
Общий белок, г/л	8,00–58,10	0,80	2,09	4,77	3,0	0,40	–0,70
Альбумин, г/л	1,50–11,30	0,80	2,34	4,53	2,0	0,86	2,33
АЛАТ, Е/л	2,90–178,30	1,80	3,93	10,11	7,7	0,35	5,55
АСАТ, Е/л	45,00–580,40	0,40	4,09	6,47	9,3	–11,70	2,60
ГГТ, Е/л	107,50–1189,90	1,80	2,28	13,82	6,6	14,00	16,60
КФК, Е/л	21,00–2015,40	1,00	4,03	13,17	5,9	–1,90	2,30
СРБ NS, мг/л	0,27–0,98	3,00	4,65	12,18	9,9	–13,30	–15,30
α1-антитрипсин, г/л	–	4,00	3,06	4,22	Не оценивалась	Не оценивалась	Не оценивалась
Мочевина, ммоль/л	2,30–20,50	1,00	2,15	12,33	2,30	6,30	4,70
Креатинин, мкмоль/л	218,00–1290,00	1,60	3,40	6,36	7,20	–7,00	–12,80
Мочевая кислота, мкмоль/л	91,90–1194,00	4,00	3,49	6,18	3,90	12,10	16,30
Триглицериды, ммоль/л	0,11–1,11	1,50	8,54	4,66	5,00	–4,80	–3,30
Холестерин, ммоль/л	0,08–2,90	0,70	4,00	4,91	1,90	–2,30	–0,60
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,08–0,69	0,70	3,56	4,00	2,80	–1,88	–3,16
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	0,07–2,30	1,50	3,51	5,11	5,60	1,78	7,56
Липаза, Е/л	13,30–74,90	1,80	2,56	15,26	8,70	0,86	3,58
Глюкоза, ммоль/л	0,24–8,51	1,50	3,95	3,35	4,00	3,80	5,10
Лактат, ммоль/л	1,59–14,42	0,60	1,85	24,14	2,00	4,55	6,27
Фруктозамин, мкмоль/л	40,10–424,70	0,70	1,83	3,20	6,70	–	–
ЛДГ реакция лактат–пируват, Е/л	15,10–1004,00	1,20	1,54	17,17	5,50	–	–
ЛДГ реакция пируват–лактат, Е/л	26,90–1213,00	1,60	1,55	17,14	5,00	–4,20	–1,80
ГБДГ, Е/л	15,70–701,80	4,70	3,19	4,98	7,20	–	–
Амилаза, Е/л	2,94–1613,30	2,00	2,56	12,29	3,40	–0,60	–6,90
Калий, ммоль/л	0,51–30,33	0,60	2,78	3,81	0,00	7,60	6,00
Натрий, ммоль/л	80,70–183,50	0,50	1,46	3,28	0,00	0,30	–2,70
Хлориды, ммоль/л	14,70–133,30	0,70	2,53	3,14	0,00	2,40	–1,30
Кальций, ммоль/л	0,80–5,02	0,40	2,23	3,56	1,20	–1,00	0,90
Фосфор, ммоль/л	0,61–6,66	1,00	2,5	7,31	2,60	–3,60	–5,60
Магний, ммоль/л	0,52–11,30	0,80	4,52	3,52	4,00	0,90	0,10
Железо, мкмоль/л	0,58–15,13	1,30	1,43	18,50	6,10	1,70	–1,50
Ферритин, мкг/л	102,00–512,00	1,50	3,40	6,36	5,20	3,00	17,10
Трансферрин, г/л	–	4,10	1,52	2,50	Не оценивалась	4,60	0,70
ЩФ, Е/л	25,90–1197,00	0,60	5,15	6,12	7,80	7,60	12,10

Р ISO 15189–2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности». Функциональные характеристики методик определялись в соответствии с приказом Минздрава России от 07 февраля 2000 года № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения

Российской Федерации», протоколами Института клинических лабораторных стандартов CLSI (США).

Результаты и обсуждения

Согласно нормативным документам требовалось валидировать:

- линейность (рабочий диапазон) — протокол CLSI EP6-A (Evaluation of the Linearity of

Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline);

- прецизионность — протокол CLSI EP5-A2 (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline — Second edition);
- правильность — протокол CLSI EP9-A2 (Method Comparison and

Таблица 2
Схема приготовления образцов для определения диапазона измерения

Пулы	V первого образца, мкл	V второго образца, мкл	Коэффициент для расчета концентрации в пуле
1	100	0	1,00
2	75	25	0,25
3	50	50	0,50
4	25	75	0,75
5	100	0	1,00

Таблица 3
Определение рабочего диапазона валидируемых тестов

	Диапазон производителя (сыворотка крови)	Валидированный диапазон (спермоплазма)	Разведение образцов (деионизированная вода)
ГТТ, Е/л	0,00–1200,00	107,50–1189,90	1 : 10–1 : 20
КФК, Е/л	0,00–2000,00	21,00–2015,40	1 : 10
Креатинин, мкмоль/л	18,00–1300,00	218,00–1290,00	1 : 10
ЛДГ реакция лактат — пируват, Е/л	10,00–1000,00	15,10–1004,00	1 : 10
ЛДГ реакция пируват — лактат, Е/л	27,00–1200,00	26,90–1213,00	1 : 10
ГБДГ, Е/л	6,00–700,00	15,70–701,80	1 : 10
Калий, ммоль/л	0,20–30,00	0,51–30,330	1 : 10
Кальций, ммоль/л	0,20–5,00	0,80–5,02	1 : 2
Фосфор, ммоль/л	0,10–6,46	0,61–6,66	1 : 10
Магний, ммоль/л	0,56–11,00	0,52–11,300	1 : 10
Ферритин, мкг/л	10,00–484,00	102,00–512,00	1 : 2
ЩФ, Е/л	3,00–1200,00	25,90–1197,00	1 : 10–1 : 20

Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline — Second edition);

- аналитическую специфичность — ГОСТ Р 51352–2013. Медицинские изделия для диагностики инвитро. Методы испытаний.

Результаты валидации биохимических методик для спермальной плазмы представлены в табл. 1.

Определение линейного и рабочего диапазона измерения проводили в соответствии с протоколом CLSI EP6-A. Протокол эксперимента основан на полиномиальной регрессии. Полиномиальный подход является параметрическим. Предполагается, что полученные в эксперименте данные могут быть описаны математическим уравнением прямой линии или кривой, а случайная ошибка подчиняется законам нормального распределения. Для проведения эксперимента необходимы два пула образцов пациентов: (первый — с минималь-

ным содержанием исследуемого аналита, приблизительно равным минимальной концентрации детекции метода; второй — с содержанием аналита, максимально приближенным к верхнему пределу диапазона линейности метода, указанной производителем тест-системы. Приготавливали пять пулов образцов путем разведения второго образца первым согласно табл. 2.

Далее проводили дублированные исследования концентрации аналита в пяти пулах исследуемого материала и рассчитывали показатели статистики полиномиальной регрессии — коэффициенты полиномов первого (b_1), второго (b_2) и третьего (b_3) порядков:

- b_1 (прямая линия): $Y = a + b_1X$;
- b_2 : $Y = a + b_1X + b_2X^2$;
- b_3 : $Y = a + b_1X + b_2X^2 + b_3X^3$;
- стандартная ошибка регрессии.

С помощью моделей полинома оценивали, является ли зависимость линейной или нет. Если величины

коэффициентов нелинейности полинома второго и третьего порядков равны нулю, то ответ аналитической системы считался статистически линейным на протяжении всего диапазона измерения. Определение стандартной ошибки регрессии необходимо для оценки лучшей нелинейной аппроксимации полиномиальными моделями полученных экспериментальных данных.

Клиническая оценка степени нелинейности заключалась в сравнении величины различий между спрогнозированными результатами линейного и лучшего нелинейного полинома и половины величины допустимой общей ошибки определения аналита (TEa). Если эти различия для каждого результата были больше величины $1/2$ TEa, то в данной точке диапазон измерения метода считался клинически нелинейным, то есть неприемлемым. Соответственно, если эти различия для каждого результата были меньше величины $1/2$ TEa, то тогда в данной точке диапазон измерения метода считался клинически линейным, то есть приемлемым. Содержание некоторых исследуемых нами показателей метаболизма в спермоплазме превышало аналогичные в плазме крови, поэтому эмпирическим путем была установлена степень разведения образцов для данных аналитов (табл. 3). Для наших исследований спермальной плазмы неприемлемыми оказались методы определения α -1-антитрипсина и трансферрина.

Определение внутрисерийной невоспроизводимости метода установленным нормам точности осуществляли по методике, описанной в приказе Минздрава России № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». С этой целью проводили 10 измерений исследуемого аналита в одном и том же образце в одной аналитической серии. Далее рассчитывали коэффициент внутрисерийной вариации методики (CV_{BC}) и проверяли, выполняется ли неравенство $CV_{BC} \leq 0,5CV_{10}$ (значения CV_{10} определяли в соответствии

с приложением № 3 приказа или ГОСТ Р 53133.1–2008, если соответствующее значение отсутствовало. В нашем исследовании все протестированные методики, кроме α -1-антитрипсина и трансферрина продемонстрировали приемлемые уровни сходимости.

Оценка воспроизводимости была выполнена в соответствии с протоколом CLSI EP-5A2 и заключалась в сигмаметрической оценке полученных величин прецизионности со стандартами качества приказа Минздрава России № 220 от 26.05.2003 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов». Аналитическая эффективность системы для теста считалась неприемлемой, если ее сигмаметрическая оценка составляла 3 и менее. Сигмаметрию рассчитывали по формуле $\text{Sigma} = \text{TEa}_{\%} / \text{CV}_{\%}$. Неприемлемый уровень находился в диапазоне $< 2 \text{ Sigma}$; плохой уровень — $2\text{--}3 \text{ Sigma}$; пограничный — $3\text{--}4 \text{ Sigma}$; хороший — $4\text{--}5 \text{ Sigma}$; превосходный уровень — $5\text{--}6 \text{ Sigma}$; мировой уровень — $> 6 \text{ Sigma}$.

Для стандартов качества Минздрава России № 220 все аналитические системы и реагенты продемонстрировали приемлемую аналитическую эффективность для всех оцениваемых тестов.

Валидация правильности аналитических методов и систем согласно протоколу CLSI EP 9-A2 должна проводиться с участием референсной лаборатории, что в условиях нашего исследования невозможно, поэтому за основу был принят протокол CLSI EP 15-A3, допускающий использование референсных материалов программ внешней оценки качества ФСВОК/EQAS, где величина целевого значения аналита оценивалась на основании результатов, полученной от группового сравнения. Задачей данного этапа исследования было получение объективных доказательств отсутствия статистически достоверного

аналитического смещения (В,%) между целевым значением референтного материала и его средним значением, полученным в нашей лаборатории. Для этого готовили по пять аликвот из каждого двухуровневого референтного материала и замораживали. В каждую из последующих пяти аналитических серий выполняли по пять измерений каждого уровня референтного материала, рассчитывали смещение В, % и сравнивали полученное значение с предельно допустимым.

Таким образом, валидация правильности аналитических методов и систем установила, что величина смещения для всех тестов по двум контрольным уровням находится в допустимых пределах.

Определение аналитической специфичности проводили согласно ГОСТ Р 51352–2013. Для определения величины пропорциональной систематической ошибки метода, возникающей в результате эффекта матрицы биоматериала, проводили эксперимент на открытие: готовили две серии проб с исследуемым аналитом: базовая содержала аналит в сочетании с раствором аналита с известной концентрацией; контрольная — аналит и дилуент. Определяли концентрацию аналита в двух сериях проб, затем величину открытия и константной систематической ошибки. Процент открытия рассчитывался как отношение рассчитанной и полученной разницы концентраций аналитов базовой и контрольной проб, выраженное в процентах, и величина пропорциональной ошибки как разница между 100%-ным идеальным открытием и полученной величиной открытия.

Процент открытия для всех аналитов составлял 90–100, что соответствует требованиям ГОСТа (данные не представлены).

Выводы

При проведении валидаций биохимических методик исследования спермальной плазмы для автоматического биохимического анализатора cobas Integra 400 plus удалось установить

приемлемые уровни линейности, прецизионности, правильности и специфичности для 31 из 33 исследуемых аналитов. Неприемлемые результаты были выявлены только для трансферрина и α -1-антитрипсина. Также эмпирическим путем была установлена степень необходимого разведения для 12 показателей. Установление аналитической надежности биохимических методик исследования спермоплазмы открывает новые возможности для изучения метаболических характеристик данной биологической жидкости, а значит, и расширяет спектр возможностей ее использования в качестве объекта лабораторных исследований.

Список литературы

1. Антонов М. П., Жигулина В. В. Влияние биохимических изменений липидов сперматозоидов и спермоплазмы на фертильность эякулята // *Верхневолжский медицинский журнал*. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 47–51.
2. Габрильчак А. И., Федорова О. И., Сосновская Л. В. Биохимический и иммунологический состав миелоплазмы у пациентов с иммунной тромбоцитопенией // *Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, посвященной 75-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета*. Челябинск, 2019. С. 27–30.
3. Джузеппе Л., Майка П. К., Кьелл Г., Мадс Н., Ана-Мария С. Мнение экспертов Рабочей группы по преаналитическому этапу EFLM: локальная валидация пробирок для забора крови в клинических лабораториях // *Лабораторная диагностика*. Восточная Европа. — 2018. — Т. 7, № 1. — С. 41–50.
4. Козлов А. В., Гусякова О. А., Ерещенко А. А., Халиуллин А. В. Диагностические возможности современного биохимического исследования мокроты у пациентов с муковисцидозом (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2019. — Т. 64, № 1. — С. 24–28.
5. Козлов А. В., Гусякова О. А., Лямин А. В., Ерещенко А. А., Арчибасова О. В., Иванова Н. В., Жестков А. В., Сергиенко Д. Ф. Метаболизм железа как патогенетическое звено развития инфекционных осложнений при муковисцидозе // *Астраханский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 14, № 2. — С. 25–33.
6. Николаев А. А., Луцкий Д. Л., Ложкина Л. В. Белковый спектр эякулятов различной фертильности // *Урология и нефрология*. — 1998. — № 2. — С. 48–52.
7. Селезнева И. А., Свечникова М. В., Гильмияров Э. М., Гусякова О. А., Гильмиярова Ф. Н., Кузнецова О. Ю. Молекулярные маркеры поврежденной слизистой оболочки полости рта у пациентов с лейкозами // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2018. — Т. 63, № 6. — С. 349–352.
8. Фотина И. А. Информативность изменений биохимических параметров ротовой жидкости и сыворотки крови при сахарном диабете 2 типа // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2011. — Т. 18, № 4. — С. 184–185.

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	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(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 3010181040000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа)</p>
	<p>Кассир</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>
Квитанция	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(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 3010181040000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа)</p>
	<p>Кассир</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>

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.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

ШКАФ ОЗОНИРУЮЩИЙ «Вега»



Всегда с Вами!

НОВЫЙ УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ ПРАЧЕЧНЫХ УСЛУГ



Герметичность
и экологичность
конструкции



Бесконтактная
антибактериальная
обработка одежды



Устраняет неприятные
взевшиеся запахи

*Для медицинских учреждений, лабораторий,
пожарных частей, предприятий химической и нефтяной промышленности,
санаториев, фитнес-клубов, спортивных комплексов,
лыжных баз, гостиниц, и других организаций*

тел.: 8 (800) 775-18-55, факс: (48131) 3-48-12, e-mail: vmz@vyazma.su, сайт: www.vyazma.su,
215110, Смоленская обл., г. Вязьма, ул. 25 Октября, д. 37

ПЕРИНДОПРИЛ ПЛЮС

(Индапамид + Периндоприл)



Формы выпуска: 1,25 мг + 4 мг № 30; 2,5 мг + 8 мг № 30

Фармгруппа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + иАПФ)

Показания к назначению: эссенциальная гипертензия

Основное действие:

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ

ДИУРЕТИЧЕСКОЕ

ВАЗОДИЛАТИРУЮЩЕЕ

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНАЦИИ ИНДАПАМИД + ПЕРИНДОПРИЛ:

Комбинированный препарат с фиксированными дозами 2 веществ с различными механизмами действия

Комбинация индапамида и периндоприла **усиливает антигипертензивное действие каждого из них**

Комбинированное применение не изменяет фармакокинетические параметры по сравнению с отдельным приемом препаратов периндоприл и индапамид

- Эффекты Периндоприла и Индапамида не суммируются, а взаимно усиливают действие друг друга за счет влияния одновременно на несколько точек приложения
- Позволяет добиться целевых цифр АД, используя более низкие дозы каждого из препаратов, чем необходимо при монотерапии
- Риск развития неблагоприятных побочных эффектов и осложнений уменьшается

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

Северная
ЗВЕЗДА

www.ns03.ru