

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

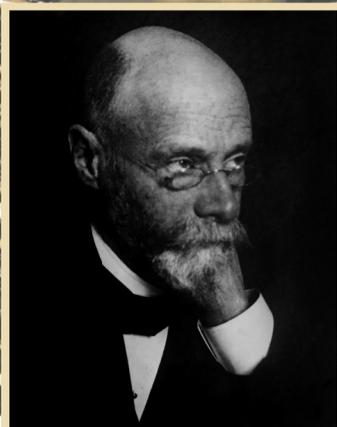
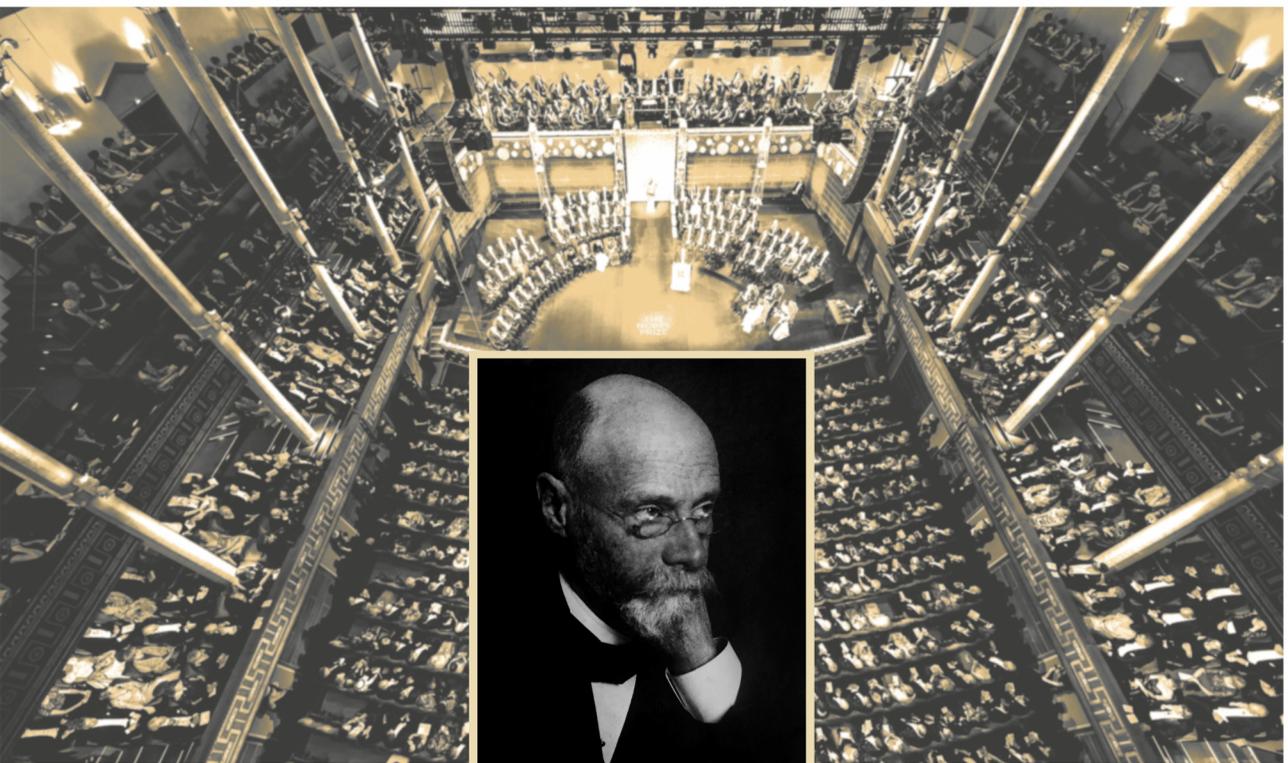
РЕЦЕПТ

2024, том 27, № 6

International Scientific–Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

Prescription

2024 Volume 27 Number 6



Виллем Эйнтховен
(1860—1927)



Нидерландский физиолог, сконструировавший прибор для регистрации активности сердца. Впервые использовал электрокардиографию в диагностических целях. Номинировался на премию 31 раз — его исследования причисляются к десяти величайшим открытиям в области кардиологии в XX веке. Нобелевская премия 1924 года.

ISSN 1993-4882 (Print)
ISSN 2414-2263 (Online)



9 771993 488007



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2024, том 27, № 6

2024 Volume 27 Number 6

Основан в 1998 г.

Founded in 1998

Беларусь

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:

УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, 67,
офис 1103, п/я 5.
Тел.: +375 (17) 322 16 59
e-mail: recipe@recipe.by

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929, ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте recipe.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 2 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 12.12.2024

Формат 70x100 1/16.

Печать офсетная

Тираж 1 500 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2024

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2024

Belarus

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founders:

UE "Professional Editions",
LLC "Iskamед", JSC "Unipharm"

Address:

67 Timiryazev str., office 1103, Minsk, 220035.
Republic of Belarus, P.O. box 5
Phone: +375 (17) 322 16 59
e-mail: recipe@recipe.by

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta" (Belarus):
individual index – 74929, departmental index – 749292

In electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 12.12.2024

Format 70x100 1/16.

Litho

Circulation is 1 500 copies

Order №

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

Главный редактор

Гавриленко Лариса Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Редакционная коллегия

Давидовская Е. И., кандидат медицинских наук, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Захаренко А. Г., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Карпов И. А., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Кожанова И. Н., доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Коноров М. Р., доктор медицинских наук, профессор, Витебский медицинский университет (Витебск)

Мартусевич Н. А., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Михайлова Е. И., доктор медицинских наук, профессор, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель)

Мохорт Т. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Патеев И. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Почкайло А. С., кандидат медицинских наук, доцент (Минск)

Романова О. Н., доктор медицинских наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Сачек М. М., доктор медицинских наук, профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Сушинский В. Э., кандидат медицинских наук, доцент, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Тябук Т. Д., доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и ревматологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Щавелева М. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Шепелькевич А. П., доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Якубова Л. В., доктор медицинских наук, профессор, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно)

Редакционный совет

Барановская Т. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Василевский И. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Воронов Г. Г., доцент кафедры организации фармации, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Гурина Н. С., доктор биологических наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Жилевич Л. А., кандидат медицинских наук, Республиканский геронтологический центр (Минск)

Кевра М. К., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Лихачев С. А., доктор медицинских наук, профессор, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск)

Лукьянов А. М., доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Мараховский Ю. Х., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Международной Академии Наук Евразии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Митковская Н. П., доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Мрочек А. Г., доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси (Минск)

Пристром А. М., доктор медицинских наук, профессор, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Романова И. С., кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет, эксперт Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск)

Руммо О. О., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии Беларуси, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Сосонкина В. Ф., председатель совета Республиканского общественного объединения фармацевтических работников «ФАРМАБЕЛ» (Минск)

Штонда М. В., кандидат медицинских наук, доцент, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Международный научно-практический журнал для врачей общей практики и семейных врачей

РЕЦЕПТ

International Scientific Journal

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe-russia.ru

2024, том 27, № 6

2024 Volume 27 Number 6

Основен в 1998 г.

Founded in 1998

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 19 октября 2023 г. Свидетельство ПИ № ФС77-86186

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н, с.п. Катинское, п. Авторомзавод, д. 1А, пом. 413
E-mail: recipe@recipe.by

Директор, главный редактор

А.В. Сакмаров

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств: ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах recipe.recipe-russia.ru, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 2 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 12.12.2024

Дата выхода в свет: 21.12.2024

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

+16

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013. пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2024

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on October 19, 2023. Certificate ПИ No. ФС77-86186

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and Publisher Address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
E-mail: recipe@recipe.by

Director, Editor-in-chief

A. Sakmarov

Subscription

In electronic catalogs on web-sites of agencies: LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on recipe.recipe.by, on the Scientific electronic library eLibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 2 months
The price is not fixed

Sent for the press 12.12.2024

Release date 21.12.2024

Circulation is 3000 copies

Order №

Format 70x100 1/16. Litho

+16

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.
© LLC "Vilin – Professional Editions", 2024

Editor-in-chief

Larysa N. Gavrilenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Board

Elena I. Davidovskaya, Candidate of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology; Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Igor A. Karpov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina N. Kozhanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Marat R. Konorev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vitebsk Medical University (Vitebsk)

Natalia A. Martusevich, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Gomel State Medical University (Gomel)

Tatyana V. Mokhort, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina V. Pateyuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander S. Pochkaylo, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Minsk)

Oksana, N. Romanova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Marina M. Sachek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Marina V. Shchavezleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Alla P. Shepelkevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Vadim E. Sushinsky, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Tamara D. Tyabut, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Rheumatology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Liudmila Yakubova V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University (Grodno)

Alexander G. Zakharenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Council

Tatyana V. Baranovskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia S. Gurina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Mikhail K. Kevra, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Sergey A. Likhachev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk)

Alexander M. Lukyanov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Belarusian State Medical University (Minsk)

Yuri Kh. Marakhovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the International Academy of Sciences of Eurasia, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia P. Mitkovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander G. Mrochek, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk)

Andrey M. Pristrom, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Irina S. Romanova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Oleg O. Rummo, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of sciences of Belarus, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Valentina F. Sasonkina, Chairperson of the Council of the Republican Public Association of Pharmaceutical Specialists «FARMABEL» (Minsk)

Marina V. Shtonda, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Igor V. Vasilevsky, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk)

Gennady G. Voronov, Associate Professor of the Department of Pharmacy Organization, Belarusian State Medical University (Minsk)

Lyudmila A. Zhilevich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Republican Gerontological Center (Active Longevity) (Minsk)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые коллеги, читатели журнала «Рецепт»!

Два научных события четвертого квартала 2024 года заслуживают особого внимания, и поэтому информируем вас о них.

29 ноября 2024 года наши молодые ученые, студенты, клинические ординаторы и соискатели кафедры клинической фармакологии и кафедры организации здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» приняли активное участие в международной конференции *The future of medicine and pharmacy: the vision through the eyes of young scientists* и представили свои доклады, вызвавшие искренний интерес у участников мероприятия. Конференция была инициирована и проведена международной организацией CoRSUM, деятельность которой направлена на предоставление объективной информации, проведение исследований, обучение и внедрение инноваций в области рационального и безопасного использования лекарственных средств и качества медицинской помощи.

В докладе «Оптимизация лечения сахарного диабета 2-го типа: практические инструменты для пересмотра медикаментозного лечения» врач Минского городского клинического эндокринологического центра Садовская О.Г. представила результаты ретроспективного нерандомизированного несравнительного когортного исследования оценки полифармакотерапии 60 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в возрасте 65 лет и старше, получавших по крайней мере один противодиабетический препарат. Установлено, что у всех пациентов с СД2 наблюдались сопутствующие заболевания, 73% пациентов получали более 5 препаратов длительного действия, а 61,54% пациентов принимали более 2 противодиабетических препаратов. В общей сложности было выявлено 178 нежелательных явлений (по 3,0 на пациента), 58,44% из которых были связаны с противодиабетическими препаратами. Наиболее распространенные проблемы были связаны с возможными нежелательными реакциями на лекарства (57,14%) и неоптимальным эффектом от медикаментозного лечения (38,96%) согласно классификации PCNE V9.0. Потенциально устранимым оказался 61% нежелательных явлений, оценка и анализ фармакотерапии может уменьшить их количество с 3,0 (стандартное отклонение, SD=1,59) до 1,2 (SD=0,96) на пациента ($p<0,001$). Полипрагмазия, особенно у пожилых пациентов, повышает риск возникновения проблем, связанных с приемом лекарств, включая неправильное назначение лекарств, побочные эффекты от приема лекарств, взаимодействие с другими лекарственными средствами и кумулятивное потребление таблеток.



Врач-оториноларинголог медицинского центра «Кравира» Маймур А.В. в докладе «Некоторые вопросы рационального применения антибиотиков при остром синусите» представил результаты анкетирования врачей общей практики (ВОП) по вопросам оказания медицинской помощи пациентам с острым синуситом. В опросе принимали участие 200 ВОП организаций здравоохранения, расположенных как в городах, так и в сельской местности из всех регионов Республики Беларусь в возрасте от 24 до 66 лет, из них 59,0% – в возрасте до 35 лет. Уровень знаний опрошенных ВОП по вопросам антибактериальной терапии острого синусита оказался недостаточным: например, 8,5% неверно указали антибиотик для стартовой терапии. Необходимо совершенствование программ подготовки ВОП, что может стать реальным инструментом в борьбе с антибиотикорезистентностью.

Результаты онлайн-анкетирования врачей по вопросам боли представил Свизунов О., врач – анестезиолог-реаниматолог УЗ «Минская центральная районная клиническая больница» в докладе «Оценка знаний врачей Республики Беларусь по вопросам фармакотерапии хронического неонкологического болевого синдрома». В онлайн-опросе приняли участие 192 врача: ВОП – 19,3%, неврологи – 13,5%, анестезиологи-реаниматологи – 10,4%, 8,9% – акушер-гинекологи, 5,2% – психиатры-наркологи, 3,1% – хирурги и менее 1% – прочие специалисты. Каждый четвертый участник опроса (27,1%) ежедневно встречается с пациентами с ХНБС, а каждый третий (29,2%) – 2–3 раза в неделю, и лишь 3,1% опрошенных не сталкиваются с такими пациентами. Каждый второй респондент (55,7%) правильно указал продолжительность болей при ХНБС, однако каждый пятый (20,3%) считал, что это боль, которая сохраняется более 6 месяцев, а 21,9% – более 1 месяца. Повышение квалификации по вопросам диагностики и лечения ХНБС проходили только 10,9% опрошенных. Подавляющее большинство респондентов (90,1%) указали на необходимость в дополнительных знаниях по изучаемой проблеме.

В докладе «Роль фармакоэпидемиологических данных в управлении антибиотикотерапией» врач – клинический фармаколог ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь Малинка Т.В. продемонстрировала место ABC/VEN, DDD, AWARE анализов в мониторинге применения антибактериальных препаратов, в разработке локальных программ управления антибиотикотерапией, а также контрольных мероприятий на локальном уровне. Интеграция эпидемиологических данных в фармакоэпидемиологические инструмен-

ты позволит расширить возможности в организации локальных программ рационального использования антибактериальных препаратов.

Кенденков О.И., ведущий специалист Республиканской клинико-фармакологической лаборатории УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в докладе «Безопасное использование антибактериальной терапии резерва в условиях роста резистентной флоры» продемонстрировал, что пневмония является одним из наиболее частых осложнений у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), что существенно влияет на исходы лечения. Частота пневмоний варьирует в пределах 14–39% и зависит от тяжести состояния, продолжительности госпитализации, наличия искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) представляет серьезную проблему, так как повышает летальность и осложняет ведение таких пациентов. Высокая устойчивость возбудителей к антибиотикам резерва требует совершенствования подходов к терапии и профилактике. Исследование проведено методом ретроспективного анализа данных медицинских карт 4713 пациентов, госпитализированных в три неврологических отделения с палатами интенсивной терапии и одно реанимационное отделение нейрохирургического профиля в 2023 году. Среди них выделена группа из 3167 пациентов с ОНМК, у 453 (14,3%) из которых пневмония была диагностирована спустя более 48 часов пребывания в стационаре. Установлено, что пневмонии чаще диагностировались в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Основные возбудители: *Klebsiella pneumoniae* (20,2%), *Acinetobacter baumannii* (11,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%). Все они обладают высокой резистентностью к антибиотикам, особенно к карбапенемам. Чувствительность *K. pneumoniae* к меропенему снизилась до 10,1% в 2023 году (против 21,7% в 2018 году), *A. baumannii* к тигециклину – до 86,6% (против 98,8%). Увеличение потребления антибиотиков, таких как меропенем и тигециклин, сопровождалось ростом резистентности. Строгий контроль использования антибиотиков, локальные программы управления их применением могут сдерживать темпы роста полирезистентных штаммов, улучшить исходы и снизить финансовую нагрузку на здравоохранение.

Студент 6-го курса УО БГМУ Мазуркевич С.А. посвятил свой доклад Selection of antidepressant for adjuvant therapy of chronic pain syndrome сравнительному анализу эффективности и безопасности антидепрессантов, поиску оптимального («идеального») препарата для адъювантной терапии хронической боли. Он

провел анализ актуальных научных данных Pubmed, Scopus, The Cochrane Library, Cyberleninka, Medcentral, нормативных правовых документов (клинический протокол «Фармакотерапия основных патологических синдромов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослому населению) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому» (утвержден 07.09.2022), клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (Россия, 15.02.2023)). Оптимальным антидепрессантом, с точки зрения докладчика, в схемах адъювантной терапии неонкологической боли является дулоксетин. Оптимальным антидепрессантом в схемах адъювантной терапии онкологической боли является amitриптилин. Индивидуальный подход к выбору терапии должен быть основан на изучении особенностей пациента (пол, возраст, наличие сопутствующей патологии) и клинико-фармакологических характеристик лекарственных препаратов. Критерии персонализированного выбора антидепрессанта в качестве вспомогательной терапии: первичный диагноз, сопутствующая патология, пол, возраст, эффективность, безопасность, лекарственные взаимодействия.

Врач – клинический фармаколог, заместитель главного врача (по медицинской части) УЗ «Лидская ЦРБ» Врублевская Л.Ч. в докладе «Рациональное использование антикоагулянтов при проведении периоперационной профилактики в хирургической практике» подчеркнула роль антикоагулянтов в качестве важного компонента периоперационной профилактики в хирургической практике. Эти лекарственные препараты помогают предотвратить опасные тромбоэмболические осложнения, которые могут возникнуть в результате хирургического вмешательства. Современные шкалы оценки риска венозных тромбозов и шкалы риска кровотечений позволяют выбрать персонализированную терапию для профилактики этих осложнений. В то же время неправильное или чрезмерное применение антикоагулянтов может привести к опасным побочным эффектам, таким как кровотечения. Поэтому важно проводить тщательную оценку риска тромбоэмболий и кровотечений у пациента, соблюдать режим дозирования, необходимые временные интервалы для отмены и возобновления антикоагулянтной терапии, осуществлять регулярный мониторинг состояния пациента и лабораторных показателей для своевременной коррекции фармакотерапии.

Опытом ведения пациентов с синдромом отмены алкоголя поделился Беридзе Р., врач – анестезиолог-реаниматолог Гомельской областной клинической психиатрической больницы, в докладе «Режимы дозирования

бензодиазепинов у пациентов с синдромом отмены алкоголя в условиях ОАРИТ». В клинической практике влияние бензодиазепинов на пациентов с синдромом отмены алкоголя предположить трудно ввиду многих аспектов: фармакогенетические данные влияния бензодиазепинов на пациентов с СОА изучены только у мужчин или недоступны в реальной клинической практике, отсутствуют схемы дозирования бензодиазепинов у данной группы пациентов, что делает интенсивную терапию синдрома отмены алкоголя эмпирической, повышает риск глубокой седации, что является ключевым фактором риска увеличения длительности пребывания пациентов в ОАРИТ ввиду переменного течения интенсивной терапии и коррелирует с частотой развития гипостатической пневмонии. Оптимизация режимов дозирования бензодиазепинов при СОА улучшит прогноз выздоровления и сократит экономические затраты на лечение патологии.

Знаковым событием уходящего года стала республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Здравоохранение: глобальные вызовы и угрозы. Оценка медицинских технологий», посвященная 150-летию со дня рождения Н.А. Семашко и 100-летию кафедры общественного здоровья и здравоохранения. Конференция была проведена 6 декабря 2024 года в УО БГМУ. Основные направления докладов, представленных на этой конференции, были посвящены вопросам истории развития здравоохранения в нашей стране и в мире; проблемам и перспективам общественного здоровья; биомедицинской этике и деонтологии, качеству жизни населения, организационным технологиям в здравоохранении; тенденциям в современном образовании и подготовке кадров в области общественного здоровья и здравоохранения. Конференция представляла собой диалоговую площадку, которая позволила обменяться передовыми научными знаниями и практическим опытом в области организации здравоохранения. Освещен реальный путь решения актуальных проблем общественного здоровья и здравоохранения в условиях глобальных вызовов и угроз, опыт внедрения организационных технологий оказания медицинской помощи населению на современном этапе развития общества. С докладами участников конференции можно ознакомиться по ссылке www.youtube.com/@BsmuBy

Л.Н. Гавриленко, главный редактор



Оригинальные исследования

Авчинко В.П., Гуревич Г.Л., Журкин Д.М.,
Дюсьмикеева М.И., Глинская Т.Н.,
Скрягина Е.М.

Использование деламанид-содержащих режимов у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией в Республике Беларусь 798

Лапицкий Д.В., Митьковская Н.П.

Диагностика хронической обструктивной болезни легких в контексте хронических респираторных заболеваний у лиц, умерших от сердечно-сосудистой патологии 806

Слизень В.В., Суркова Л.К.,
Скрягина Е.М., Гуревич Г.Л.

Метод детекции *Mycobacterium tuberculosis* подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing 823

Метельский С.М., Давидовская Е.И.,
Богуш Л.С., Рузанов Д.Ю., Нагорнов И.В.,
Ермолкевич Р.Ф., Куневич Е.О.

Распространенность, особенности клинического течения саркоидоза и определение прогноза заболевания у военнослужащих 832

Глуткина Н.В., Кулага Е.Я., Зинчук Вл.В.

Мелатонин и окислительный стресс при коронавирусной инфекции 848

Глинская Т.Н., Щавелева М.В.,
Журкин Д.М., Калечиц О.М.

Индексная оценка показателей фтизиопульмонологического мониторинга популяции взрослого населения Республики Беларусь 854

Буйневич И.В., Бортновский В.Н.,
Ляховченко Д.В., Климова Е.О., Говако Ю.П.

Количественно-качественные показатели периферической крови при поражении легких, ассоциированном с инфекцией SARS-CoV-2 861

Обзоры. Лекции

Мановицкая Н.В., Богуш Л.С., Давидовская Е.И.,
Мановицкая В.О., Якубеня О.Н.

Роль некоторых генетических факторов в развитии саркоидоза (обзор) 870

Дюсьмикеева М.И., Атаманова О.Г.

Роль морфологического исследования в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких: литературный обзор 882

Ниткин Д.М.

Неосложненная инфекция мочевыводящих путей: обзор рекомендаций Европейской ассоциации урологов – 2024 894

Суркова Л.К., Иванова А.Л.,
Будник О.А., Бабченко И.В.

Латентная туберкулезная инфекция: возможности, проблемы и перспективы диагностики 902

Терапия

Авдей Г.М.

Дифференциально-диагностические признаки заболеваний с болевым синдромом в нижней части спины 911

Голубев С.А.

Апиксабан: новые возможности антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике 919

Реабилитация

Золото Е.В., Томачинская Л.П.

Программа медицинской реабилитации девочек-подростков с нарушениями менструального цикла с повышенным уровнем тревожности на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани 937

Савицкая В.М.,

Лобачевская О.С., Акулич Н.С.
Физиотерапия в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза 946

Лобачевская О.С., Никитина Е.В.,
Савицкая В.М., Васильева Л.Н.,
Царева С.Н., Акулич Н.С.

Реабилитация пациентов при воспалительных заболеваниях гениталий (обзор литературы) 950

Устинова А.И., Чешик О.О., Ванда А.С.

Методы медицинской реабилитации при пателлофеморальном синдроме 956

Original research

Avchinko V., Gurevich G., Zhurkin D., Dyusmikeyeva M., Glinskaya T., Skryagina E.
The Use of Delamanid -Containing Regimens in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis and Comorbid Cardiovascular Pathology in the Republic of Belarus799

Lapitsky D., Mitkovskaya N.
Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Context of Chronic Respiratory Diseases in People Who Died from Cardiovascular Pathology808

Slizen V., Surkova L., Skrahina A., Gurevich G.
Method for Mycobacterium Tuberculosis Detection Belonging to Cluster B0/W148 of the Beijing Genetic Family824

Metelskiy S., Davidovskaya E., Bohush L., Ruzanov D., Nagornov I., Yarmolkevich R., Kunevich E.
Prevalence, Features of the Clinical Course of Sarcoidosis and Determination of the Prognosis of the Disease in Military Personnel833

Hlutkina N., Kulaga E., Zinchuk V.
Melatonin and Oxidative Stress in Coronavirus Infection849

Glinskaya T., Shchaveleva M., Zhurkin D., Kalechits O.
Index Assessment of Indicators of Phthisiopulmonological Monitoring of the Adult Population of the Republic of Belarus855

Buinevich I., Bortnovsky V., Liakhouchanka D., Klimova E., Govako Y.
Quantitative and Qualitative Indicators of Peripheral Blood in Lung Injury Associated with SARS-CoV-2 Infection862

Reviews and lectures

Manavitskaya N., Bohush L., Davidovskaya E., Manavitskaya V., Yakubenia O.
The Role of Certain Genetic Factors in the Development of Sarcoidosis (Review)871

Dziusmikeyeva M., Atamanava V.
The Role of Morphological Examination in the Differential Diagnosis of Tuberculosis and Pulmonary Sarcoidosis: a Literature Review883

Nitkin D.
Uncomplicated Urinary Tract Infection: a Review of the 2024 EAU Guidelines894

Surkova L., Ivanova A., Budnik O., Babchenok I.
Latent Tuberculosis Infection: Opportunities, Problems and Diagnostic Prospects903

Therapy

Audzei H.
Differential Diagnostic Signs of Diseases with Pain Syndrome in the Lower Back911

Golubev S.
Apixaban: New Opportunities for Anticoagulant Therapy in Outpatient Practice920

Rehabilitation

Zoloto E., Tomachinskaya L.
Medical Rehabilitation Programme for Adolescent Girls with Menstrual Irregularities with Increased Anxiety on the Background of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia938

Savickaya V., Labachevskaya O., Akulich N.
Physiotherapy in the Treatment of Inflammatory Diseases of Pelvic Organs946

Labachevskaya V., Nikitina E., Savickaya V., Vasilyeva L., Tsarova S., Akulich N.
Rehabilitation of Patients with Inflammatory Diseases of the Genitals (Literature Review)950

Ustinova A., Cheshyk O., Vanda A.
Methods of Medical Rehabilitation for Patellofemorals Syndrome956



Авчинко В.П.✉, Гуревич Г.Л., Журкин Д.М., Дюсьмикеева М.И., Глинская Т.Н.,
Скрягина Е.М.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Использование деламанид-содержащих режимов у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Авчинко В.П., Скрягина Е.М., Гуревич Г.Л.; сбор материала, обработка – Авчинко В.П., Журкин Д.М.; написание и редактирование текста – Авчинко В.П., Дюсьмикеева М.И., Глинская Т.Н.

Подана: 16.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: veraavchinko@mail.ru

Резюме

Цель. Изучение эффективности и безопасности деламанид-содержащих режимов у взрослых пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В группу исследования включены пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом, начавшие лечение режимами, содержащими деламанид (Dlm), в 2016–2018 гг. в Республике Беларусь. В основную группу вошли пациенты с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (n=46), в группу сравнения – пациенты без коморбидной сердечно-сосудистой патологии (n=79). Кодирование диагноза проводилось согласно Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра. Нежелательные явления классифицировались согласно международному словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), степень тяжести нежелательных явлений – согласно СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), серьезность нежелательных явлений – согласно дефинициям ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), исходы лечения – в соответствии с клиническим руководством и рекомендациям ВОЗ. Исходы лечения классифицировались как успешные и неуспешные.

Результаты. Эффективность лечения Dlm-содержащими режимами, оцененная по конверсии мокроты через 6 месяцев, была достигнута у 43/46 (93,5%) пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и у 72/79 (91,1%) пациентов в группе сравнения (p=0,643). В основной группе 40/46 (87,0%) пациентов успешно завершили лечение, в группе сравнения – 70/79 (88,6%) (p=0,785).

В обеих группах одинаково часто возникали нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы ((36/46) 78,3% против (55/79) 69,6%, p>0,05). Наиболее часто регистрировалось удлинение интервала QT ((17/46) 37,0% против (33/79)



41,8%, $p=0,597$). Своевременная коррекция и мониторинг нежелательных явлений позволили избежать развития жизнеугрожающих состояний в обеих группах исследования, что снизило частоту отмены противотуберкулезных лекарственных препаратов из-за нежелательных явлений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Выводы. Лечение DIm-содержащими режимами было эффективным и имело в целом благоприятный профиль безопасности. Несмотря на большое количество нежелательных явлений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, последние были управляемы, мониторировались и корректировались на программном уровне, что позволило завершить противотуберкулезное лечение DIm-содержащими режимами. Дифференцированный подход к ведению пациентов с удлинением интервала QT позволяет провести эффективный курс лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и синдромом удлинения интервала QT, своевременно назначить индивидуальную схему лечения и корректировать нежелательные явления у данной группы пациентов, что способствует повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, сердечно-сосудистая патология, деламанид, нежелательные явления, интервал QT

Avchinko V. ✉, Gurevich G., Zhurkin D., Dyusmikeeva M., Glinskaya T., Skryagina E.
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

The Use of Delamanid -Containing Regimens in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis and Comorbid Cardiovascular Pathology in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Avchinko V., Skryagina E., Gurevich G.; collection of material, processing – Avchinko V., Zhurkin D.; writing and editing of the text – Avchinko V., Dyusmikeeva M., Glinskaya T.

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: veraavchinko@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the efficacy and safety of delamanid-containing regimens in adult patients with drug-resistant tuberculosis and comorbid cardiovascular pathology in the Republic of Belarus.

Materials and methods. The study group included patients with drug-resistant tuberculosis who started treatment with regimens containing delamanid (DIm) in 2016–2018 in the Republic of Belarus. The main group included patients with comorbid cardiovascular pathology ($n=46$), the comparison group included patients without comorbid cardiovascular pathology ($n=79$). The coding of the diagnosis was carried out according to the International Classification of Diseases (ICD) of the 10th revision.

Adverse events were classified according to the international dictionary MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), the severity of adverse events – according to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), the severity of adverse events – according to the definitions of ICH (The international Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), treatment outcomes – according to clinical WHO guidelines and recommendations. Treatment outcomes were classified as successful and unsuccessful.

Results. The effectiveness of treatment with Dlm-containing regimens, estimated by sputum conversion after 6 months, was achieved in 43/46 (93,5%) patients with comorbid cardiovascular pathology and in 72/79 (91,1%) patients in the comparison group ($p=0,643$). In the main group 40/46 (87,0%) patients successfully completed treatment, in the comparison group – 70/79 (88,6%) ($p=0,785$).

Adverse events from the cardiovascular system were equally frequent in both groups (78,3% vs 69,6%, $p>0,05$). Prolongation of the QT interval was most frequently recorded (37% vs 41,8%, $p=0,597$). Timely correction and monitoring of adverse events made it possible to avoid the development of life-threatening conditions in both study groups, which reduced the frequency of withdrawal of anti-tuberculosis drugs due to adverse events, including from the cardiovascular system.

Conclusions. Treatment with Dlm-containing regimens was effective and had a generally favorable safety profile. Despite a large number of adverse events, including from the cardiovascular system, the latter were controlled, monitored and adjusted at the program level, which made it possible to complete anti-tuberculosis treatment with Dlm-containing regimens. A differentiated approach to the management of patients with an extended QT interval allows for an effective course of treatment of patients with drug-resistant tuberculosis and QT prolongation syndrome, timely prescribe an individual treatment regimen and correct adverse events in this group of patients, which contributes to the effectiveness of treatment.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, cardiovascular pathology, delamanid, adverse events, QT interval

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в 2021 г. туберкулезом во всем мире заболело около 10,6 миллиона человек, что на 4,5% больше, чем в 2020 г. Эффективность лечения туберкулеза остается низкой, только половина пациентов имели успешные результаты лечения (излечен, лечение завершено) [7]. Низкая эффективность лечения связана в том числе с наличием тяжелой коморбидной патологии [10].

Бедаквилин (Bdq) и деламанид (Dlm) были одобрены ВОЗ для лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и начали использоваться в Республике Беларусь на программном уровне (Bdq – с июня 2015 г., Dlm – с декабря 2016 г.) [3, 5]. По данным литературы, эффективность Dlm-содержащих режимов у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом достигает 82,0% [8, 12, 13] и является безопасным в использовании [5]. Удлинение интервала QT регистрировалось у 14,0% пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получающих Dlm-содержащие режимы, и являлось одним из наиболее частых нежелательных



явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Не более чем у 3,0% пациентов удлинение интервала QT превышало 500 и более миллисекунд [4, 6, 11]. Большинство нежелательных явлений при приеме DIm-содержащих режимов по степени тяжести были управляемы на программном уровне и не являлись серьезными [9]. Коморбидная сердечно-сосудистая патология усложняет проведение противотуберкулезного лечения [4, 6], частота сердечно-сосудистой патологии у пациентов с туберкулезом достигает 37,9% [1, 2].

Информация об эффективности и безопасности DIm-содержащих режимов у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией имеется в ограниченном числе публикаций.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности и безопасности DIm-содержащих режимов у взрослых пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное и проспективное исследование включены взрослые пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом, начавшие лечение DIm-содержащими режимами с июля 2016 по февраль 2018 г. в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии и 6 областных противотуберкулезных учреждениях Республики Беларусь. В основную группу вошли пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией (n=46), в группу сравнения – пациенты с туберкулезом с лекарственной устойчивостью без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (n=79). Формулировка и кодирование диагноза (основного заболевания и коморбидных заболеваний или состояний) проводились согласно МКБ 10-го пересмотра. Нежелательные явления классифицировались и анализировались согласно международному словарю MedDRA. Степень тяжести нежелательных явлений – по классификации СТСАЕ. Определение серьезности нежелательных явлений проводилось в соответствии с дефинициями ICH, исходы лечения – согласно клиническому руководству и рекомендациям ВОЗ. Расчет удлинения интервала QT производился по формуле Фредерика. Материалом для изучения служили данные медицинской документации пациентов, регистра «Туберкулез» Республики Беларусь. Конверсия культуры мокроты определялась как результат 2 последовательных отрицательных результатов исследования, исходы лечения – как успешные и неуспешные. Различие статистических гипотез считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах исследования преобладали мужчины (37/46 (80,0%) против 53/79 (67,0%), $p=0,11$) с легочной формой туберкулеза (44/46 (96,7%) против 74/79 (93,7%), $p=0,643$), злоупотребляющие алкоголем (15/46 (32,6%) против 29/79 (36,70%), $p=0,644$). Курящие пациенты преобладали в группе пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией (29/46 (63,0%) против 29/79 (36,7%), $p=0,005$).

В структуре коморбидности преобладала ишемическая болезнь сердца I20–I25 (27/46; 58,7%), гипертензивная (гипертоническая) болезнь I11.0 и I11.9 (20/46; 43,5%), сердечная недостаточность I50 (10/46; 21,7%), другие нарушения проводимости (блокада правой ножки пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения и другие нарушения проводимости) I45 (9/46; 19,5%). Другие болезни сердца I30–I52 регистрировались в 20/46 (43,5%) случаев.

Безопасность лечения

В основной группе пациентов регистрировались нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы в 78,3% (36/46) случаев, в группе сравнения – в 69,6% (55/79) ($p=0,296$) (табл. 1, 2).

Со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов наиболее часто регистрировалось удлинение интервала QTcF (в 27,0% (24/89) – в основной группе и в 45,5% (40/88) случаев – в группе сравнения), данные нарушения регистрировались у 37,0% (17/46) пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и у 41,8% (33/79) пациентов без сердечно-сосудистой патологии. Удлинение интервала QT регистрировалось с одинаковой частотой в обеих группах исследования ($\chi^2=0,281$, $p=0,597$).

При выборе схемы противотуберкулезного лечения у пациентов с удлинением интервала QT предпочтительным являлось назначение левофлоксацина по сравнению с моксифлоксацином. При удлинении интервала QT (501 мс и более), в том

Таблица 1

Структура нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламанид-содержащие режимы (n=46)

Table 1

Structure of adverse events from the cardiovascular system in patients with drug-resistant tuberculosis and comorbid cardiovascular pathology receiving delamanid-containing regimens (n=46)

Нежелательное явление	Число пациентов с нежелательными явлениями n1, %	Случаи нежелательных явлений n2, %	Степень тяжести нежелательных явлений				
			I	II	III	IV	V
Удлинение интервала QTcF	17 (37)	24 (27)	13	–	11	–	–
Наджелудочковые экстрасистолы	1 (2)	1 (1)	–	1	–	–	–
Желудочковые экстрасистолы	5 (11)	5 (6)		4	1	–	–
Атриовентрикулярные блокады	2 (4)	2 (2)	1	1	–	–	–
Блокада ножек пучка Гиса	1 (2)	1 (1)	1	–	–	–	–
Синусовая аритмия	1 (2)	1 (1)	1	–	–	–	–
Синусовая брадикардия	7 (15)	9 (10)	8	1	–	–	–
Синусовая тахикардия	16 (35)	19 (21)	19	–	–	–	–
Артериальная гипертензия	1 (2)	1 (1)	–	1	–	–	–
Неспецифические изменения на ЭКГ	20 (43)	23 (26)	22	–	1	–	–
Прочее	3 (7)	3 (3)	2				1
Всего	46 (100)	89 (100)	67	8	13	–	1



Таблица 2

Структура нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом без коморбидной сердечно-сосудистой патологии, получающих деламамид-содержащие режимы (n=79)

Table 2

Structure of adverse events from the cardiovascular system in patients with drug-resistant tuberculosis without comorbid cardiovascular pathology receiving delamanid-containing regimens (n=79)

Нежелательное явление	Число пациентов с нежелательными явлениями n1, %	Случаи нежелательных явлений n2, %	Степень тяжести нежелательных явлений				
			Степень тяжести нежелательных явлений				
			I	II	III	IV	V
Удлинение интервала QT	33 (41,8)	40 (45,5)	27	4	9	–	–
Наджелудочковые экстрасистолы	1 (1,3)	1 (1,1)	1	–	–	–	–
Желудочковые экстрасистолы	–	–	–	–	–	–	–
Атриовентрикулярные блокады	1 (1,3)	1 (1,1)	1	–	–	–	–
Блокада ножки пучка Гиса	4 (5,1)	4 (4,6)	4	–	–	–	–
Синусовая аритмия	–	–	–	–	–	–	–
Синусовая брадикардия	12 (15,2)	14 (16)	14	–	–	–	–
Синусовая тахикардия	9 (11,5)	9 (10,2)	9	–	–	–	–
Артериальная гипертензия	1 (1,3)	1 (1,1)	–	1	–	–	–
Неспецифические изменения на ЭКГ	16 (20,3)	17 (19,3)	17	–	–	–	–
Прочее	1 (1,3)	1 (1,1)	–	–	–	–	1
Всего	79 (100)	88 (100)	73	5	9	–	1

числе с симптомами серьезных нарушений (желудочковые экстрасистолы 3–5-й степени по Лауну и др.), а также жизнеугрожающих аритмий (полиморфная желудочковая тахикардия, развитие аритмий по типу Torsade de pointes и другие), лечение противотуберкулезными препаратами не назначалось, проводилась нормализация электролитного баланса, пациенту определялось лечение в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения болезней системы кровообращения. Лечение туберкулеза продолжалось по достижении длительности интервала QT не более 481–500 мс (2-я степень удлинения интервала QT) и при отсутствии серьезных, в том числе жизнеугрожающих, аритмий. Оценка взаимодействия препаратов проводилась с помощью базы данных Medscape (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>).

Эффективность лечения

Эффективность лечения оценивалась по конверсии культуры мокроты через 6 месяцев и была достигнута у 43/46 (93,5%) пациентов основной группы и у 72/79 (91,0%) пациентов группы сравнения ($p=0,643$) (рис. 1, 2). В основной группе 40/46 (87,0%) пациентов успешно завершили лечение, в группе сравнения – 70/79 (88,6%) ($p=0,785$).

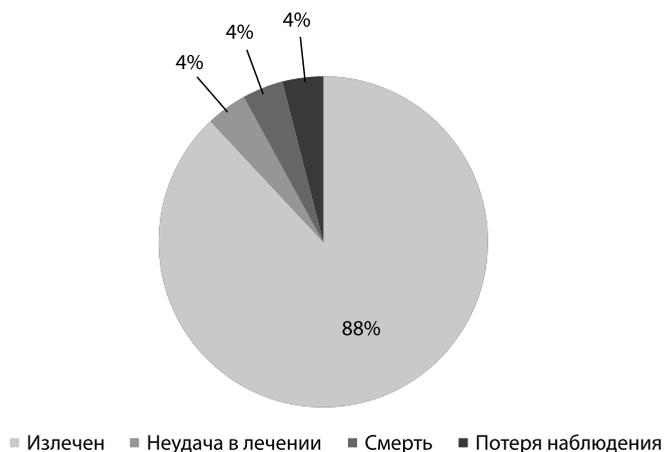


Рис. 1. Эффективность лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих Dlm-содержащие режимы (n=46)
Fig. 1. Effectiveness of treatment in patients with drug-resistant tuberculosis and comorbid cardiovascular pathology receiving Dlm-containing regimens (n=46)



Рис. 2. Эффективность лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом без коморбидной сердечно-сосудистой патологии, получающих Dlm-содержащие режимы (n=79)
Fig. 2. Effectiveness of treatment in patients with drug-resistant tuberculosis and comorbid cardiovascular pathology receiving Dlm-containing regimens (n=79)

■ ВЫВОДЫ

1. Лечение Dlm-содержащими режимами у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией является эффективным (эффективность составила 87,0%).
2. В структуре всех нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и коморбидной



сердечно-сосудистой патологией наиболее часто регистрировался синдром удлинения интервала QT (24/89; 27,0%; $p < 0,05$), данное нежелательное явление было зарегистрировано у 37,0% (17/46; $p < 0,05$) пациентов данной группы исследования.

3. По данным нашего исследования, удлинение интервала QT регистрировалось с одинаковой частотой у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и без таковой ($\chi^2 = 0,281$; $p = 0,597$).
4. Применение дифференцированного подхода к ведению пациентов с удлиненным интервалом QT позволяет провести эффективный курс лечения у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и удлиненным интервалом QT, своевременно назначить индивидуальную схему лечения, скорректировать нежелательные явления у данной группы пациентов, что способствует повышению эффективности лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Filipenko G.V., Samsonov K.Yu., Stativka E.A. Treatment of coronary heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Medical Journal*. 2021;29(1):10–16. (in Russian)
2. Ibragimova M.R., Bagisheva N.V., Ibragimova A.R. Cardiopulmonary comorbidity: the impact of cardiovascular diseases on the course of chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis. *Siberian Medical Journal*. 2017;32(1):70–73. (in Russian)
3. Klimuk D.A., Skryagina E.M., Dyusmikeeva M.I., Dankova A.V., Tyshko M.A., Ilyasova E.V., Akulov V., Skryagin A.G. The structure of the pool of TB patients undergoing symptomatic treatment in the Republic of Belarus. *Recept*. 2020;23(5):709–713. (in Russian)
4. Borisov S., Danila E., Maryandyshev A., Dalcolmo M., Miliuskas S., Kuksa L., Manga S., Skrahina A., Diktanas S., Codecasa L.R., et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur. Respir. J.* 2019;54(6):1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019
5. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539517> (accessed 21.02.2023).
6. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2018;18(5):536–544. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2
7. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022. 68 p. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (accessed 20.02.2023). pp. 1701643. doi: 10.1183/13993003.01643-2017
8. Von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag Jr.V., Ticona E., Segura P., Cadena E., et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2019;7(3):249–259. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30426-0
9. Gupta R., Geiter L.J., Hafkin J., et al. Delamanid and QT prolongation in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberc. Lung. Dis.* 2015;19:1261–1262.
10. Halleux C.M., Falzon D., Merle C., Jaramillo E., Mirzayev F., Olliaro P., Weyer K. The world health organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2018;51(3).
11. Haraus E., Cox H., Rich M., et al. QTc prolongation and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J. Tuberc. Lung. Dis.* 2015;19:385–391.
12. Position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis [electronic resource]. Geneva: WHO; 2018. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHOPositionStatementDelamanidUse.pdf?ua=1>.
13. Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9:677–682.



Лапицкий Д.В.✉, Митьковская Н.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Диагностика хронической обструктивной болезни легких в контексте хронических респираторных заболеваний у лиц, умерших от сердечно-сосудистой патологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, написание текста – Лапицкий Д.В.; концепция, дизайн исследования, редактирование – Митьковская Н.П.

Подана: 16.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: lapitskiy1973@mail.ru

Резюме

Распространенность ХОБЛ колеблется от 1,7% в возрастном диапазоне 30–34 года до 23,1% у лиц в возрасте 75–79 лет. Распространенность ИБС меняется от 0,4% в возрастном диапазоне 30–34 года до 12,9% у лиц в возрасте 75–79 лет. Смертность от ССЗ превышает таковую от ХРЗ в 5,7 раза, смертность от ИБС превышает таковую от ХОБЛ в 3,7 раза. Поскольку распространенность ХОБЛ в популяции превышает распространенность ИБС и с возрастом увеличивается распространенность как ХОБЛ, так и ИБС, сочетание рассматриваемых заболеваний представляется вполне вероятным. Факт превышения смертности от ИБС над смертностью от ХОБЛ указывает на то, что лица с ХОБЛ имеют высокую вероятность умереть от ИБС. Пациенты с невыявленной своевременно ХОБЛ представляют значимый потенциал для улучшения долгосрочных результатов лечения, снижения смертности и затрат. Исследование аутопсийного материала может предоставить наиболее точные данные о качестве прижизненной диагностики ХОБЛ.

Цель. Оценка эффективности клинической диагностики ХРЗ, ХОБЛ у пациентов, умерших от ССЗ, на основе изучения протоколов аутопсии.

Материалы и методы. Объектом исследования явились пациенты, умершие в 2010–2012 гг. в г. Минске, Республика Беларусь, и подвергнутые патологоанатомическому исследованию. Ретроспективное исследование основывалось на изучении протоколов аутопсии пациентов. Всего проанализировано 8930 протоколов, из них в исследование включены 1165. Критерии включения: в посмертном и/или патологоанатомическом диагнозе основной причиной смерти указаны ССЗ, ХРЗ, ХОБЛ. С целью морфологической верификации ХРЗ проводилась оценка описания гистологической картины легочной ткани в протоколах аутопсии.

Результаты. Медиана возраста лиц по всей выборке составила 73 года. Всего в посмертных эпикризах диагноз ХРЗ выставлен у 20,1% пациентов, диагноз ХОБЛ – у 7,9% пациентов. По результатам аутопсии диагноз ХРЗ установлен у 47,7% пациентов, диагноз ХОБЛ – у 7,1% пациентов. Процент выявленных на аутопсии ХРЗ (47,7%)



статистически значимо ($p < 0,001$) превышает процент установленных диагнозов ХРЗ в посмертных эпикризах (20,1%) и статистически значимо превышает ($p < 0,001$) процент распространенности ХРЗ, приведенный в литературе (18,3%). Процент ХОБЛ, установленный на аутопсии (7,1%), не отличается статистически значимо ($p = 0,33$) от процента ХОБЛ в посмертных эпикризах (7,9%), но статистически значимо ниже ($p < 0,001$) такового, приведенного в литературе (13,4%). Процент ХОБЛ как причины смерти, установленный на аутопсии (0,2%), также статистически значимо ниже ($p < 0,001$) такового, приведенного в литературе (5,7%). Процент ХОБЛ в структуре лиц с установленным на аутопсии диагнозом ХРЗ составил 14,9%, что также статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с процентом ХОБЛ в структуре ХРЗ (73,5%) согласно литературным данным. Клинический диагноз ХРЗ совпал с патологоанатомическим в 32,9%, клинический диагноз ХОБЛ – в 31,3% случаев. Отмечена низкая Se и высокая Sp клинической диагностики ХОБЛ и в целом ХРЗ. Гистологические признаки ППР выявлены у 53,2% умерших пациентов, признаки ПДП – у 40,4%, признаки ПСР – у 11,4%. Всего пациентов с гистологической картиной ХРЗ – 62,8%. По сочетанию показателей эффективности клиническая диагностика ХРЗ в наибольшей степени соответствует комбинации гистологических признаков ППР и ПДП. Патологоанатомический диагноз ХРЗ базируется на гистологических признаках ППР, ПДП и их комбинации.

Заключение. Учитывая значительную распространенность гистологических изменений легочной ткани, характерных для ХРЗ (62,8%), и признаков поражения дыхательных путей (40,4%), распространенность ХОБЛ (7,1%) следует считать заниженной. Проведенный анализ у пациентов, умерших от ССЗ, установил клиническую гиподиагностику как ХРЗ, так и ХОБЛ. Патологоанатомическая диагностика является высокоинформативным подходом в диагностике ХРЗ, однако не лишенным влияния человеческого фактора.

Ключевые слова: хронические респираторные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, клиническая и патологоанатомическая диагностика, гистологические изменения легочной ткани

Lapitsky D.✉, Mitkovskaya N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Context of Chronic Respiratory Diseases in People Who Died from Cardiovascular Pathology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, research design, literature review, collection and processing of material, writing of text – Lapitsky D.; concept, research design, editing – Mitkovskaya N.

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: lapitskiy1973@mail.ru

Abstract

The prevalence of COPD ranges from 1.7% in the age range of 30–34 years to 23.1% in people aged 75–79 years. The prevalence of coronary heart disease varies from 0.4% in the age range of 30–34 years to 12.9% in people aged 75–79 years. Mortality from CVD exceeds that from CRD by 5.7 times, mortality from CHD exceeds that from COPD by 3.7 times. Since the prevalence of COPD in the population exceeds the prevalence of CHD and the prevalence of both COPD and coronary heart disease increases with age, a combination of the diseases under consideration seems quite likely. The fact that mortality from CHD exceeds mortality from COPD indicates that people with COPD have a high probability of dying from CHD. Patients with undiagnosed COPD present significant potential for improving long-term treatment outcomes, reducing mortality and costs. Examination of autopsy material can provide the most accurate data on the quality of lifetime diagnosis of COPD.

Purpose. To evaluate the effectiveness of clinical diagnosis of CRD, COPD in patients who died of CVD, based on the study of autopsy protocols.

Materials and methods. The object of the study were patients who died in 2010–2012 in Minsk, Republic of Belarus, and underwent pathologoanatomic examination. The retrospective study was based on the study of autopsy protocols of patients. A total of 8930 protocols were analyzed, of which 1165 were included in the study. Inclusion criteria: in the postmortem and/or pathologoanatomical diagnosis, the main cause of death was CVD, CRD, COPD. For the purpose of morphologic verification of CRD, the description of the histologic picture of lung tissue in autopsy protocols was evaluated.

Results. The median age of individuals in the whole sample was 73 years. In total, in postmortem epicrises the diagnosis of CRD was made in 20.1% of patients, the diagnosis of COPD – in 7.9% of patients. According to the results of autopsy, the diagnosis of CRD was established in 47.7% of patients, the diagnosis of COPD was established in 7.1% of patients. The percentage of CRD diagnosed at autopsy (47.7%) was statistically significantly ($p<0.001$) higher than the percentage of established CRD diagnoses in postmortem epicrises (20.1%), and statistically significantly higher ($p<0.001$) than the percentage of CRD prevalence reported in the literature (18.3%). The percentage of COPD identified at autopsy (7.1%) was not statistically significantly different ($p=0.33$) from the percentage of COPD in postmortem epicrises (7.9%), but statistically significantly lower ($p<0.001$)



than that reported in the literature (13.4%). The percentage of COPD as a cause of death identified at autopsy (0.2%) was also statistically significantly lower ($p < 0.001$) than that reported in the literature (5.7%). The percentage of COPD in the structure of persons with autopsy diagnosis of CRD was 14.9%, which is also statistically significantly lower ($p < 0.001$) compared to the percentage of COPD in the structure of CRD (73.5%) according to the literature data. The clinical diagnosis of CRD coincided with pathologic diagnosis in 32.9% and clinical diagnosis of COPD in 31.3% of cases. Low Se and high Sp of clinical diagnosis of COPD and, in general, CRD were noted. Histologic signs of LPL were detected in 53.2% of deceased patients, signs of RAL – in 40.4%, signs of VCL – in 11.4%. The total number of patients with histologic picture of CRD was 62.8%. According to the combination of performance indicators clinical diagnostics of CRD corresponds to the greatest extent to the combination of histologic signs of LPL and RAL. The pathologoanatomic diagnosis of CRD is based on histologic features of LPL, RAL and their combination.

Conclusion. Considering the significant prevalence of histologic changes in lung tissue characteristic of CRD (62.8%) and signs of airway damage (40.4%), the prevalence of COPD (7.1%) should be considered underestimated. The analysis performed in patients who died of CVD established clinical hypodiagnosis of both CRD and COPD. Pathologoanatomic diagnostics is a highly informative approach in the diagnosis of CRD, but it is not devoid of the influence of the "human factor".

Keywords: chronic respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary disease, clinical and pathologoanatomical diagnostics, histologic changes in lung tissue

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно проведенным в Институте измерений и оценки здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation, США) статистическим исследованиям, оценивавшим бремя заболеваний во всем мире в 2015–2017 гг., распространенность хронических респираторных заболеваний (ХРЗ) среди лиц старше 30 лет составляет 18,3%, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 23,5%, причем различия статистически не значимы ($z=0,48$; $p=0,49$). Процент хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в структуре ХРЗ составляет 73,5% [1–3]. Распространенность ХОБЛ колеблется от 1,7% в возрастном диапазоне 30–34 года до 23,1% у лиц в возрасте 75–79 лет, и в целом распространенность ХОБЛ среди всех людей в возрасте старше 30 лет составляет 13,4% [4–7]. Процент ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре ССЗ составляет 26,9%. Распространенность ИБС меняется от 0,4% в возрастном диапазоне 30–34 года до 12,9% у лиц в возрасте 75–79 лет, и в целом распространенность ИБС составляет 6,1% среди всех людей в возрасте старше 30 лет [8–10]. Из приведенных данных следует, что распространенность ХОБЛ превышает таковую ИБС в 2,3 раза, причем эта разница статистически значима ($z=3,9$; $p=0,048$).

При анализе смертности от изучаемых заболеваний выявлена иная ситуация. Смертность от ССЗ во всем мире в 2015–2017 гг. составила 233,1–285,5 случая на 100 000 человек, от ИБС – 116,9–142,1 случая на 100 000 человек. Процент ССЗ в структуре смертности от всех причин составил 36,1%. Процент ИБС в структуре смертности от всех причин составил 18,2%, а в структуре смертности от ССЗ – 51,5% [11–15]. Смертность от ХРЗ в период с 2015 по 2017 г. составила 51,4–61,0 случая

на 100 000 человек, от ХОБЛ – 42,2–51,7 случая на 100 000 человек. Процент ХРЗ в структуре смертности от всех причин составил 6,8%. Процент ХОБЛ в структуре смертности от всех причин составил 5,7%, а в структуре смертности от ХРЗ – 79,2% [12–15]. Смертность от ССЗ превышает таковую от ХРЗ в 5,7 раза (различия статистически значимы: $z=20,3$; $p<0,001$), смертность от ИБС превышает таковую от ХОБЛ в 3,7 раза (различия статистически значимы: $z=16,3$; $p<0,001$). Поскольку распространенность ХОБЛ в популяции превышает распространенность ИБС и с возрастом увеличивается распространенность как ХОБЛ, так и ИБС, сочетание рассматриваемых заболеваний представляется вполне вероятным. Факт превышения смертности от ИБС над смертностью от ХОБЛ указывает на то, что лица с ХОБЛ имеют высокую вероятность умереть от ИБС. Принимая во внимание вышеизложенное, следует оценить ХОБЛ и ИБС с позиций коморбидности.

Сочетание ХОБЛ и ИБС у одного человека объясняется общими факторами риска обоих заболеваний, таких как курение, процессы естественного старения, свободно-радикальное окисление, хронический воспалительный процесс, дисфункция эндокринной системы и эндотелия, хроническая гипоксемия, процесс образования фиброзной ткани [16, 17]. Обзоры и метаанализы, проведенные в последнее десятилетие, приводят данные о высоком относительном риске (ОР) ССЗ у пациентов с ХОБЛ (ОР=2,5). Обследование пациентов с ХОБЛ выявляло у них ИБС в диапазоне от 2,0 до 64,0%, ССЗ – в диапазоне от 13,0 до 70,0%. У пациентов с ИБС обследование выявляло ХОБЛ в диапазоне от 9,5 до 44,7% [18, 19]. У лиц с ХОБЛ отмечено повышение риска развития ИБС (ОР=2,3), смертельного исхода от ИБС (ОР=2,0) и ССЗ (ОР=1,5). На основании полученных данных высказано предложение рассматривать ХОБЛ в качестве фактора риска развития ИБС [20, 21]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости уделять особое внимание первичной и вторичной профилактике ССЗ у пациентов с ХОБЛ. В этой связи следует обратить внимание на качество диагностики ХОБЛ. Так, Jones R.C. et al. показали, что в когорте из 40 000 пациентов с ХОБЛ диагноз не был установлен своевременно в течение предшествующих 5 лет у 85,0% лиц [22]. Ställberg V. et al. проанализировали 27 394 электронные карты пациентов, зарегистрированных с диагнозом ХОБЛ за 11 лет в госпиталях Швеции. Исследователи установили, что 21,7% пациентов не соответствовали критериям диагноза ХОБЛ, у 0,3% пациентов диагноз ХОБЛ выставлен посмертно, 22,0% пациентов получали короткодействующие или пролонгированные бета-2 агонисты без официально установленного диагноза ХОБЛ, 70,0% пациентов в течение 2 лет до официального установления диагноза ХОБЛ перенесли хотя бы 1 обострение заболевания [23]. Пациенты с не выявленной своевременно ХОБЛ имеют менее выраженные нарушения внешнего дыхания и клинические симптомы, поэтому представляют значимый потенциал для улучшения долгосрочных результатов лечения, снижения смертности и затрат [24]. Исследование аутопсийного материала принято считать золотым стандартом диагностики причин смерти. Изучение результатов аутопсии может предоставить наиболее точные данные о качестве прижизненной диагностики ХОБЛ. Однако исследований, изучавших правильность установления причины смерти с оценкой качества оформления свидетельств о смерти, за последние 2 десятилетия в базах медицинской информации найдено всего 3. Наиболее масштабное из них представлено Drummond M.B. et al., которые изучали причины смерти пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование TORCH по оценке эффективности терапии ХОБЛ



тиотропия бромидом. Легочные причины смерти у пациентов с ХОБЛ установлены в 43,0%, сердечно-сосудистые причины смерти – в 28,1%. Указание на ХОБЛ приведено в 58,0% свидетельств о смерти, в 77,0% свидетельств о смерти у лиц, умерших от легочных причин, в 51,0% свидетельств о смерти у лиц, умерших от сердечно-сосудистых причин. Отмечено, что указание на ХОБЛ в свидетельствах о смерти тем ниже, чем больше у пациента сопутствующих заболеваний [25].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности клинической диагностики ХРЗ, ХОБЛ у пациентов, умерших от ССЗ, на основе изучения протоколов аутопсии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились пациенты, умершие в 2010–2012 гг. в г. Минске, Республика Беларусь, и подвергнутые патологоанатомическому исследованию в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро». Ретроспективное исследование основывалось на изучении протоколов аутопсии пациентов. Всего проанализированных протоколов – 8930. Расчет объема выборки для адекватного анализа проводился с помощью программы Epi InfoTM 7.2.5.0 с использованием следующих данных: уровень мощности 0,8; уровень значимости 0,05; объем исследуемой популяции 8930; ожидаемая частота эффекта 50,0%. Рассчитанный объем выборки с уровнем доверия 99,9% составил 966 пациентов. В итоге в исследование включены 1165 умерших пациентов.

Критерии включения: в исследование включены следующие пациенты:

- в посмертном и/или патологоанатомическом диагнозах присутствовали формулировки «ХОБЛ», «хронический бронхит», «хронический обструктивный бронхит», «эмфизема»;
- в посмертном и/или патологоанатомическом диагнозах основной причиной смерти указаны ССЗ, цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ХРЗ, ХОБЛ.

Перечень заболеваний в посмертном и/или патологоанатомическом диагнозах, с которыми пациенты включались в исследование:

- острый инфаркт миокарда (I21);
- повторный инфаркт миокарда (I22);
- другие формы ишемической болезни сердца (I24), а именно коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда (I24.0), другие формы острой ишемической болезни сердца (I24.8);
- хроническая ишемическая болезнь сердца (I25), а именно атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь (I25.0), атеросклеротическая болезнь сердца (I25.1), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (I25.2), ишемическая кардиомиопатия (I25.5), другие формы хронической ишемической болезни сердца (I25.8);
- легочная эмболия (I26);
- цереброваскулярные болезни (I60–I63), а именно: субарахноидальное кровоизлияние (I60), внутримозговое кровоизлияние (I61), другое нетравматическое кровоизлияние (I62), инфаркт мозга (I63);
- атеросклероз артерий конечностей (I70.2);
- болезни артерий, артериол и капилляров, а именно: аневризма и расслоение аорты (I71), другие формы аневризмы и расслоения (I72);

- острые сосудистые болезни кишечника (K55.0);
- простой и слизисто-гнойный хронический бронхит (J41);
- хронический бронхит неуточненный (J42);
- эмфизема (J43);
- другая хроническая обструктивная легочная болезнь (J44).

С целью морфологической верификации ХРЗ проводилась оценка описания гистологической картины легочной ткани в протоколах аутопсии [26]. Описанные изменения распределялись по 3 группам: признаки поражения паренхимы (ППР), признаки поражения дыхательных путей (ПДП), признаки поражения сосудистого русла (ПСР).

К ППР относили следующие гистологически описанные признаки:

- аномально большие альвеолы, разделенные тонкими стенками (проксимальная ацинарная, панацинарная, дистальная ацинарная эмфизема), наличие булл;
- интерстициальный фиброз в междольковых перегородках, эмфизема вокруг очагов фиброза.

К ПДП относили следующие гистологические признаки:

- лимфогистиоцитарная (круглоклеточная) инфильтрация стенки бронха с ее утолщением, перибронхиальная инфильтрация, инфильтрация альвеолярных стенок, периваскулярная инфильтрация;
- наличие в просвете бронха воспалительного экссудата, содержащего десквамированный эпителий, изъязвления слизистой бронха и формирующуюся в таких местах грануляционную ткань, плоскоклеточную метаплазию эпителия стенки бронха; бронхоэктазы;
- бокаловидно-клеточная метаплазия подслизистых желез, гипертрофия бокаловидных клеток, слизистые пробки, обтурирующие просвет бронха; спазм бронха;
- склероз, гиалиноз, кальциноз стенки бронха, перибронхиальный склероз, склероз альвеолярных стенок, периваскулярный склероз;
- верификация гистиоцитов с черным или коричневым пигментом в стенках бронхов и/или альвеолах, отложение угольного пигмента в стенке бронха, лимфатических узлах, признаки антракоза.

К ПСР относили следующие гистологические признаки: гипертрофия и гиперплазия меди, гиперплазия интимы, склероз интимы артерий мышечного и эластического типов, гипертрофия правого желудочка.

Полученные данные обрабатывались с использованием программ Statistica 10.0 [27]. Возраст представлен посредством медианы и интерквартильной широты (ИШ). Для отражения структуры переменной рассчитывался процент с указанием в скобках числителя и знаменателя соответствующей дроби. Для сравнения процентов использовался критерий χ^2 или z-критерий, критерий значимости p. При этом процент представлялся с 95% доверительным интервалом (ДИ). Нулевая гипотеза об отсутствии разницы между процентами принималась в том случае, если критерий значимости p превышал 0,05. Проводилось изучение информативности клинической диагностики ХРЗ в сравнении с патологоанатомической, клинической диагностики ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани (ПДП, ППР, ПСР), патологоанатомической диагностики ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани. Рассчитывались показатели, характеризующие качество диагностического подхода: чувствительность (Se), специфичность (Sp),



прогностическая ценность положительного результата (PPV), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), точность (Accuracy) с указанием соответствующих 95% ДИ. Определялась площадь под кривой соотношения между Se и Sp (AUC и 95% ДИ) как один из наиболее информативных показателей качества диагностического подхода.

Для сравнения диагностических подходов между собой использован метод оценки согласованности измерений Блэнда – Алтмана. Для каждой пары измерений вычислялась их разность, находилась средняя величина и стандартное отклонение разности. В качестве измерений рассматривались показатели Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy и AUC, приведенные в процентах. Строилась диаграмма Блэнда – Алтмана: по оси X откладывалось среднее значение результатов соответствующих измерений, полученных в 2 сравниваемых диагностических подходах, а по оси Y – разность соответствующих измерений. На графике проводилась линия, соответствующая средней величине разности и ее 95% ДИ, а также 2 дополнительные линии (и их 95% ДИ), соответствующие средней разности плюс/минус $1,96 \times$ стандартное отклонение и обозначающие ожидаемый разброс разностей значений 2 измерений. Проводилась проверка статистической значимости отличия средней величины разности измерений, полученных в 2 сравниваемых диагностических подходах, от нуля с использованием одновыборочного t-критерия. Нулевая гипотеза об отсутствии преимуществ того или иного диагностического подхода принималась в том случае, если критерий значимости p превышал 0,05 и/или ДИ для средней величины разности измерений содержал ноль.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лица мужского пола составили 50,4% (587/1165), лица женского пола – 49,6% (578/1165). Медиана возраста мужчин на момент смерти составляла 69 лет (ИШ: 59–76 лет), медиана возраста женщин – 77 лет (ИШ: 70–83 года). Медиана возраста лиц по всей выборке составила 73 года (ИШ: 63–80 лет).

В табл. 1 приведены результаты клинической и патологоанатомической диагностики ХРЗ. Всего в посмертных эпикризах выставлено 408 клинических диагнозов ХРЗ у 234 умерших пациентов (20,1%; 234/1165). Диагноз эмфиземы (ЭМФ) легких установлен в 130 случаях (11,2%; 130/1165), диагноз пневмосклероза (ПНСК) – в 133 случаях (11,4%; 133/1165), диагноз хронического бронхита (ХБ) – в 52 случаях (4,5%; 52/1165), диагноз ХОБЛ – у 92 пациентов (7,9%; 92/1165), причем в 21 случае (1,8%; 21/1165) диагноз ХОБЛ сформулирован как основное заболевание. В 3 случаях (0,3%; 3/1165) установлен диагноз хронического обструктивного бронхита (ХОБ), в 5 случаях (0,4%; 5/1165) – диагноз бронхиальной астмы (БА), в 1 случае (0,01%; 1/1165) – диагноз хронической пневмонии.

По результатам аутопсии в патологоанатомических заключениях установлено 1209 диагнозов ХРЗ у 556 умерших пациентов (47,7%; 556/1165). Диагноз ЭМФ легких выставлен в 421 случае (36,1%; 421/1165), диагноз ПНСК – в 470 случаях (40,3%; 470/1165), диагноз ХБ – у 230 пациентов (19,7%; 230/1165), диагноз ХОБ – в 29 случаях (2,5%; 29/1165), диагноз БА – в 4 случаях (0,3%; 4/1165), диагноз хронического легочного сердца – в 4 случаях (0,3%; 4/1165). Диагноз ХОБЛ установлен в 83 случаях (7,1%; 83/1165), только у 2 пациентов (0,2%; 2/1165) диагноз ХОБЛ сформулирован как основное заболевание.

Процент выявленных на аутопсии ХРЗ (47,7%; 556/1165; 95% ДИ: 43,8–51,9%) статистически значимо ($\chi^2=324,5$; $p<0,001$) превышает процент установленных диагнозов ХРЗ в посмертных эпикризах (20,1%; 234/1165; 95% ДИ: 17,6–22,8%) и статистически значимо превышает ($z=26,0$; $p<0,001$) процент распространенности ХРЗ, приведенный в литературе (18,3%). Процент ХОБЛ, установленный на аутопсии (7,1%; 83/1165; 95% ДИ: 5,7–8,8%), не отличается статистически значимо ($\chi^2=0,9$; $p=0,33$) от процента ХОБЛ в посмертных эпикризах (7,9%; 92/1165; 95% ДИ: 6,4–9,7%), но статистически значимо ниже ($z=6,3$; $p<0,001$) такового, приведенного в литературе (13,4%). Процент ХОБЛ как причины смерти, установленный на аутопсии (0,2%; 2/1165; 95% ДИ: 0,02–0,6%), также статистически значимо ниже ($z=8,1$; $p<0,001$) такового, приведенного в литературе (5,7%). Процент ХОБЛ в структуре лиц с установленным на аутопсии диагнозом ХРЗ составил 14,9% (83/556; 95% ДИ: 11,9–18,5%), что также статистически значимо ниже ($z=5,1$; $p<0,001$) по сравнению с процентом ХОБЛ в структуре ХРЗ (73,5%) согласно литературным данным [10–13].

Клинический диагноз ЭМФ совпал с патологоанатомическим в 87 случаях, что составило 20,7% (87/421) относительно всех пациентов, у которых диагноз ЭМФ установлен на аутопсии, и 66,9% (87/130) относительно всех пациентов, у которых диагноз ЭМФ установлен клинически. Клинический диагноз ПНСК совпал с патологоанатомическим в 92 случаях, что составило 19,6% (92/470) относительно всех пациентов, у которых диагноз ПНСК установлен на аутопсии, и 69,2% (92/133) относительно всех пациентов, у которых диагноз ПНСК установлен клинически. Клинический диагноз ХБ совпал с патологоанатомическим в 22 случаях, что составило 9,6% (22/230);

Таблица 1
Результаты клинической и патологоанатомической диагностики ХРЗ (1165 человек)
Table 1
Results of clinical and pathologic-anatomic diagnostics of chronic respiratory diseases (1165 people)

Диагноз	Клинический			Патологоанатомический			Сравнение	
	случай	%	95% ДИ, %	случай	%	95% ДИ, %	χ^2	p
ЭМФ	130	11,2 (130/1165)	9,3–13,3	421	36,1 (421/1165)	32,8–39,8	200,0	<0,001
ПНСКЗ	133	11,4 (133/1165)	9,6–13,5	470	40,3 (470/1165)	36,8–44,2	253,7	<0,001
ХБ	52	4,5 (52/1165)	3,3–5,9	230	19,7 (230/1165)	17,3–22,5	126,0	<0,001
ХОБЛ	92	7,9 (92/1165)	6,4–9,7	83	7,1 (83/1165)	5,7–8,8	0,54	0,46
ХОБЛ как основное заболевание	21	1,8 (21/1165)	1,1–2,8	2	0,2 (2/1165)	0,02–0,6	15,1	<0,001
ХОБ	3	0,3 (3/1165)	0,1–0,8	29	2,5 (29/1165)	1,7–3,6	20,4	<0,001
БА	5	0,4 (5/1165)	0,1–1,0	4	0,3 (4/1165)	0,1–0,9	0,17	0,68
Хроническое легочное сердце	0	–	–	4	0,3 (4/1165)	0,1–0,9	3,5	0,06
Хроническая пневмония	1	–	–	0	–	–	–	–
Всего пациентов	234	20,1 (234/1165)	17,6–22,8	556	47,7 (556/1165)	43,8–51,9	197,5	<0,001



Таблица 2
Эффективность клинической диагностики ЭМФ, ПНСКЗ, ХБ, ХОБЛ и ХРЗ по отношению к патологоанатомической диагностике (1165 человек)

Table 2
Effectiveness of clinical diagnosis of emphysema, pneumosclerosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease and chronic respiratory diseases in relation to pathologoanatomic diagnosis (1165 people)

Диагноз	Показатели эффективности, % (95% ДИ)					
	Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
ЭМФ	20,7 (16,9–24,9)	94,2 (92,3–95,8)	66,9 (58,9–74,1)	67,7 (66,6–68,9)	67,6 (62,9–72,4)	0,57 (0,55–0,60)
ПНСКЛЗ	19,6 (16,1–23,5)	94,1 (92,1–95,7)	69,2 (61,3–76,1)	63,4 (62,2–64,5)	64,0 (59,5–68,8)	0,57 (0,54–0,60)
ХБ	9,6 (6,1–14,1)	96,8 (95,5–97,8)	42,3 (30,1–55,5)	81,3 (80,6–82,0)	79,6 (74,5–84,9)	0,53 (0,51–0,56)
ХОБЛ	31,3 (21,6–42,4)	93,9 (92,3–95,3)	28,3 (21,0–36,9)	94,7 (93,9–95,4)	89,4 (84,1–95,0)	0,63 (0,60–0,65)
ХРЗ	32,9 (29,0–37,0)	91,6 (89,1–93,7)	78,2 (72,9–82,7)	59,9 (58,4–61,4)	63,6 (59,1–68,4)	0,62 (0,59–0,65)

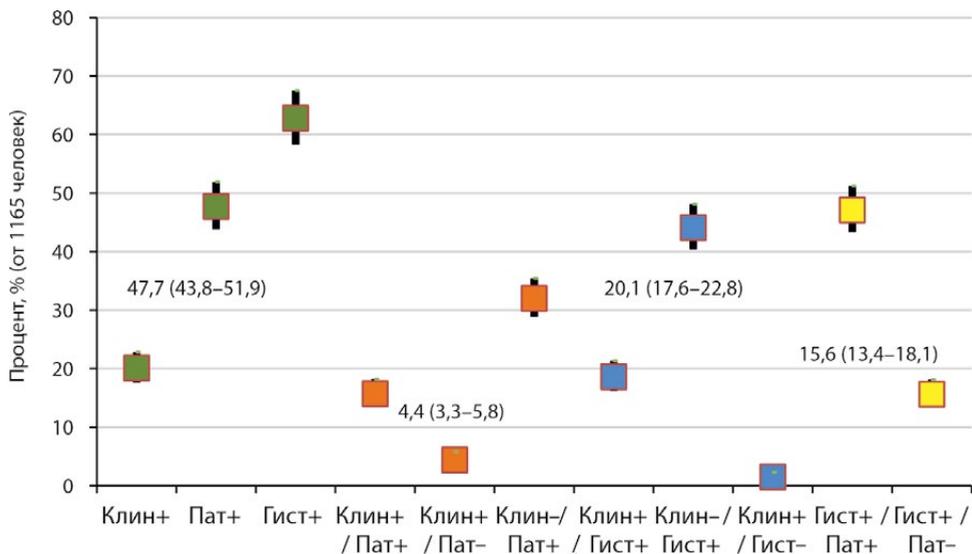


Рис. 1. Результаты клинический и патологоанатомической диагностики ХРЗ (1165 человек), проценты (95% ДИ)

Примечание: Клин+ – диагноз ХРЗ установлен клинически; Пат+ – диагноз ХРЗ установлен на аутопсии; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ.

Fig. 1. Results of clinical and pathologoanatomic diagnosis of chronic respiratory diseases (1165 people), percent (95% CI)

Note: Clin+ – diagnosis of chronic respiratory disease was established clinically; Pat+ – diagnosis of chronic respiratory disease was established on autopsy; Hist+ – histologic changes in lung tissue characteristic of chronic respiratory disease were present.

Таблица 3

Эффективность клинической диагностики ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани (1165 человек)

Table 3

Effectiveness of clinical diagnosis of chronic respiratory diseases in relation to histologic changes in lung tissue (1165 people)

Диагноз	Показатели эффективности, % (95% ДИ)					
	Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
Клин+/ Гист+	29,7 (26,4–33,1)	96,1 (93,8–97,7)	92,7 (88,8–95,4)	44,8 (43,5–46,0)	54,4 (50,3–58,8)	0,63 (0,60–0,66)
Клин+/ ПДП+	32,1 (27,9–36,5)	88,0 (85,4–90,4)	64,5 (58,8–69,8)	65,6 (64,1–67,1)	65,3 (60,8–70,1)	0,60 (0,57–0,63)
Клин+/ ППР+	30,3 (26,7–34,1)	91,6 (88,9–93,8)	80,3 (75,2–84,7)	53,6 (52,2–55,0)	59,0 (54,6–63,6)	0,61 (0,58–0,64)
Клин+/ ПСР+	34,6 (26,6–43,3)	81,8 (92,3–95,3)	19,7 (15,8–24,2)	90,7 (89,5–91,7)	76,4 (71,5–81,6)	0,58 (0,55–0,61)
Клин+/ ПДП+ ППР+	34,0 (29,2–39,1)	86,3 (83,7–88,6)	53,0 (13,8–21,9)	91,2 (90,1–92,2)	76,4 (71,5–81,6)	0,57 (0,55–0,60)
Клин+/ ПДП+ ПСР+	33,3 (25,1–42,4)	81,5 (79,0–83,8)	17,5 (12,4–20,0)	93,4 (92,4–94,3)	74,9 (70,0–80,0)	0,60 (0,57–0,63)
Клин+/ ППР+ ПСР+	37,8 (28,2–40,1)	81,5 (79,1–85,8)	15,8 (12,4–20,0)	93,4 (92,4–94,3)	74,9 (70,0–80,0)	0,60 (0,57–0,63)
Клин+/ ПДП+ ППР+ ПСР+	33,2 (28,5–38,0)	86,6 (84,0–88,9)	56,0 (50,3–61,5)	71,6 (70,1–73,1)	68,5 (63,8–73,4)	0,60 (0,57–0,63)

Примечание: Клин+ – диагноз ХРЗ установлен клинически; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ; ПДП+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ПДП; ППР+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ППР; ПСР+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для поражения ПСР.

95% ДИ: 6,0–14,6) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХБ установлен на аутопсии, и 42,3% (22/52; 95% ДИ: 26,5–64,1%) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХБ установлен клинически. Клинический диагноз ХОБЛ совпал с патологоанатомическим в 26 случаях, что составило 31,3% (26/83) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХОБЛ установлен на аутопсии, 28,3% (26/92) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХОБЛ установлен клинически, а также 4,6% (26/556; 95% ДИ: 3,1–6,9%) относительно лиц с установленным диагнозом ХРЗ на аутопсии. Клинический диагноз ХРЗ совпал с патологоанатомическим в 183 случаях, что составило 32,9% (183/556) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХРЗ установлен на аутопсии, и 78,2% (183/234) относительно всех пациентов, у которых диагноз ХРЗ установлен клинически. Процент лиц с совпавшими клиническим и патологоанатомическим диагнозами ХРЗ (183 человека) в общей группе пациентов (1165 человек) составил 15,7% (183/1165), ХОБЛ – 2,2% (26/1165). У 373 пациентов из 556 человек (67,1%) с установленным на аутопсии диагнозом ХРЗ этот диагноз установлен только на аутопсии. Пациентов с ХОБЛ с установленным диагнозом только на аутопсии было 57 человек, что составило 10,3% (57/556) относительно лиц



с установленным на аутопсии диагнозом ХРЗ и 15,3% (57/373) относительно пациентов с установленным диагнозом ХРЗ только на аутопсии. У 51 пациента из 1165 человек (4,4%) диагноз ХРЗ установлен только клинически, без патологоанатомического подтверждения. Пациенты с ХОБЛ в эту категорию не вошли. На основании полученных данных произведен расчет показателей эффективности клинической диагностики (Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy, AUC) ЭМФ, ПНСК, ХБ, ХОБЛ и ХРЗ по отношению к патологоанатомической диагностике (табл. 2). Следует отметить низкую Se и высокую Sp клинической диагностики ЭМФ, ПНСК, ХБ, ХОБЛ и в целом ХРЗ. Наибольшая точность клинической диагностики отмечена для ХОБЛ (Accuracy 89,4%; AUC 0,63).

При анализе гистологической картины легочной ткани признаки ППР выявлены у 53,2% (620/1165) умерших пациентов. Признаки ПДП установлены у 40,4% (471/1165) лиц. Признаки ПСР описаны в 11,4% (133/1165) случаев. Всего пациентов с гистологической картиной ХРЗ – 731 из 1165 включенных в исследование (62,8%). У 217 (18,6%; 217/1165) пациентов с клиническим диагнозом ХРЗ выявлены характерные для ХРЗ гистологические изменения в легочной ткани.

Пациенты, у которых описана гистологическая картина ХРЗ, но не выставлен клинический диагноз ХРЗ, составили 514 человек из 1165 (44,1%). Установленный

Таблица 4

Эффективность постановки патологоанатомического диагноза ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани (1165 человек)

Table 4

Effectiveness of pathoanatomic diagnosis of chronic respiratory diseases in relation to histologic changes in lung tissue (1165 people)

Диагноз	Показатели эффективности, % (95% ДИ)					
	Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
Пат+/Гист+	75,1 (71,8–78,2)	98,4 (96,7–99,3)	98,7 (97,4–99,4)	70,1 (67,4–72,7)	83,6 (78,6–89,2)	0,87 (0,85–0,89)
Пат+/ПДП+	79,2 (75,2–82,8)	73,6 (70,2–76,9)	67,1 (64,1–69,9)	83,9 (81,3–86,2)	75,9 (71,0–81,1)	0,76 (0,74–0,79)
Пат+/ППР+	76,8 (73,2–80,0)	85,3 (87,1–88,2)	85,6 (82,9–88,0)	76,4 (73,6–78,0)	80,7 (75,6–86,0)	0,81 (0,79–0,83)
Пат+/ПСР+	76,7 (68,6–83,6)	56,0 (52,9–59,1)	18,3 (16,7–20,2)	94,9 (93,2–96,2)	49,8 (45,8–54,0)	0,66 (0,64–0,69)
Пат+/ ПДП+ ППР+	82,2 (77,9–86,0)	68,0 (64,6–71,2)	54,0 (51,2–56,7)	89,3 (87,0–91,3)	72,5 (67,6–77,5)	0,75 (0,73–0,78)
Пат+/ ПДП+ ПСР+	79,7 (71,5–86,4)	56,1 (53,0–59,1)	17,6 (16,1–19,3)	95,9 (94,3–97,1)	58,5 (54,2–63,1)	0,68 (0,65–0,71)
Пат+/ ППР+ ПСР+	84,7 (76,0–91,2)	55,7 (52,6–58,7)	14,9 (13,6–16,3)	97,5 (96,1–98,4)	58,1 (53,8–62,7)	0,70 (0,68–0,73)
Пат+/ ПДП+ ППР+ ПСР+	80,8 (76,5–84,5)	69,2 (65,8–72,5)	57,4 (54,5–60,2)	87,5 (85,1–89,6)	73,1 (68,3–78,2)	0,75 (0,72–0,78)

Примечание: Пат+ – диагноз ХРЗ установлен на аутопсии; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ; ПДП+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ПДП; ППР+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ППР; ПСР+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для поражения ПСР.

Таблица 5

Разница показателей эффективности клинической, патологоанатомической диагностики ХРЗ между собой и по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани (1165 человек)
Table 5

Difference in clinical, pathologic-anatomic diagnostic performance of chronic respiratory diseases between each other and in relation to histologic changes in lung tissue (1165 people)

№	Диагноз	Показатели эффективности, % (95% ДИ)											
		Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC						
1	Пат+/Гист+	75,1 (71,8–78,2)	98,4 (96,7–99,3)	98,7 (97,4–99,4)	70,1 (67,4–72,7)	83,6 (78,6–89,2)	0,87 (0,85–0,89)						
2	Клин+/Гист+	29,7 (26,4–33,1)	96,1 (93,8–97,7)	92,7 (88,8–95,4)	44,8 (43,5–46,0)	54,4 (50,3–58,8)	0,63 (0,60–0,66)						
3	Клин+/Пат+	32,9 (29,0–37,0)	91,6 (89,1–93,7)	78,2 (72,9–82,7)	59,9 (58,4–61,4)	63,6 (59,1–68,4)	0,62 (0,59–0,65)						
Разница		Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC						
1–2		45,4 (52,8–0,38)	2,3 (0,6–4,1)	6,0 (4,0–8,2)	25,3 (20,3–30,1)	29,2 (24,6–33,6)	0,24 (0,20–0,28)						
1–3		42,2 (50,5–33,9)	6,8 (4,4–9,5)	20,5 (17,1–24,2)	10,2 (5,0–15,4)	20,0 (15,2–24,8)	0,25 (0,20–0,30)						
2–3		–3,2 (–2,9...–9,4)	4,5 (1,9–7,4)	14,5 (10,6–18,5)	–15,1 (–9,6...–20,5)	–9,2 (–3,8...–14,5)	0,01 (–4,3...+6,3)						
Критерии значимости		χ ²	p	χ ²	p	χ ²	p	χ ²	p	χ ²	p	χ ²	p
1–2		301,8	<0,001	7,2	0,007	32,0	<0,001	95,6	<0,001	145,6	<0,001	112,0	<0,001
1–3		229,1	<0,001	33,7	<0,001	145,3	<0,001	14,6	<0,001	67,2	<0,001	108,7	<0,001
2–3		1,5	0,2	11,6	<0,001	56,6	<0,001	28,8	<0,001	11,0	<0,001	0,14	0,7

Примечание: Клин+ – диагноз ХРЗ установлен клинически; Пат+ – диагноз ХРЗ установлен на аутопсии; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ.

клинический диагноз ХРЗ без соответствующего гистологического подтверждения выявлен у 17 человек из 1165 (1,5%). У 549 пациентов из 1165 (47,1%) с установленным патологоанатомическим диагнозом ХРЗ описана соответствующая гистологическая картина. У 182 пациентов из 1165 (15,6%) описанная гистологическая картина ХРЗ не нашла отражения в патологоанатомическом диагнозе. В 7 случаях патологоанатомический диагноз ХРЗ установлен без характерной гистологической картины (0,6%; 7/1165). Результаты сравнения клинической и патологоанатомической диагностики ХРЗ представлены на рис. 1.

На основании полученных данных произведен расчет показателей эффективности клинической и патологоанатомической диагностики (Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy, AUC) ХРЗ по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани, характерным для ХРЗ (табл. 3). Следует отметить низкую Se и высокую Sp клинической диагностики относительно гистологических изменений. По сочетанию полученных показателей эффективности клиническая диагностика ХРЗ в наибольшей степени соответствует комбинации гистологических признаков ППР и ПДП (Accuracy 76,4%; AUC 0,57).

Показатели эффективности патологоанатомической диагностики ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани, характерных для ХРЗ (Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy, AUC), представлены в табл. 4. Патологоанатомический диагноз ХРЗ

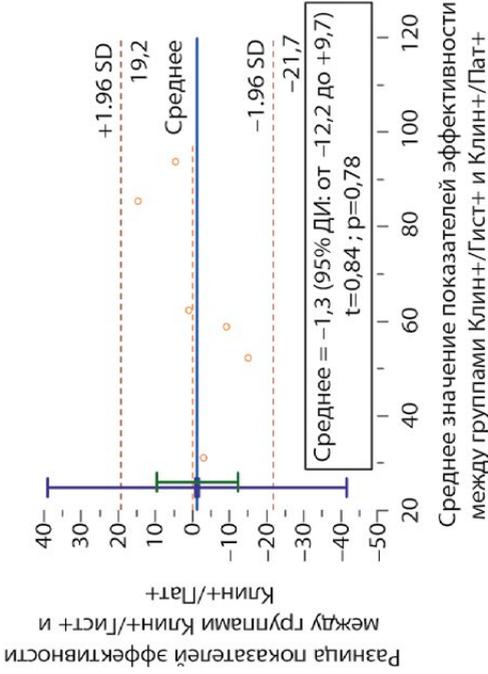
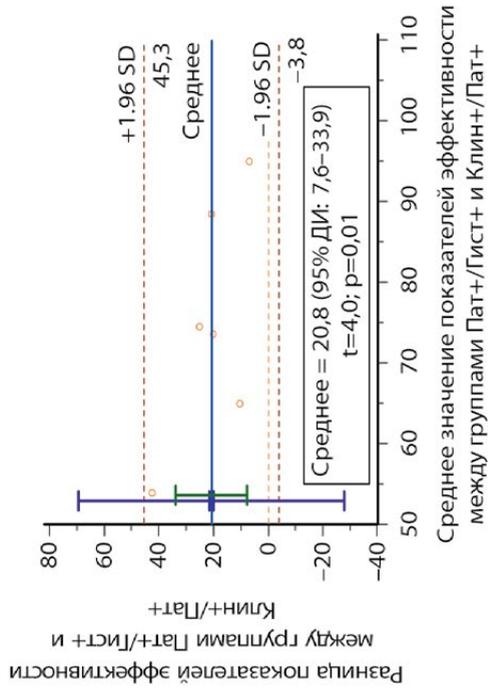
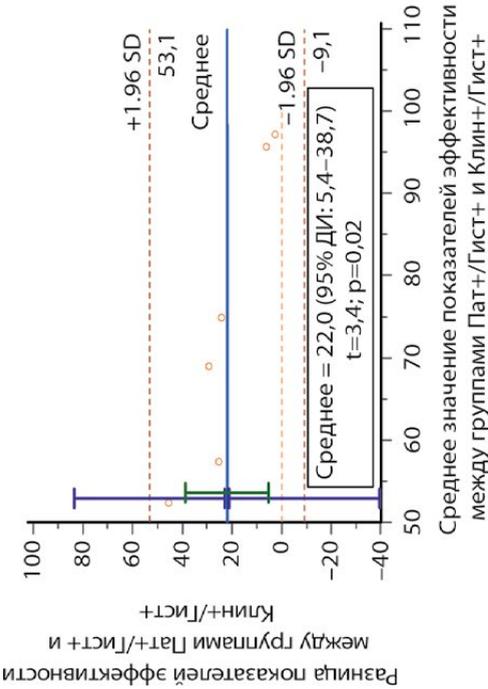


Рис. 2. Сравнение клинической, патологоанатомической диагностики ХРЗ между собой и по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани по методу Бланда – Алтмана

Примечание: Клинт+ – диагноз ХРЗ установлен клинически; Пат+ – диагноз ХРЗ установлен на аутопсии; Гист+ – присутствуют гистологические изменения легочной ткани, характерные для ХРЗ.

Fig. 2. Comparison of clinical, pathoanatomic diagnosis of chronic respiratory diseases among themselves and in relation to histologic changes in lung tissue according to the Bland – Altman method

Note: Clin+ – diagnosis of chronic respiratory disease was established clinically; Pat+ – diagnosis of chronic respiratory disease was established on autopsy; Hist+ – histologic changes in lung tissue characteristic of chronic respiratory disease were present.



в наибольшей степени базируется на гистологических признаках ППР (Accuracy 80,7%; AUC 0,81), признаках ПДП (Accuracy 75,9%; AUC 0,76), комбинации признаков ПДП и ППР (Accuracy 72,5%; AUC 0,75).

В табл. 5 приведены показатели эффективности (Se, Sp, PPV, NPV, Accuracy, AUC) и их разница при сравнении клинической, патологоанатомической диагностики ХРЗ между собой и по отношению к гистологическим изменениям в легочной ткани. Наличие нескольких показателей эффективности и разнонаправленность их изменений требует применения универсального подхода для оценки информативности клинической и патологоанатомической диагностики.

На рис. 2 приведены диаграммы Блэнда – Алмана, построенные на основе данных, приведенных в табл. 5, и обобщающие разнонаправленность их изменений. Средняя величина разности показателей эффективности, характеризующих клиническую диагностику ХРЗ относительно патологоанатомической диагностики (Клин+/Пат+), и показателей эффективности, характеризующих клиническую диагностику ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани (Клин+/Гист+), составила -1,3 (95% ДИ: -12,2...-9,7; $t=0,84$, $p=0,78$). Средняя величина разности показателей эффективности, характеризующих клиническую диагностику ХРЗ относительно патологоанатомической диагностики (Клин+/Пат+), и показателей эффективности, характеризующих патологоанатомическую диагностику ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани (Пат+/Гист+), составила 20,8 (95% ДИ: 7,6–33,9; $t=4,0$, $p=0,01$). Средняя величина разности показателей эффективности, характеризующих клиническую диагностику ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани (Клин+/Гист+), и показателей эффективности, характеризующих патологоанатомическую диагностику ХРЗ относительно гистологических изменений легочной ткани (Пат+/Гист+), составила 22,0 (95% ДИ: 5,4–38,7; $t=3,4$, $p=0,02$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В посмертных эпикризах лиц, умерших от ССЗ, клинические диагнозы ХРЗ выставались в 20,1% случаев. По данным аутопсии диагнозы ХРЗ выставлены в 47,7% случаев, что значительно превышает процент клинических диагнозов (20,1%), а также процент распространенности ХРЗ в общей популяции (18,3%) по данным литературы. Уже на основании полученных данных ожидается высокая распространенность ХОБЛ среди лиц, умерших от ССЗ. Однако клинический диагноз ХОБЛ в посмертных эпикризах выставлялся в 7,9% случаев, а на аутопсии – в 7,1% случаев, что значительно ниже по сравнению с распространенностью ХОБЛ в общей популяции (13,4%) по данным литературы. Как причина смерти ХОБЛ установлена в 0,2% случаев, что также существенно ниже соответствующего показателя в популяции (5,7%). Также в данном исследовании установлено, что в структуре ХРЗ доля ХОБЛ (14,9%) значительно ниже, чем в популяции (73,5%). При этом гистологические признаки ХРЗ выявлены у 62,8% умерших от ССЗ пациентов, а ПДП установлены у 40,4% из них. Учитывая полученные данные, распространенность ХОБЛ, установленную на уровне 7,1% у лиц, умерших от ССЗ, следует считать заниженной.

Проведенный анализ установил значительную клиническую гиподиагностику ХРЗ, в том числе ХОБЛ. Не только процент установленных диагнозов ХРЗ (20,1%) значительно меньше такового, установленного на аутопсии (47,7%), но и процент



совпадения клинического диагноза ХРЗ с патологоанатомическим составил 32,9%. Для ХОБЛ данные показатели 7,9 и 31,3% соответственно.

Патологоанатомическая диагностика, основанная на анализе гистологических изменений в органах дыхания, является высокоинформативным подходом с высокими чувствительностью и специфичностью в диагностике ХРЗ, однако не лишенным влияния человеческого фактора. Так, 1,5% диагнозов ХРЗ на аутопсии выставлены без гистологического подтверждения, характерные для ХРЗ гистологические изменения в органах дыхания у 15,6% лиц не нашли отражения в патологоанатомическом диагнозе. Поскольку диагноз ХОБЛ является, прежде всего, клиническим, требующим последующего морфологического подтверждения [28], он не может достоверно устанавливаться только с применением патоморфологического подхода.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545–1602.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211–1259.
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–1858.
4. Adeloje D, Song P, Zhu J, Campbell H, Sheikh A, Rudan I, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447–458.
5. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):585–596.
6. Safiri S, Kolahi AA, Cross M, Hill C, Smith E, Carson-Chahhoud K, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022;378. doi: 10.1136/bmj-2021-069679
7. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*. 2015;385:549–562.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
9. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Glob Health Metr*. 2016;388:1459–1544.
10. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Glob Health Metr*. 2017;390:1151–1210.
11. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Glob Health Metr*. 2018;392:1736–1788.
12. James SL, Abate D, Abate KH, et al. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6227606/bin/mmc2.pdf> (accessed May 18, 2023).
13. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37:3232–45.
14. Bolotova EV, Komissarova IM. Gender-age associations of risk factors for cardiovascular diseases in patients with coronary heart disease. *Preventive Medicine*. 2017;(6):68–75.
- 15.
16. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1–25.
17. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzęchowska M, Chazan R. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: results of a national multicenter research project. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(3):319–24.
18. Jo YS. Long-term outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Tuberc Respir Dis*. 2022;85(4):289–301.
19. Grigoryeva NY, Zhdanova IA, Il'ina NN, Zakharova IN. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2019;(1):44–7.
20. Roversi S, Fabbri LM. Lung and heart interaction: chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *G Ital Cardiol*. 2018;19(3):1153–60.
21. Wang JJ, Xu XF, Li JJ, Luo G, Huang K. Risk of coronary heart disease in people with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2939–44.

22. Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patient. *J Thorac Dis.* 2020;12:2791–802.
23. Jones RC, Price DB, Ryan D, Sims EJ, von Ziegenweidt J, Mascarenhas L, et al. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med.* 2014;2(43):267–76.
24. Ställberg B, Janson C, Johansson G, Larsson K, Lisspers K, Telg G, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Care Respir J.* 2014;23(1):38–45.
25. Johnson KM, Bryan S, Majumdar SR, Bowes AC, Whitehurst DG. Characterizing undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2018;19(26):1–11.
26. Drummond MB, Kirk GD, McCormack MC, Wise RA, Graham NMH. Accuracy of death certificates in COPD: analysis from the TORCH trial. *J Chronic Obstruct Pulm Dis.* 2010;7:179–85.
27. Berg K, Wright JL. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(12):1423–8.
28. Halafyan AA. *Statistica 6. Mathematical statistics with elements of probability theory.* M.: Binom; 2010. 496 p.
29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report) [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 22]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.6.004>
УДК 616.24-002.5-002.5[576.8:579.716.5]



Слизень В.В.✉, Суркова Л.К., Скрыгина Е.М., Гуревич Г.Л.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Метод детекции *Mycobacterium tuberculosis* подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, молекулярно-генетический дизайн зондов, праймеров, выполнение исследований, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – В.В. Слизень; дизайн исследования, редактирование текста – Л.К. Суркова; Скрыгина Е.М. – концепция исследований, Гуревич Г.Л. – цель и концепция исследований.

Подана: 06.09.2024

Принята: 19.10.2024

Контакты: slizenvv@gmail.com

Резюме

Введение. Повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий и эпидемиологического надзора за туберкулезом требует совершенствования микробиологической диагностики и слежения за циркулирующими генетическими вариантами *M. tuberculosis*, в связи с чем важна разработка быстрых и нетрудоемких методов детекции эпидемических клонов *M. tuberculosis*, одним из которых является подтип B0/W148 генотипа Beijing.

Цель. Разработать метод детекции *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing с помощью ПЦР в режиме реального времени и оценить его специфичность и чувствительность.

Материалы и методы. Исследованы 192 изолята *M. tuberculosis* и 8 нетуберкулезных микобактерий с помощью разработанного метода ПЦР в реальном времени.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что мутации в генах *mse3B* и *Rv1720* (*tcc145gcc* – в гене *mse3B* и *gsa95gsc* – в гене *Rv1720*) являются маркерами подтипа B0/W148 и могут использоваться для определения этого генетического подтипа *M. tuberculosis*. Лабораторные испытания разработанного метода (на 192 изолятах *M. tuberculosis* и 8 нетуберкулезных микобактериях) в сравнении со стандартным методом ПЦР (с праймерами *INS1*, *RV2665R*, *W139F2*) показали высокую чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную предсказательную ценность разработанного метода, которые составили 97,5; 99,99; 99,99; 98,3% соответственно. С помощью разработанного метода было установлено, что удельный вес подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing среди исследованных культур *M. tuberculosis*, выделенных в 2020 и 2021 гг., составлял 33,8% (27/80) и 48,9% (54/112) соответственно.

Заключение. Применение разработанного метода детекции *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing с помощью ПЦР в режиме реального времени повысит эффективность инфекционного контроля и эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, метод детекции подтипа B0/W148 генотипа Beijing, гены *mse3B* и *Rv1720* для идентификации подтипа B0/W148

Slizen V.✉, Surkova L., Skrahina A., Gurevich G.

Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

Method for Mycobacterium Tuberculosis Detection Belonging to Cluster B0/W148 of the Beijing Genetic Family

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, editing, collecting data and analysis, processing the experiments, writing text, molecular genetic design of probes, primers – Slizen V.; research design, text editing – Surkova L.; Skrahina A. – research concept, Gurevich G. – research goal and concept

Submitted: 06.09.2024

Accepted: 19.10.2024

Contacts: slizenvv@gmail.com

Abstract

Introduction. It is important to develop fast and not laborious methods for *M. tuberculosis* epidemic clones detection, such as the cluster B0/W148 of Beijing genetic family.

Purpose. To develop method for *M. tuberculosis* subtype B0/W148 of Beijing genetic family detection by real-time PCR, and evaluate its specificity and sensitivity.

Materials and methods. A total of 192 isolates of *M. tuberculosis* and 8 non-tuberculous mycobacteria were investigated by the developed real-time PCR method.

Results. Mutations in *mce3B* and *Rv1720* genes (*tcc145gcc* in the *mce3B* gene and *gca95gcg* in the *Rv1720* gene) were shown to be specific for the B0/W148 subtype. Laboratory trials of the developed method (by testing 192 isolates of *M. tuberculosis* and 8 non-tuberculous mycobacteria) in comparison with the standard PCR method (with primers INS1, RV2665R, W139F2) showed high sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the developed method (97.5; 99.99; 99.99; 98.3% respectively). By mean of the developed method the occurrence of *M. tuberculosis* subtype B0/W148 was estimated among 192 cultures isolated from patients with pulmonary in 2020 and 2021, which was 33.8% (27/80) and 48.9% (54/112) respectively.

Conclusion. The developed method for *M. tuberculosis* subtype B0/W148 of Beijing genetic family detection by real-time PCR can find application in infection control and epidemiological surveillance of tuberculosis infection.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis, B0/W148 cluster of Beijing genotype, *mce3B* and *Rv1720* genes for B0/W148 cluster identification

■ ВВЕДЕНИЕ

Направленная эволюция Mycobacterium tuberculosis в условиях селективного давления противотуберкулезных лекарственных средств или демографических особенностей развития общества приводит к распространению определенных генетических вариантов, динамическое наблюдение за которыми можно осуществлять



с использованием молекулярно-генетических методов. Контроль над распространением определенных генетических вариантов *M. tuberculosis* лежит в основе снижения заболеваемости туберкулезом, что является одной из глобальных целей тысячелетия, декларированных ВОЗ. В последнее десятилетие повсеместно проводятся исследования генетической гетерогенности *M. tuberculosis*. Многими исследователями показано, что популяционная структура микобактерий носит клональный характер. Текущая эпидемия туберкулеза на постсоветском пространстве в значительной степени связана с активным распространением мультирезистентных штаммов генотипа Beijing в популяции, иммунизированной БЦЖ [1]. Наиболее значимым вариантом генотипа Beijing является B0 (согласно IS6110-RFLP-типированию), или иначе называемый W148 (согласно базе данных Public Health Research Institute, Нью Йорк, США), который широко циркулирует на территории постсоветского пространства и определяется в США и Германии среди штаммов, выделенных от иммигрантов из бывшего СССР. Подтип B0/W148 генотипа Beijing представляет «успешный» клон, значительно и исторически недавно распространившийся по всей России благодаря своим особым патогенным свойствам. Для него характерен существенно более быстрый (в 10,6 раза) рост частоты выделения от пациентов в сравнении с остальной популяцией Beijing в целом [2–4]. МБТ субтипа B0/W148 активно изучаются в настоящий момент: проводится поиск маркерных изменений, характерных для данного подтипа, а также поиск причин высокой трансмиссивности этого клона. Повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий и эпидемиологического надзора за туберкулезом требует совершенствования микробиологической диагностики и слежения за циркулирующими генетическими вариантами *M. tuberculosis*, в связи с чем важна разработка быстрых и нетрудоёмких методов детекции эпидемических клонов *M. tuberculosis*, одним из которых является подтип B0/W148 генотипа Beijing.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать метод детекции *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing с помощью ПЦР в режиме реального времени и оценить его специфичность и чувствительность.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки разрабатываемого метода были исследованы 192 культуры *M. tuberculosis*, выделенные от пациентов с туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в 2020–2021 гг. Определение *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing проводили параллельно с использованием 2 методов: разработанного метода мультиплексной ПЦР в режиме реального времени и стандартной ПЦР [4].

Выделение ДНК. ДНК микобактерий экстрагировали путем нагревания суспензии МБТ при 98 оС – 20 мин в 5% Chelex-100 и 1хТАЕ буфере с последующим центрифугированием 13000 g – 20 мин.

Стандартная ПЦР для определения B0/W148. Для постановки стандартной ПЦР для определения МБТ, принадлежащих к подтипу B0/W148 генотипа Beijing, использовали ранее описанные праймеры INS1 5'-CGTGAGGGCATCGAGGTGGC-3', Rv2665 R5'-CTCGGCCGTACGGAC GACGATC-3', W139 F2 5'-GCGTTCCAACGGTTCGGGCC-3', взятые

в концентрации 20 пкмоль [4]. Выявление размеров ампликонов проводили путем электрофореза образцов.

Определение подтипа B0/W148 с помощью разработанного метода. Для определения *M. tuberculosis*, принадлежащих к подтипу B0/W148 генотипа Beijing, с использованием разработанного метода готовили реакционную смесь, содержащую прямые и обратные праймеры, амплифицирующие ген Rv1720, парные зонды для выявления дикого типа 95-го нуклеотида gsa95 (другие подтипы и генотипы) и мутантного типа gsc95 (подтип B0/W148), контрольные праймеры (прямой и обратный, контрольный зонд). Состав олигонуклеотидов и вносимое количество приведены в табл. 1.

В реакционную смесь также вносили MgCl₂ – 3 мМ, дНТФ (2 мМ дАТФ, дЦТФ, дГТФ, дТТФ) – 5 мкл, 10X Taq буфер с (NH₄)₂SO₄ – 5 мкл, бетаин 5М – 5 мкл, трегалозу 5М – 5 мкл, воду деионизованную – add 40 мкл, изучаемую ДНК – 10 мкл, Taq полимеразу – 2,5 ед. В качестве отрицательного контроля использовали ДНК референтных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. В качестве положительного контроля не-B0/W148 использованы референс-штамм *M. tuberculosis* H37Rv и секвенированный нами штамм *M. tuberculosis* 4860 (код доступа NCBI CP053092),

Таблица 1

Зонды и праймеры для определения подтипа B0/W148 генотипа Beijing *M. tuberculosis* (из расчета на 1 реакцию)

Table 1

Probes and primers for determination of subtype B0/W148 of the Beijing *M. tuberculosis* genotype (based on 1 reaction)

Сокращенное название	Назначение	Кол-во, пкмоль	Метка 5'	Последовательность олигонуклеотида, 5'→3'	Метка 3'
FB0/W148 Rv1720	Прямой праймер для B0/W148	20		GCCGTCGAGCTCATGCTCACGA	
RB0/W148 Rv1720	Обратный праймер для B0/W148	20		ACGGGCAGGCTAAGGAAGTTTACA	
M-Rv1720cBo/W148	Зонд к мутантному типу гена Rv1720, встречающемуся у B0/W148	10	R6G	GAAACCGTGC GCGCCCTGCA	BHQ1
W-Rv1720cBo/W148	Зонд к дикому типу гена Rv1720, встречающемуся у всех <i>M. tuberculosis</i> , не относящихся к подтипу B0/W148	10	FAM	GAAACCGTGCACGCCCTGCA	BHQ1
F-pTZ57R CTRL ¹	Контрольный прямой праймер	15		ACAATTTCCATTCGCCATTCAGG	
R-pTZ57R F1-CTRL ¹	Контрольный обратный праймер	15		CTCGAATTCACCTGGCCGTCGT	
ЗОНД-CTRL ¹	Зонд внутреннего контроля (мечен ROX)	10	ROX	AGTCGGCCCGTTCGGTTGC	BHQ2

Примечание: ¹ в случае отсутствия клонированной *Escherichia coli* XL10-Gold® с *gyrA* геном *M. tuberculosis* можно использовать контроль, амплифицирующий фрагмент *GyrA* (прямой праймер *GyrA*-F_{180-198/194} CGATTCGGCTTCGCCCGG (15 пкМ из расчета на 1 реакционную смесь объемом 50 мкл), обратный праймер *GyrA*-R_{374-353/194} CGGTGGTCATTGCCTGGCG (15 пкМ из расчета на 1 реакционную смесь объемом 50 мкл) и контрольный зонд ЗОНД-CTRLROX-AGTCGGCCCGTTCGGTTGC-BHQ2 (10 пкМ из расчета на 1 реакционную смесь объемом 50 мкл).



относившийся к LAM. В качестве положительного контроля B0/W148 – секвенированный штамм *M. tuberculosis* 5005 (код доступа NCBI:CP049108.1). Амплификацию проводили с соблюдением следующего режима: начальная денатурация – 95 °C – 10 мин (скорость подъема 3 °C/с); 40 циклов (95 °C – 45 с (скорость подъема (4 оC/с)); 67 °C – 75 с (скорость подъема (1 оC/с)); определение флюоресценции на каналах FAM, JOE, ROX). Детекцию флюоресценции для всех реакционных смесей осуществляли на стадии отжига (67 °C – 75 с) на канале R6G (возбуждение – 526 нм, экстинкция – 555 нм), FAM (возбуждение – 492 нм, экстинкция – 517 нм), ROX (возбуждение – 580 нм, экстинкция – 605 нм).

Для определения подтипа B0/W148 на основании мутации tcc145gcc в гене mce3B использовали олигонуклеотиды: праймеры (прямой mce3B-B0-W148-F GATTGCCGTCTTCGGGGAGGTGC и обратный mce3B-B0-W148-R GAACTGC ACCCGCACCGTCG), зонды (mce3B-W-145tcc FAM-TCGCCAACGTGTCC AATCTGC-BHQ1, mce3B-M-145gcc R6G-TTCGCCAACGTGGCCAATCTG-BHQ2).

Определение мутаций выполнено с помощью программы MAUVE (<http://darlinglab.org/mauve/mauve.html>) [5].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0, Excel (Microsoft).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ геномов секвенированных *M. tuberculosis* 4860 (код доступа NCBI: CP053092) и 5005 (код доступа NCBI:CP049108.1), относящихся к генотипу LAM и Beijing подтипу B0/W148 соответственно, свидетельствует о наличии отличий по количеству и составу мутаций штаммов *M. tuberculosis* 4860, 5005 и H37Rv. Так, между MTБH37Rv и 4860 существовало отличие в 1577 мутаций, между *M. tuberculosis* 4860 и 5005 – в 2126 мутаций, между H37Rv и 5005 – 775 (табл. 2).

Таким образом, генетические подтипы и генотипы могут отличаться вариантоспецифическими мутациями. Различные подтипы и генотипы можно идентифицировать по набору мутаций.

Проведен анализ геномов *M. tuberculosis* генотипа Beijing подтипа B0/W148 и определены 2 мутации-мишени, специфичные для подтипа B0/W148 генотипа Beijing, локализующиеся в генах mce3B и Rv1720: tcc145gcc – в гене mce3B и gsa95gcg – в гене Rv1720. Был проведен дизайн праймеров и зондов для детекции этих мутаций.

Мутация в гене mce3B – tcc145gcc – позволяла дифференцировать подтип B0/W148 генотипа Beijing с другими генетическим клоном *M. tuberculosis*, но кинетика взаимодействия разработанного зонда к мутантному генотипу (мечен R6G), в случае присутствия в пробе дикого генотипа кодона 145 гена mce3B, сопровождалась одновременной флюоресценцией обоих зондов, меченых FAM и JOE, в случае присутствия в пробе B0/W148 срабатывал 1 зонд. В связи с чем дальнейшая оценка детекции подтипа B0/W148 по мутации в гене mce3B – tcc145gcc – не проводилась. Мишень – ген Rv1720 – являлась специфической и позволяла дифференцировать подтип B0/W148 генотипа Beijing от других генетических клонов, кинетика взаимодействия зондов давала возможность получать сигналы разного уровня интенсивности и дифференцировать подтип B0/W148 от других геноваров *M. tuberculosis* путем анализа кривых флюоресценции на каналах FAM и JOE (R6G). Таким образом, было подтверждено, что у *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 присутствует

Таблица 2
Характеристика мутаций в геноме *M. tuberculosis* 4860, *M. tuberculosis* H37Rv, *M. tuberculosis* 5005
Table 2
Characteristics of mutations in the genomes of *M. tuberculosis* 4860, *M. tuberculosis* H37Rv, *M. tuberculosis* 5005

Кол-во (n=1577)* (n=2126)** (n=775)***	Мутации	Кол-во			№	Кол-во (n=1577)* (n=2126)** (n=775)***	Мутации	Кол-во		
		H37Rv vs 4860	4860 vs 5005	H37Rv vs 5005				H37Rv vs 4860	4860 vs 5005	H37Rv vs 5005
C (n=433)* C (n=556)** C (n=220)***	C [°] T	204	301	121	1	G+C (n=946)* G+C (n=391)** G+C (n=440)***	T, C, A [°] G T, G, A [°] C T, A [°] G+C	494	785	222
	C [°] G	151	177	57						
	C [°] A	78	78	42						
G (n=455)* G (n=507)** G (n=217)***	G [°] T	84	108	39	2	T+A (n=634)* T+A (n=763)** T+A (n=335)***	G, C, A [°] T G, C, T [°] A G, C [°] T+A	316	445	169
	G [°] C	152	180	56						
	G [°] A	219	219	122						
A (n=354)* A (n=456)** A (n=168)***	A [°] T	28	36	9	3	A (n=326)* A (n=420)** A (n=159)***	A [°] C A [°] G A [°] G	81	119	123
	A [°] G	245	301	123						
	A [°] C	81	119	36						
T (n=338)* T (n=635)** T (n=170)***	T [°] G	98	307	42	4	T (n=317)* T (n=614)** T (n=168)***	T [°] G T [°] C T [°] C	98	307	42
	T [°] A	21	21	2						
	T [°] C	219	307	126						
T (n=338)* T (n=635)** T (n=170)***	T [°] C	219	307	126	5	G (n=303)* C (n=327)** G (n=161)***	G [°] A G [°] T G [°] T	219	219	122
	T [°] A	21	21	2						
	T [°] C	219	307	126						
T (n=338)* T (n=635)** T (n=170)***	T [°] C	219	307	126	6	C (n=282)* C (n=379)** C (n=99)***	C [°] A C [°] T C [°] T	78	78	42
	T [°] A	21	21	2						
	T [°] C	219	307	126						

Примечание: * H37Rv vs 4860; ** 4860 vs 5005; *** H37Rv vs 5005.



типоспецифическая мутация с заменой аденина на гуанин в 95-м кодоне – gcg95 (gca95^ggcg95), что обеспечивает формирование флюоресценции выше пороговой на канале R6G (JOE), у *M. tuberculosis* других подтипов и генотипов в 95-м кодоне находится аденин – gca95, что обеспечивает формирование в ходе реакции флюоресценции выше пороговой на канале FAM.

Был разработан внутренний контроль на основе штамма *E. coli* XL10-Gold® (Stratagene, США) с плазмидой pTZ57R. Праймеры и зонд для амплификации контроля приведены в табл. 1.

Оценка разработанного метода определения *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing. Все исследуемые 192 культуры и контрольные нетуберкулезные микобактерии амплифицировали с использованием стандартной ПЦР (рис. 1). Изоляты типировали как относящиеся к подтипу B0/W148 в случае образования ампликона размером 1018 нт и как относящиеся к другим подтипам Beijing и другим генотипам при образовании ампликонов размером 410 нт [4].

Все исследуемые 192 культуры типировали с использованием разработанного метода определения подтипа B0/W148 генотипа Beijing. Определение принадлежности изолята к B0/W148 проводили путем оценки уровней флюоресценции на каналах



Рис. 1. Результаты определения *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing с помощью стандартного метода ПЦР (культуры 224, 61, 44, 89, 143)

Fig. 1. Results of *M. tuberculosis* genotype Beijing subtype B0/W148 detection by the standard PCR method (cultures 224, 61, 44, 89, 143)

Таблица 3

Интерпретация результатов флюоресценции в процессе определения *M. tuberculosis* генотипа Beijing подтипа B0/W148

Table 3

Interpretation of fluorescence results in the process of *M. tuberculosis* genotype Beijing B0/W148 detection

Флюоресцирующий канал и интерпретация результатов			
FAM	R6G	ROX	Интерпретация
+	-	+	<i>M. tuberculosis</i> , не относящиеся к подтипу B0/W148 генотипа Beijing
-	+	+	<i>M. tuberculosis</i> подтипа B0/W148 генотипа Beijing
+	+	+	Гетерозигота
-	-	+	Нет ДНК <i>M. tuberculosis</i>
-	-	-	Невалидный результат

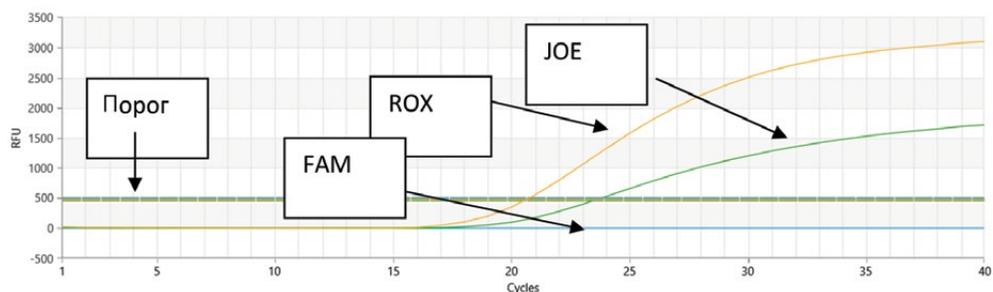


Рис. 2. Результаты детекции МБТ подтипа B0/W148 генотипа Beijing (флюоресценция регистрируется на каналах JOE и ROX, FAM – ниже пороговой)
Fig. 2. Results of MBT subtype B0/W148 genotype Beijing detection (fluorescence is recorded on the JOE and ROX channel, FAM is below threshold)

FAM, R6G или ROX. В зависимости от того, на каком канале – FAM, R6G или ROX – регистрировалась флюоресценция выше пороговой, образцы идентифицировали как подтип B0/W148 генотипа Beijing, другие подтипы и генотипы, гетерозиготы в соответствии с табл. 3.

На рис. 2 приведены кривые флюоресценции в случае детекции *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing, получаемые с помощью разработанного метода.

В случае принадлежности культуры к подтипу B0/W148 генотипа Beijing отмечается рост флюоресценции на канале JOE, флюоресценция ниже пороговой – на канале FAM. Позитивный внутренний контроль флюоресцирует на канале ROX.

В ходе исследований было установлено, что удельный вес подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing среди исследованных культур *M. tuberculosis*, выделенных в 2020 и 2021 гг., составлял 33,8% (27/80) и 48,9% (54/112) соответственно.

В ходе параллельных испытаний стандартного и разработанного метода был выявлен ряд расхождений. Разработанный метод ПЦР в реальном времени позволял определять *M. tuberculosis* в 3 пробах (подтип B0/W148 – 1; не-B0/W148 – 2), в то время как стандартный метод ПЦР не позволял выявлять в пробах присутствие ДНК *M. tuberculosis*. Были найдены еще 2 расхождения: ложноотрицательные результаты

Таблица 4
Сравнительная оценка результатов определения подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing с помощью разработанного метода в сравнении со стандартной ПЦР
Table 4
Comparative evaluation of developed method of *M. tuberculosis* genotype Beijing B0/W148 detection versus standard PCR

Тип культуры		Совпадений со стандартным тестом (истинно положительный)	Ложно-положительный	Истинно отрицательный	Ложноотрицательный	Всего
Оценка метода детекции B0/W148						
B0/W148		80	0	2	2	84
	HMT			8		8
He-B0/W148	He-B0/W148			105		103
Всего		80	0	115	2	200



в стандартном методе были определены как *M. tuberculosis* подтипа B0/W148, а с помощью разработанного метода – как не относящиеся к подтипу B0/W148 (табл. 4).

Расчет чувствительности и специфичности разработанного метода определения *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing показал его высокую специфичность и чувствительность – 99,99 и 97,5 соответственно. Положительная предсказательная ценность и отрицательная предсказательная ценность метода составили 99,99 и 98,3% соответственно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании было показано, что мутации в генах *mse3B* и *Rv1720* (*tcc145gsc* – в гене *mse3B* и *gca95gsc* – в гене *Rv1720*) являются маркерами подтипа B0/W148 и могут использоваться для определения этого генетического типа *M. tuberculosis*. Использование разработанного метода позволяет выявлять высоковирулентную генетическую линию *M. tuberculosis* B0/W148, что даст возможность оценивать сходство/различие *M. tuberculosis*, выделяемых из разных источников, устанавливать или исключать связь между отдельными случаями заболеваний и обеспечивать мониторинг противоэпидемического режима, отслеживать пути распространения инфекции. Новизна разрабатываемого метода детекции подтипа B0/W148 обусловлена отсутствием внедренных в практику отечественного здравоохранения методик идентификации субтипа B0/W148 генотипа Beijing *M. tuberculosis*, отсутствием сведений об особенностях трансмиссии *M. tuberculosis* семейства Beijing субтипа B0/W148 и их ассоциации с множественно и широко лекарственно-устойчивым туберкулезом, а также мишенями, по которым идет идентификация подтипа B0/W148. Разработанный метод имеет неоспоримое социальное значение: его использование в практической медицине направлено на снижение циркуляции высоковирулентных и резистентных клонов микобактерий, являющихся причиной прогрессирующих форм туберкулеза с высокой смертностью. Данные о распространенности субтипа B0/W148 генотипа Beijing позволяют расширять представление о глобальной генетической географии *M. tuberculosis* и прогнозировать развитие эпидемической ситуации по туберкулезу в республике, прогнозировать ход эволюции *M. tuberculosis* и выявлять причины селекции и распространения эпидемических клонов.

Исследования проведены в рамках задания «Разработать и внедрить метод определения субтипа B0/W148 генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis*, определить профиль устойчивости данного субтипа к противотуберкулезным лекарственным средствам», ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограммы «Инфекции и биологическая безопасность».

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mokrousov I., Valcheva V., Sovhozova N., et al. Penitentiary population of *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyzstan: Exceptionally high prevalence of the Beijing genotype and its Russia-specific subtype. *Infection, Genetics and Evolution*. 2009;9(6):1400–1405. doi: 10.1016/j.meegid.2009.07.007
2. Tsolaki A. G., Gagneux S., Pym A. S., et al. Genomic Deletions Classify the Beijing W Strains as a Distinct Genetic Lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(7):3185–3191. doi: 10.1128/jcm.43.7.3185-3191.2005
3. Bifani P.J., Mathema B., Kurepina N.E., et al. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends in microbiology*. 2002;10(1):45–52. doi: 10.1016/S0966-842X(01)02277-6
4. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., et al. Russian – successful clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *J. Clin. Microb.* 2012;50(11):3757–3759.
5. Mutation analysis web-based soft. Available at: <http://darlinglab.org/mauve/mauve.html> (accessed 15.06.2022).



Метельский С.М.¹, Давидовская Е.И.², Богуш Л.С.², Рузанов Д.Ю.², Нагорнов И.В.¹, Ермолкевич Р.Ф.³, Куневич Е.О.⁴

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

³ 432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

⁴ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

Распространенность, особенности клинического течения саркоидоза и определение прогноза заболевания у военнослужащих

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Давидовская Е.И., Рузанов Д.Ю., Нагорнов И.В., Богуш Л.С.; обзор публикаций по теме, редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Ермолкевич Р.Ф., Куневич Е.О.; концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, написание первого варианта статьи, утверждение финального варианта статьи – Куневич Е.О., Метельский С.М.

Подана: 09.09.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: Metelskiysm@yandex.ru

Резюме

Малочисленность сведений, характеризующих заболеваемость саркоидозом и особенности его течения у военнослужащих, а также отсутствие критериев прогноза составляют актуальность данной проблемы для медицинской службы Вооруженных Сил. Проблемы частого рецидивирования и прогрессирования саркоидоза, связанные с ними трудопотери в сочетании с отсутствием этиотропной терапии определяют необходимость пожизненного наблюдения за пациентами.

Цель. Изучение клинко-эпидемиологических особенностей саркоидоза и разработка методов прогноза неблагоприятного исхода заболевания у военнослужащих.

Материалы и методы. Проспективно обследованы 193 военнослужащих Министерства обороны Республики Беларусь в период с 2000 по 2018 г., у которых в условиях стационара диагностирован саркоидоз органов дыхания. Диагноз был морфологически подтвержден у 68,4% военнослужащих преимущественно с проведением ВТС-биопсии. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с отечественным протоколом и международными рекомендациями.

Результаты. Установлено, что заболеваемость саркоидозом в Вооруженных Силах Республики Беларусь в 2018 г. составила 39,6 на 100 тыс. человек (0,40‰), распространенность – 100,0 на 100 тыс. (1,0‰). Средний возраст пациентов составил $26,9 \pm 7,4$ года (от 18 до 48 лет). Преимущественной клинической формой саркоидоза была 2-я форма – саркоидоз внутригрудных лимфоузлов и легких, наблюдавшаяся у 116 (70,3%) военнослужащих, а рентгенологической стадией – I стадия,



диагностируемая у 93 (50,5%) пациентов. Острые формы саркоидоза были отмечены у 6,2% военнослужащих. У 126 (74,6%) пациентов наблюдался бессимптомный дебют саркоидоза, сопутствующие заболевания были отмечены у 56 (35,2%) пациентов. В 22% случаев была зафиксирована гиперкальциурия. У 9,4% военнослужащих отмечено нарушение функции внешнего дыхания. По данным прогностической модели определения неблагоприятных исходов саркоидоза у военнослужащих установлено, что суточная экскреция кальция в моче является благоприятным предиктором прогноза, ОШ=0,40 (95% ДИ: 0,17–0,96), $p=0,041$. Чувствительность модели составила 85,7%, специфичность – 85,2%. Курение тесно ассоциировано с диссеминацией в легких по данным КТ, ОШ=3,96 (95% ДИ: 1,85–8,84), $p=0,0002$.

Заключение. Для военнослужащих отмечена более высокая заболеваемость, ранний дебют саркоидоза с низкой активностью лабораторных показателей, из которых суточная экскреция кальция в моче тесно ассоциирована с прогнозом.

Ключевые слова: саркоидоз, Вооруженные Силы, заболеваемость, прогноз

Metelskiy S.¹✉, Davidovskaya E.², Bohush L.², Ruzanov D.², Nagornov I.¹, Yarmolkevich R.³, Kunevich E.⁴

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

³ 432 Main Military Clinical Medical Center of the Ministry of Defense of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Prevalence, Features of the Clinical Course of Sarcoidosis and Determination of the Prognosis of the Disease in Military Personnel

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the article, review of publications on the topic, scientific editing and processing, approval of the final version of the article – Davidovskaya E., Ruzanov D., Nagornov I., Bohush L.; review of publications on the topic, editing and processing, approval of the final version of the article – Yarmolkevich R., Kunevich E.; concept and article design, review of publications on the topic, writing the first version of the article, approval of the final version of the article – Kunevich E., Metelskiy S.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: Metelskiysm@yandex.ru

Abstract

The paucity of information characterizing the incidence of sarcoidosis and its course in military personnel, as well as the lack of prognosis criteria, represent the relevance of this problem for the medical service of the Armed Forces. The problems of frequent recurrence and progression of sarcoidosis, associated labor losses, combined with the lack of etiotropic therapy, determine the need for lifelong monitoring of patients.

Purpose. To study the clinical and epidemiological features of sarcoidosis and to develop methods for predicting an unfavorable outcome of the disease in military personnel.

Materials and methods. 193 servicemen of the Ministry of Defense of the Republic of Belarus were prospectively examined in the period from 2000 to 2018 inclusive, who were diagnosed with sarcoidosis of the respiratory organs in a hospital setting. The diagnosis was morphologically confirmed in 68.4% of the military personnel, mainly with a VTS biopsy. The examination and treatment of patients was carried out in accordance with the domestic protocol and international recommendations.

Results. It was found that the incidence of sarcoidosis in the Armed Forces of the Republic of Belarus in 2018 was 39.6 per 100 thousand people (0.40‰), the prevalence was 100.0 per 100 thousand (1.0‰). The average age of the patients was 26.9 ± 7.4 years (from 18 to 48 years). The predominant clinical form of sarcoidosis was the 2nd form – sarcoidosis of the intrathoracic lymph nodes and lungs, observed in 116 (70.3%) military personnel, and the X-ray stage was stage I, diagnosed in 93 (50.5%) patients. Acute forms of sarcoidosis were noted in 6.2% of military personnel. An asymptomatic onset of sarcoidosis was observed in 126 (74.6%) patients, concomitant diseases were noted in 56 (35.2%) patients. Hypercalciuria was detected in 22% of cases. 9.4% of military personnel had impaired respiratory function. According to the prognostic model for determining the adverse outcomes of sarcoidosis in military personnel, it was found that daily urinary calcium excretion is a favorable predictor of prognosis, OR = 0.40 (95% CI: 0.17–0.96), $p = 0.041$. The sensitivity of the model was 85.7%, specificity – 85.2%. Smoking is closely associated with lung dissemination according to CT, OR = 3.96 (95% CI: 1.85–8.84), $p = 0.0002$.

Conclusion. For military personnel, there was a higher incidence, an early onset of sarcoidosis with low activity of laboratory parameters, of which the daily excretion of calcium in urine is closely associated with the prognosis.

Keywords: sarcoidosis, armed forces, morbidity, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. История изучения саркоидоза насчитывает уже более 100 лет [1, 2], однако актуальность данного вопроса сохраняется до сих пор. На сегодняшний день не установлена этиологическая природа заболевания, до конца не раскрыты механизмы патогенеза и иммуногенеза при саркоидозе, соответственно, и не подобрана этиотропная терапия. Однако саркоидоз остается потенциально излечимым заболеванием с частотой полного выздоровления, не превышающей 50% (А.А. Визель). В некоторой доле случаев саркоидоз выступает в качестве инвалидизирующего фактора и может приводить к смертельным исходам. Учитывая данные особенности, саркоидоз является социально значимым заболеванием не только для гражданского здравоохранения, но и для Вооруженных Сил Республики Беларусь (ВС РБ), так как сопряжен с определенными трудовыми потерями и увольняемостью с военной службы.

Исследования саркоидоза в силовых структурах начали проводиться в 60–70-х годах прошлого века как в СССР, так и в США. Однако на современном этапе изучения вопроса можно встретить единичные публикации о распространенности заболевания в когортах военнослужащих, в том числе среди зарубежных исследований.



С 1977 г. заболеваемость саркоидозом в Республике Беларусь увеличилась в 6,2 раза и в 2010 г. составила 8,0 на 100 тыс. населения. Распространенность саркоидоза в 1997 г. составила 28,7 на 100 тыс. населения, а в 2010 г. находилась на уровне 47,5 на 100 тыс. населения [30]. В Российской Федерации распространенность данного заболевания варьирует от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения [2]. Согласно данным Российского всеармейского реестра больных туберкулезом и саркоидозом, в период с 2001 по 2006 г. заболеваемость саркоидозом у военнослужащих срочной службы составила 1,1‰, а у военнослужащих контрактной службы – 3,5‰ [3].

Другим немаловажным фактором, определяющим актуальность саркоидоза, является отсутствие общепринятых инструментов, позволяющих точно оценить прогноз, характер течения, необходимость в назначении терапии и отдаленные результаты лечения. Возможность спонтанных ремиссий и регрессий, а также рецидивов заболевания определяет необходимость пожизненного медицинского наблюдения за пациентами. Разработка прогностических шкал позволит пересмотреть экспертные вопросы в отношении годности военнослужащих к военной службе. Так, российскими исследователями была разработана шкала прогноза рецидивирующего течения саркоидоза у молодых военнослужащих КФТ-35 (К – клинические проявления, Ф – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), Т – терапия системными стероидами в анамнезе), имеющая достаточно высокую прогностическую ценность (82,4%) при чувствительности 58,8% и специфичности 88,2% [4].

Было выполнено множество работ с целью создания шкал для прогноза течения саркоидоза в когорте пациентов гражданского здравоохранения. Пульмонологами из Москвы были оценены критерии, определяющие динамику течения саркоидоза, и предложен алгоритм прогноза заболевания. Наиболее значимыми факторами отрицательного прогноза оказались одышка, изменения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии (КТ) и изменение диффузионной способности легких DL_{CO} . Разработанный алгоритм, параметрами которого являются рентгенологическая стадия болезни, выделенные компьютерно-томографические синдромы, характеристики респираторной функции (DL_{CO} , общий объем легких (ООЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), ФЖЕЛ) и одышка, показал высокую точность прогноза 87,8% при использовании исходных клинических данных и 94,5% – с учетом предложенных характеристик через 1 год наблюдения [5]. По данным 40-летнего когортного исследования установлено, что статистически значимыми предикторами неблагоприятного рецидивирующего течения саркоидоза являются дебют заболевания после 40 лет, наличие поражения легочной ткани по данным рентгенологического исследования, поражение селезенки и необходимость использования в терапии системных кортикостероидов. При этом клиническая картина в виде синдрома Лефгрена, а также изолированная внутригрудная лимфаденопатия (без признаков интерстициального поражения легких) были маркерами доброкачественного течения заболевания [6]. По данным чешского ретроспективного исследования 306 пациентов с саркоидозом, основанного на использовании многопараметрического анализа, установлено, что женский пол, начальная стадия заболевания, более высокое соотношение CD4/CD8 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), лимфоцитоз в БАЛ и сохранение нормальных функций легких при диагностике были квалифицированы как благоприятные факторы спонтанного разрешения гранулематозного процесса [7].

Отечественное исследование продемонстрировало, что уровень секреции TNF α альвеолярными макрофагами $<3,9$ нг/мл/ 10^6 и общего липидного фосфора (ОЛФ) в БАЛ менее 30 мкмоль/л может служить маркером плохого прогноза при легочном саркоидозе [8]. В другом исследовании установлено, что содержание ОЛФ в индуцированной мокроте в интервале от 55,67 до 92,13 мкМ Р/л предсказывает неблагоприятное течение саркоидоза, а содержание ОЛФ в интервале от 95,76 до 180,44 мкМ Р/л свидетельствует в пользу благоприятного течения процесса [9]. Повышенный уровень TNF α , IL-6, IL-8 в сыворотке крови коррелирует с прогрессированием заболевания [10].

Повышение уровня СРБ на момент дебюта саркоидоза связано с хорошим прогнозом и является негативным прогностическим показателем рентгенологического прогрессирования. Среди пациентов без синдрома Лефгрена высокий уровень СРБ и низкая диффузионная способность легких на момент постановки диагноза и принятия решения о выборе терапии могут выявить подгруппу пациентов, более склонных к развитию клинического прогрессирования, которым необходимо назначать системное лечение в ранние сроки [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности саркоидоза у военнослужащих ВС РБ.

Задачи исследования:

- изучение заболеваемости и клинической характеристики саркоидоза у военнослужащих;
- сравнение особенностей течения саркоидоза в когорте военнослужащих и гражданского населения Беларуси;
- разработка алгоритма определения неблагоприятного прогноза заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективно обследованы 193 военнослужащих ВС РБ с 2000 по 2018 г. с выявленным саркоидозом на базе 432 Главного военного клинического медицинского центра Министерства обороны Республики Беларусь (МО РБ). Ретроспективно проанализированы истории болезней военнослужащих, изучены их анкетные данные. Средний период наблюдения составил $41,9 \pm 5,6$ мес. с максимальным периодом наблюдения 18 лет. Обследуемая выборка включила 185 (95,9%) мужчин и 8 (4,1%) женщин, соотношение мужчины:женщины – 23:1. Средний возраст пациентов составил $26,9 \pm 7,4$ года (от 18 до 48 лет), в том числе у мужчин – $26,8 \pm 7,3$ года, у женщин ($n=8$) – $26,5 \pm 5,3$ года, $p=0,609$. Средний возраст военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, составил $30,8 \pm 7,2$ года, военнослужащих срочной службы – $21,4 \pm 2,1$ года, $p<0,001$. В исследование включались только военнослужащие, проходящие службу в рядах МО РБ, за исключением других силовых ведомств.

Диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных и гистологического исследования биопсийного материала. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с клиническим протоколом по диагностике и лечению саркоидоза Министерства здравоохранения Республики Беларусь и международными рекомендациями [2, 12, 13, 32]. Дополнительно назначались: исследование крови на антитела ВИЧ, HBsAg, HBcorAg, а-HCV методом иммуноферментного анализа, иммунограмма, УЗИ органов брюшной полости с исследованием



периферических лимфоузлов, фиброгастродуоденоскопия, эхокардиоскопия. Забор материала для гистологического исследования проводился при видеоторакоскопической биопсии (ВТС-биопсии) внутригрудного лимфоузла и/или легкого ($n=128$, 97,0%), биопсии при фибробронхоскопии ($n=2$, 1,5%), пункции печени ($n=1$, 0,8%) и периферического лимфоузла ($n=1$, 0,8%). В целом диагноз саркоидоза был морфологически подтвержден у 68,4% военнослужащих, в 31,6% случаев был оформлен письменный отказ от выполнения ВТС-биопсии либо диагноз не требовал морфологического подтверждения (синдром Лефгрена, синдром Хеерфорда – Вальденстрема). Для выделения клинических форм использовалась расширенная классификация, разработанная А.Г. Хоменко с соавт. в 1982 г. [14], согласно которой выделяют 5 клинико-рентгенологических форм саркоидоза: 1) саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ); 2) саркоидоз ВГЛУ и легких; 3) саркоидоз легких; 4) саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичным поражением других органов; 5) генерализованный саркоидоз.

Данные анализировались с использованием программ Excel 2010 (Microsoft), Statistica 10.0 (StatSoft), SPSS Statistics 23.0 (IBM). Все количественные переменные были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Параметрические данные оценивались с помощью t-критерия Стьюдента при соразмерности дисперсий, в отличных случаях использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Независимые категориальные данные (анализ ассоциаций) сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона, в случае малых выборок – точного двустороннего теста Фишера; зависимые категориальные переменные анализировались с использованием критерия Мак-Немара. Анализ наблюдаемых и ожидаемых частот проводился с помощью критерия χ^2 , корреляционный анализ – с помощью метода Спирмена. Анализ вида зависимости одного признака от нескольких проводился методом логистической регрессии. Количественные параметрические данные представлены в виде $M \pm s$, непараметрические – в виде Me (10-й и 90-й процентиля). Качественные бинарные признаки представлены в виде абсолютных или относительных частот с указанием 95% доверительного интервала – P (95% ДИ). Уровень значимости считали равным $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология

В 2018 г. общая заболеваемость саркоидозом в ВС составила 39,6 на 100 тыс. человек, или 0,40‰, распространенность – 100,0 на 100 тыс. (1,0‰). Заболеваемость отдельных категорий военнослужащих распределилась следующим образом: военнослужащих срочной службы – 0,23‰, военнослужащих, проходящих службу по контракту, – 0,52‰.

В обследованной выборке 111 (57,5%) военнослужащих проходили военную службу по контракту и 82 (42,5%) – срочную военную службу (1–1,5 года). Таким образом, доля военнослужащих контрактной службы в исследуемой выборке составила 0,575 (95% ДИ: 0,453–0,697), а доля данной категории военнослужащих в общей численности ВС составляет 0,492, что попадает в вышеописанный 95% ДИ. Соответственно, численность военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, значимо не отличается в исследуемой выборке по сравнению с популяционным значением (ВС РБ), однако при сравнении частот с использованием критерия χ^2 различия статистически значимы – $p=0,0212$, $\chi^2=5,307$.

Клинико-рентгенологическая характеристика

Преимущественной клинической формой саркоидоза была 2-я – саркоидоз ВГЛУ и легких, встретившаяся в 116 (70,3%) случаях. В 23 (13,9%) случаях была диагностирована 1-я форма (саркоидоз ВГЛУ), в 1 (0,6%) – 3-я форма (саркоидоз легких), в 22 (13,3%) – 4-я форма (саркоидоз органов дыхания, комбинированный с поражением других органов), и в 3 (1,8%) случаях был обнаружен генерализованный саркоидоз.

Рентгенологическая стадия определялась по результатам рентгенографического исследования органов грудной клетки в двух проекциях (прямой и боковой). Выделяли следующие рентгенологические паттерны саркоидоза легких: лимфоаденопатия средостения и симптомы поражения легочной паренхимы: синдром «матового стекла», единичные крупные очаги, мелкоочаговая диссеминация. Стадия I диагностировалась в 93 (50,5%) случаях, II стадия – в 89 (48,4%) случаях, III стадия была зарегистрирована у 2 (1,1%) пациентов, IV стадия не была выявлена ни у одного пациента, n=184.

Сравнение данных, полученных при использовании стандартного рентгеновского исследования и КТ, показало, что по результатам КТ II стадия саркоидоза встречается значительно чаще, чем это может предсказать скрининговое двухпозиционное рентгеновское обследование – в 73,8% (95% ДИ: 62,0–85,6%) случаев против 49,2% (95% ДИ: 36,9–61,5%), $p < 0,001$, $\chi^2 = 37,500$ – χ^2 Мак-Немара В/С (В/С – ячейки четырехпольной таблицы), n=187. В силу преобладания в медицине, ограниченности широкого использования КТ в ВС (за исключением центральных госпиталей) и соблюдения единых принципов верификации стадийности заболевания мы считаем, что рентгенологическую стадию необходимо определять по данным стандартного рентгеновского обследования. Отдельно стоит отметить, что при сопоставлении данных о наличии рентгенологических симптомов поражения легочной ткани по результатам КТ и непосредственной визуализации хирургом во время проведения ВТС-биопсии установлено, что наличие диссеминации в легких и на плевре при проведении ВТС-биопсии регистрируется чаще, чем при КТ-исследовании, на 20,5% и в 12,8% случаев – наоборот, изменения на оперируемом легком отсутствуют (но имеются по результатам КТ). Однако полученные различия не являются статистически достоверными ($p = 0,540$, $\chi^2 = 0,375$ – χ^2 Мак-Немара В/С, n=78). Отмечено, что у военнослужащих срочной службы признаки диссеминации в легочной ткани встречаются статистически значимо чаще – 81,7% (95% ДИ: 64,0–99,4%) – по сравнению с военнослужащими контрактной службы – 68,2% (95% ДИ: 52,0–84,4%), $p = 0,0361$, $\chi^2 = 4,9345$.

В 11 (5,7%) случаях был диагностирован синдром Лефгрена, в 1 (0,5%) – синдром Хеерфорда – Вальденстрема, не требовавшие морфологической верификации.

Внелегочные формы саркоидоза диагностированы у 16 военнослужащих (9,6%, n=166). Поражение лимфоузлов было отмечено у 8 (50%) пациентов, печени и селезенки – по 2 (12,5%) случая, поражение глазного яблока, околоушной слюнной железы, кожи и почек – по 1 (6,3%) зарегистрированному случаю.

У 126 (74,6%) пациентов наблюдалось бессимптомное начало заболевания (средний возраст $26,1 \pm 6,6$ года), у 43 (25,4%) – подострый дебют саркоидоза (средний возраст $27,3 \pm 8,0$ года). Обе группы пациентов статистически значимо не различались по возрасту ($p = 0,662$). Между военнослужащими срочной и контрактной службы различия по вариантам дебюта саркоидоза отсутствовали, отношение шансов (ОШ) = 0,90 (95% ДИ: 0,44–1,82), $p = 0,7601$, $\chi^2 = 0,0932$.



Сопутствующие заболевания встречались у 56 (35,2%) военнослужащих, n=159. Среди пациентов с клиническими проявлениями в дебюте болезни (n=43) наиболее часто были отмечены следующие симптомы: кашель, слабость, кожные высыпания, гепатомегалия (по данным УЗИ), одышка, слабость. Клинические данные включенных в исследование военнослужащих представлены в табл. 1.

У 123 пациентов была оценена группа крови по системам АВ0 и Rh. У 45 (36,6%) военнослужащих определена 0(I) группа крови, у 43 (35,0%) – A(II) группа, у 23 (18,7%) – B(III) группа, у 12 (9,8%) – АВ(IV) группа крови (табл. 2). Носителями антигена Rh(D) являются 81,3% военнослужащих, у 18,7% антиген Rh(D) отсутствовал. Вышеуказанные частоты групп крови по системам АВ0 и Rh статистически значимо не отличаются от таковых популяционных частот (данные по Беларуси), $p=0,907$, $\chi^2=0,553$ и $p=0,632$, $\chi^2=0,230$ соответственно [15]. Статистически значимой связи между группой крови (АВ0) и рентгенологической стадией найдено не было ($p=0,083$, $\chi^2=11,118$).

У 30 (34,9%, n=86) военнослужащих отмечена положительная проба Манту с 2 ТЕ единицами. С 2012 г. в лечебном учреждении выполнялся диаскинтест, у всех 24 пациентов (100%, которым выполнено исследование) результат был отрицательным.

Отмечается относительно высокая частота встречаемости курения в анамнезе – 59,9% (95% ДИ: 47,7–72,1%) при n=162. Индекс курильщика составил 3 (10 и 90 процентиля: 2; 8) пачка/лет. Установлено, что военнослужащие срочной службы курят чаще – 82,1% (95% ДИ: 70,5–93,7%), чем военнослужащие контрактной службы –

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов
Table 1
Clinical characteristics of the examined patients

Симптом	Количество пациентов		Наименование заболевания	Встречаемость	
	абс. число	% от общ. числа (n=159)		абс. число	% от общ. числа (n=159)
Кашель	37	23,3	Хронический гастрит	21	13,2
Лихорадка	11	6,9	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	7	4,4
Кожные высыпания	11	6,9	Язвенная болезнь	3	1,8
Гепатомегалия (по УЗИ)	11	6,9	Эмфизема легких	3	1,8
Одышка	9	5,7	Нефропатия (вторичного генеза)	3	1,8
Слабость	8	5,0	Хронический тиреоидит, зоб	3	1,8
Боль в грудной клетке	7	4,4	Хронический вирусный гепатит	2	1,3
Потливость	7	4,4	Аутоиммунный тиреоидит	1	0,6
Артралгии	7	4,4	Сахарный диабет II типа	1	0,6
Отечность суставов	3	1,9	Ожирение (при n=149)	14	9,4
Спленомегалия	1	0,6	Дефицит массы тела (при n=149)	2	1,3
Снижение массы тела	1	0,6			

Таблица 2
Распределение пациентов с саркоидозом по группам крови в зависимости от рентгенологической стадии, n=123
Table 2
Distribution of patients with sarcoidosis by blood groups depending on the X-ray stage, n=123

Стадия	Группа крови, %				Всего
	O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)	
I	13,8	21,1	11,4	2,4	48,7
II	21,1	13,8	7,3	6,5	48,7
III	1,6	0	0	0,8	2,4
Всего	36,5	34,9	18,7	9,8	100

44,2% (95% ДИ: 31,9–56,5%), $p < 0,0001$, $\chi^2 = 23,4653$. Курение тесно ассоциировано с наличием диссеминации в легких по данным КТ, т. е. способствует формированию II рентгенологической стадии, ОШ=3,96 (95% ДИ: 1,85–8,84), $p = 0,0002$, $\chi^2 = 13,6112$, и не связано как с вариантом дебюта саркоидоза – ОШ=1,06 (95% ДИ: 0,51–2,22), $p = 0,8592$, $\chi^2 = 0,0315$, так и с наличием внелегочных поражений – ОШ=1,07 (95% ДИ: 0,53–2,17), $p = 0,8435$, $\chi^2 = 0,039$.

ИМТ, измеренный у военнослужащих (n=149), составил 23,96 (10 и 90 перцентили: 20,15; 29,71) кг/м². Избыточная масса тела была выявлена у 39,6% пациентов, ожирение – у 9,4%. ИМТ у военнослужащих контрактной службы – 25,81 кг/м² (10 и 90 перцентили: 21,14; 31,10) статистически значимо превышал данный показатель у военнослужащих срочной службы – 22,46 кг/м² (10 и 90 перцентили: 19,49; 26,57), $p < 0,001$.

Показатели клинического анализа крови (n=156) находились в пределах референсных значений: эритроциты $5,03 \pm 0,41 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 150 ± 11 г/л, лейкоциты $5,7 \times 10^9/л$ (10 и 90 перцентили: $4,2 \times 10^9/л$; $8,3 \times 10^9/л$), моноциты (абс.) $0,5 \times 10^9/л$ (10 и 90 перцентили: $0,3 \times 10^9$; $0,8 \times 10^9/л$), моноциты (отн.) $8,8 \pm 3,3\%$, СОЭ 5 мм/ч (10 и 90 перцентили: 2; 16). Более чем в 20% случаев были повышены следующие показатели: моноциты (отн.) – у 30,8% пациентов, СОЭ – у 22,6% пациентов.

Среди биохимических параметров уровень общего билирубина превышал референсные значения у 21,2% военнослужащих, n=151. Остальные показатели (общий белок, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, общий холестерин, глюкоза) находились в пределах нормальных значений у абсолютного числа пациентов.

Уровень общего кальция в крови несущественно превышал норму в 5,9% случаев, n=119. Медиана суточной экскреции кальция в моче составила 5,6 ммоль/сут (10 и 90 перцентили: 2,6; 9,0). Данный параметр был повышен у 22,0% военнослужащих, n=109.

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) были оценены у 138 пациентов. У 125 (90,6%) пациентов из общего числа обследованных показатели ФВД соответствовали антропометрическим данным и возрастной норме. Снижение ФЖЕЛ зарегистрировано у 10 пациентов (7,2%). ФЖЕЛ была снижена у 4 пациентов (3,1%, n=127), а ОФВ₁ – у 8 военнослужащих (5,8%). В целом обструктивный тип вентиляционных нарушений наблюдался у 2,2% пациентов, рестриктивный – у 2,9%, смешанный – у 4,3%. Нарушение ФВД не было ассоциировано с курением, ОШ=1,11 (95% ДИ: 0,34–3,63), $p = 0,8604$, $\chi^2 = 0,031$, и контингентом военнослужащих, ОШ=0,48 (95% ДИ: 0,14–1,66), $p = 0,2358$, $\chi^2 = 1,4058$.



Согласно алгоритму диспансерного наблюдения пациентов с саркоидозом органов дыхания в Беларуси, активная фаза определяется в первые два года наблюдения после первичного выявления или рецидива после периода стабилизации процесса, далее фаза верифицируется в зависимости от динамики гранулематозного процесса по данным визуализирующих исследований. Таким образом, на декабрь 2018 г. активная фаза наблюдалась у 50 (43,5%) пациентов, фаза регрессии – у 48 (41,7%), фаза стабилизации – у 17 (14,8%), n=115.

Характер течения заболевания оценивался только у военнослужащих контрактной службы, так как все военнослужащие срочной службы подлежали увольнению в запас по заболеванию и переходили под наблюдение гражданских специалистов. Рецидивирующее течение наблюдалось у 7%, а прогрессирующее – у 13% пациентов, n=100. Полное разрешение клинической симптоматики и отсутствие постсаркоидных фиброзных изменений в легких в отдаленные сроки регистрировалось у 21 (22,8%) военнослужащего, n=92. Период наблюдения за пациентами при оценке характера течения и исходов саркоидоза составил от 2 до 18 лет (8,8±0,5).

Критерии прогноза неблагоприятного течения саркоидоза

К вариантам неблагоприятного течения мы отнесли отсутствие положительной динамики на фоне проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, а также наличие рецидивов и прогрессирование саркоидного процесса. Исследуемая выборка состояла из 92 военнослужащих, среди которых 31 (33,7%) пациент – с неблагоприятным прогнозом и 61 (64,3%) – с относительно благоприятным прогнозом и течением (регрессия, полная ремиссия).

На основе уравнения логистической функции

$$f(z) = \frac{e^z}{1+e^z}, \quad z = b_0 + \sum b_i x_i,$$

где b_0 – точка пересечения с осью ординат; b_i – коэффициенты объясняющих факторов; x_i – факторы в модели,

получено уравнение по типу множественной регрессионной модели

$$z = 13,5 + 1x_1 + 5,1106x_2 - 0,31769x_3 - 6,59496x_4 + 2,28547x_5 - 9,28493x_6 - 0,91642x_7 - 1,00733x_8 - 0,58549x_9 - 0,13571x_{10} - 0,31104x_{11} - 0,06681x_{12} + 0,15x_{13},$$

где количественные признаки: x_1 – возраст (лет); x_3 – время дебюта саркоидоза с момента призыва в ВС (лет, с точностью до десятых); x_6 – уровень общего кальция в крови (ммоль/л); x_7 – суточная экскреция кальция в моче (ммоль/сут); x_9 – ИМТ (кг/м²); x_{10} – относительное число моноцитов (%); x_{11} – СОЭ (мм/ч); x_{12} – ФЖЕЛ (% от должного); x_{13} – ОФВ₁ (% от должного);

качественные бинарные признаки: x_2 – контингент (1 – военнослужащие контрактной службы, 0 – военнослужащие срочной службы); x_4 – вариант дебюта саркоидоза (1 – клинически выраженное, 0 – бессимптомное начало); x_5 – наличие внелегочных поражений (1 – есть внелегочные поражения, 0 – нет); x_8 – курение (1 – курит, 0 – не курит).

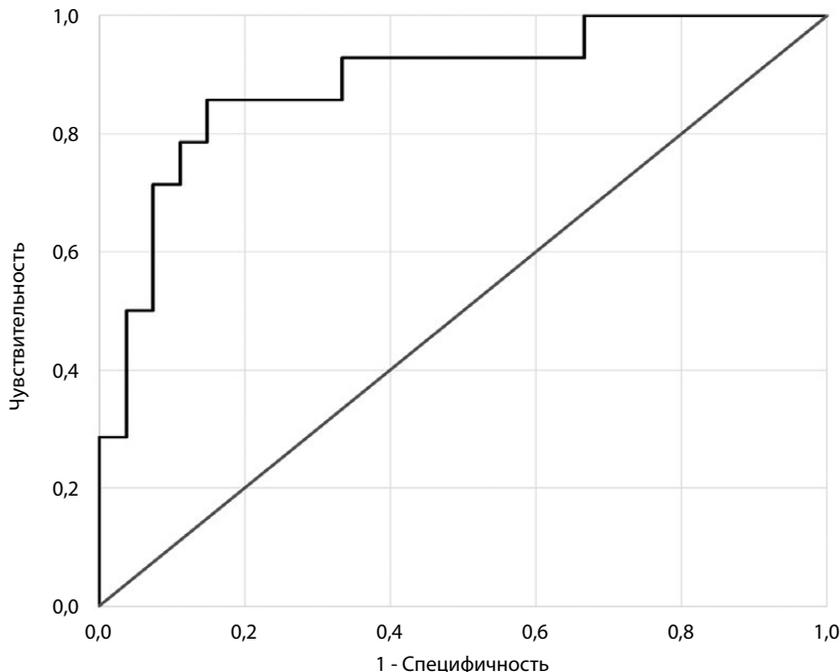
В данном случае $f(z)$ представляет собой вероятность предсказания варианта течения саркоидоза и лежит в интервале значений $[0; 1]$, где благоприятное течение определяется на интервале $[0; 0,5)$, неблагоприятное – на интервале $[0,5; 1]$. Для определения $f(z)$ необходимо вычислить z , после чего найденное значение подставить в уравнение

$$f(z) = \frac{e^z}{1+e^z} .$$

Показатели уровней значимости коэффициентов b_i для прогностических признаков составили $p > 0,05$, для x_7 , $p = 0,041$, общая статистическая значимость модели составила $p = 0,0103$. Таким образом, суточная экскреция кальция в моче тесно ассоциирована с прогнозом варианта течения саркоидоза в полученной модели. Установлено, что увеличение этого параметра на 1 ммоль/сут способствует снижению вероятности неблагоприятного прогноза на величину, равную значению ОШ для данного фактора: $ОШ = e^{b_i} = e^{x_7} = e^{-0,91642} = 0,40$ (95% ДИ: 0,17–0,96).

На основании результатов ROC-анализа построен график соотношения чувствительности и специфичности (ROC-кривая) для данной модели (см. рисунок).

Статистическая значимость полученной ROC-кривой $p < 0,0001$. Площадь под кривой (AUROC) составила 0,886 (95% ДИ: 0,775–0,998). Чувствительность модели – 85,7%,



ROC-кривая полученной модели
ROC is the curve of the resulting model



специфичность – 85,2%. Отношение правдоподобия положительного результата составило 5,79, отрицательного – 0,17. С учетом доли пациентов с неблагоприятным прогнозом 33,7% в исследуемой когорте, при применении нашей модели и получении результата от 0,5 до 1,0 апостериорная вероятность неблагоприятного прогноза саркоидоза составит 74,6%.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен эпидемиологический анализ саркоидоза в ВС РБ. Установлено, что заболеваемость в 2018 г. составила 0,4‰ (39,6 на 100 тыс. человек), а распространенность к 2019 г. достигла 1‰ (100,0 на 100 тыс. человек). Полученные показатели (0,23‰ и 0,52‰ для военнослужащих срочной и контрактной службы соответственно) в 5–6 раз ниже данных в исследовании, проведенном за период 2001–2006 гг. в Вооруженных Силах Российской Федерации, где заболеваемость анализируемых категорий военнослужащих находилась в пределах 1,1‰ и 3,5‰ соответственно [3]. В 27-летнем проспективном исследовании Военно-морских сил США (с 1975 по 2001 г.) установлено, что заболеваемость саркоидозом среди чернокожих мужчин составляет 24,9 на 100 тыс., а среди лиц европеоидной расы – 3,5 на 100 тыс. [16]. Следовательно, можно констатировать, что на постсоветском пространстве отмечается более высокая заболеваемость и, соответственно, распространенность заболевания среди военнослужащих.

Повышенная заболеваемость саркоидозом в ВС РБ по сравнению с гражданским здравоохранением обусловлена особенностями системы ежегодного диспансерного динамического обследования военнослужащих и, как следствие, выявления заболевания на более ранней стадии. Вторым обстоятельством, объясняющим более частую встречаемость саркоидоза в ВС, является военная служба, сопряженная с большим количеством факторов как армейской службы, так и внешней среды.

Установлено, что ожирение тесно ассоциировано с саркоидозом. В недавнем исследовании «случай – контроль», проведенном в округе Олмстед, Миннесота (США), авторы обнаружили связь между ИМТ, курением и риском саркоидоза. Исследователи установили, что риск возникновения саркоидоза у текущих курильщиков значительно ниже, чем у никогда некурящих людей, ОШ=0,34 (95% ДИ: 0,23–0,50), а риск развития заболевания у пациентов с ИМТ >30 кг/м² превосходит риск у лиц с нормальной массой тела, ОШ=2,38 (95% ДИ: 1,60–3,56) [17]. В нашем исследовании доля военнослужащих с ожирением составила 9,4%, что значительно ниже, чем частота ожирения среди лиц мужского пола в Беларуси – 18,5% [18]. Ожирение как фактор риска имеет вполне обоснованные иммунопатологические связи с саркоидозом. В настоящее время ожирение рассматривается с точки зрения концепции хронического системного воспалительного процесса, одним из центральных звеньев которого являются макрофаги, синтезирующие цитокины (TNF α , TGF β , IFN γ), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18), фибриноген, ангиопоэтинсвязывающий белок, металлоионин, компонент С3 комплемента, MCP-1 и некоторые другие факторы, поляризующие дифференцировку Т-хелперов в сторону Th1-ответа [19, 20]. В исследованиях, проведенных в конце XX в., установлено, что часть вышеперечисленных молекул принимает непосредственное участие в развитии саркоидной гранулематозной реакции и некоторые из них являются основными факторами хронизации воспалительного процесса [2]. Также выявлено, что жировая ткань может модулировать

функциональную активность макрофагов путем эндокринной регуляции. Лептин – гормон, секретируемый адипоцитами, *in vitro* является фактором адгезии и трансмиграции макрофагов, адипонектин блокирует эти процессы [21]. В заключение необходимо отметить, что исследование провоспалительной активности альвеолярных макрофагов у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением показало, что макрофаги имеют уникальную чувствительность к лептину [22]. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что ожирение способно отягощать течение саркоидоза, однако наше исследование продемонстрировало отсутствие статистически значимой связи ожирения и неблагоприятного прогноза, $ОШ = e^{b_1} = e^{x_9} = e^{-0,58549} = 0,56$ (95% ДИ: 0,11–2,87).

По данным различных проведенных исследований, курение не относится к доказанным факторам риска в отношении развития и прогрессирования саркоидоза [2, 17]. Соответственно, высокая частота курения в исследуемой когорте теоретически должна обуславливать низкую распространенность заболевания, менее выраженную активность процесса и более оптимистичный прогноз. Полученная относительно высокая частота встречаемости курения в анамнезе 59,9% (95% ДИ: 47,7–72,1%), которая достоверно выше, чем у пациентов в гражданском здравоохранении Беларуси, по данным Г.Л. Бородиной, – 17,8%, $p < 0,001$, $\chi^2 = 194,2152$, не связана с уменьшением заболеваемости, более того, нами установлено, что курение ассоциировано с наличием диссеминации в легких по данным КТ, $ОШ = 3,96$ (95% ДИ: 1,85–8,84). Однако в исследовании, проведенном в США в 2011 г., авторы установили, что курение у пациентов с саркоидозом связано с более низкой частотой бронхо-сосудистого утолщения, которое является независимым фактором развития обструктивной болезни легких у пациентов с саркоидозом, $ОШ = 3,28$ (95% ДИ: 1,31–8,22), $p = 0,02$ [23]. Согласно данным крупнейшего на сегодняшний день исследования «случай – контроль» (ACCESS) показано, что шансы риска развития саркоидоза у курящих пациентов значительно ниже, чем у некурящих, $ОШ = 0,65$ (95% ДИ: 0,51–0,82), $p < 0,001$ [24].

Средний возраст военнослужащих в нашем исследовании – 26,9±7,4 года – был значительно меньше по сравнению с возрастом в выборках, взятых из гражданской популяции. Согласно данным мультицентрового ретроспективного анализа пациентов с саркоидозом установлено, что средний возраст пациентов составил 39,81±1,13 года (от 16 до 69 лет) [25]. Отмечено, что за последние 10–15 лет дебют саркоидоза и его выявляемость регистрируются в более позднем возрасте – 30–55 лет [26] – по сравнению с данными рекомендаций ATS, ERS, WASOG от 1999 г., в которых указывался возраст дебюта 20–40 лет [27]. В исследовании, проведенном на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, было обследовано 124 военнослужащих с гистологически верифицированным диагнозом, средний возраст пациентов составил 31,8±9,9 года (от 18 до 59 лет), наиболее частой клинико-рентгенологической формой был саркоидоз ВГЛУ и легких (85,5%), внелегочная форма саркоидоза отмечена у 9,6% пациентов, острые формы (синдром Лефгрена, синдром Хеерфорда – Вальденстрема) – у 3,5% военнослужащих [31]. В нашем исследовании частота острых форм саркоидоза составила 6,2%. Низкая частота синдрома Лефгрена в армейской популяции, вероятнее всего, связана с малой долей военнослужащих женского пола. Так, по данным И.Ю. Визель, синдром Лефгрена в 3 раза чаще встречался у женщин, чем у мужчин (среди всех пациентов – 17,8% vs 5,5%, $p < 0,001$) [28].



Отдельно стоит остановиться на сопоставлении клинического течения саркоидоза у пациентов гражданского здравоохранения и военнослужащих Беларуси. Частота гистологического подтверждения диагноза в ВС составила 68,4% (95% ДИ: 56,4–80,4%), что достоверно не отличается от данного показателя в гражданском здравоохранении – 64,0%, $p=0,2295$, $\chi^2=1,4437$. Стадия I диагностировалась в 50,5% (95% ДИ: 42,6–58,1%) случаев в исследуемой выборке, что статистически значимо не превышает частоту встречаемости I стадии по данным ГЛ. Бородиной – 46,8%, $p=0,300$, $\chi^2=1,070$. Стоит отметить, что в гражданском здравоохранении Беларуси чаще выявляется III стадия – 54 (13,5%) случая, $p<0,001$, $\chi^2=25,141$, при этом отмечено 15 (3,8%) случаев саркоидоза с IV рентгенологической стадией, $n=400$. Доля пациентов с вентиляционными нарушениями у военнослужащих составила 0,094 (95% ДИ: 0,035–0,223), что значительно ниже, чем у гражданских пациентов, – 47,3%, $p<0,001$, $\chi^2=78,6411$ [30].

Повышенная заболеваемость военнослужащих контрактной службы по сравнению с военнослужащими, проходящими срочную военную службу, в нашем исследовании, вероятнее всего, обусловлена старшим возрастом, сопутствующей патологией, более высокой частотой ожирения, неблагоприятными прогностическими факторами и достоверно более низкой частотой курения [17, 24].

Своевременное выявление пациентов на доклинической стадии, вероятнее всего, обуславливает низкую частоту (9,4%) вентиляционных нарушений в обследованной когорте военнослужащих.

С целью разработки метода прогнозирования неблагоприятного течения саркоидоза нами была разработана статистически значимая регрессионная модель, показавшая высокую диагностическую ценность. Непосредственно только один показатель – суточная экскреция кальция в моче – статистически значимо ассоциирован с вариантом прогноза саркоидоза, $ОШ=0,40$ (95% ДИ: 0,17–0,96), $p=0,041$. Установлено, что в когорте военнослужащих уровень гиперкальциемии является благоприятным прогностическим фактором, что не соответствует данным других авторов [2, 27]. В исследовании, оценивавшем метаболизм кальция у 44 пациентов с саркоидозом, установлено, что процесс хронизации заболевания ассоциирован с гиперкальциемией [29]. Использование шкалы предоставит возможность заблаговременного планирования диспансерного учета и специфической терапии у пациентов с потенциально неблагоприятным течением заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что саркоидоз является значимой медико-социальной проблемой для медицинской службы силовых ведомств. Установлено, что заболеваемость саркоидозом в ВС РБ составила 39,6 на 100 тыс. человек, распространенность – 100,0 на 100 тыс., что значительно превышает данные показатели в гражданском здравоохранении. Преимущественной клинической формой является саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов (70,3%), а рентгенологической стадией – I стадия, регистрируемая с частотой 50,5%. Установлена низкая частота встречаемости острых форм саркоидоза – 6,2%. Отмечена невысокая частота бессимптомных форм саркоидоза – 25,4% и сопутствующей патологии – 35,2%. Установлено, что курение ассоциировано с рентгенологическим паттерном по данным КТ, $ОШ=3,96$ (95% ДИ: 1,85–8,84), $p=0,0002$, $\chi^2=13,6112$, при этом не выявлено статистической связи между рентгенологической стадией и группами крови по системе АВ0 и Rh. У военнослужащих

молодого возраста саркоидоз органов дыхания характеризуется в целом благоприятным течением с низкой частотой нарушений ФВД (9,4%) и редким отклонением лабораторных показателей от референсных значений.

Разработана логистическая модель прогнозирования неблагоприятного течения саркоидоза у военнослужащих. По данным ROC-анализа установлено, что полученная модель имеет высокую чувствительность – 85,7% и специфичность – 85,2%. AUROC составила 0,886 (95% ДИ: 0,775–0,998). Показано, что суточная экскреция кальция в моче ассоциирована с благоприятным прогнозом саркоидоза, ОШ=0,40 (95% ДИ: 0,17–0,96), $p=0,041$.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало исключительную важность ежегодно проводимого диспансерного динамического учета, благодаря которому саркоидоз и многие другие патологические процессы могут быть заподозрены на доклинической стадии либо в ранний манифестный период. Это обуславливает сравнительно высокую частоту заболеваемости и в то же время более легкое течение саркоидоза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bogush L., Davidovskaya E., Krivosheeva Zh., et al. Topical Aspects of Pharmacotherapy of Respiratory Sarcoidosis. *Recept.* 2022;25(5):712–721. (in Russian). DOI: 10.34883/Pl.2022.25.5.012
2. Vixel A., et al. (2010) *Sarcoidosis.M.*: Izdat. (in Russian)
3. Grishin V.K., Grishin A.V. The Incidence of Sarcoidosis in the Armed Forces: Diagnosis, Treatment and Regular Medical Check-Up. *Military Medical Journal.*2007;328(4):32–35. (in Russian).
4. Antipushina D., Zaytsev A. Respiratory sarcoidosis in military servants. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2015;8(3):7–11. (in Russian).
5. Terpigorev S.A., Ilchenko V.A. Prognostic algorithm for disease flow in pulmonary and thoracic lymph nodes sarcoidosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;35:42–48. (in Russian)
6. Mañá J., Rubio-Rivas M., Villalba N., et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29). DOI: 10.1097/MD.00000000000007595
7. Doubková M., Pospíšil Z., Skříčková J., et al. Prognostic markers of sarcoidosis: an analysis of patients from everyday pneumological practice. *Clin. Respir. J.* 2015;9(4):443–449. DOI: 10.1111/crj.12160
8. Tahanovich A.D., Katovich I.L., Baradzina H.L. Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid phospholipids and cytokine release by alveolar macrophages as prognostic markers in sarcoidosis. *Respiration.* 2003;70(4):376–381. DOI: 10.1159/000072901
9. Baradzina H., Dushmankeeva M., Taganovich A., et al. Prognosis of sarcoidosis on the base of induced sputum principal phospholipids level investigation. *Medical Journal.* 2006;3:31–34. (in Russian)
10. Denisova O., Egorova K., Chernogoryuk G. TNF- α , IL-8, IL-6 levels in serum of sarcoidosis patients with different clinical course. *Europ. Respir. J.* 2013;42:3787.
11. McDonnell M.J., Saleem M.I., Wall D., et al. Predictive value of C-reactive protein and clinically relevant baseline variables in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016;33(4):331–340.
12. Baughman R., Daniel A., Judson M. Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(5):573–581. DOI: 10.1164/rccm.201006-0865CI
13. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63(5):1–58. DOI: 10.1136/thx.2008.101691
14. Homenko A., Shvajgera O. (ed.) (1982) *Sarcoidosis. M.: Medicina.* (in Russian)
15. Peshnyak Zh., Kravchuk Z., Smirnova L., et al. Peculiarities of oxygen metabolism of erythrocytes and their reducing activity in normal conditions and in anemias. *Achievements of Medical Science in Belarus: Peer-reviewed scientific and practical yearbook.* 2013;18:250. (in Russian)
16. Gorham E.D., Garland C.F., Garland F.C., et al. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel: a 27-year historical prospective study, 1975–2001. *Chest.* 2004;126(5):1431–1438. DOI: 10.1378/chest.126.5.1431
17. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: a population-based nested case-control study. *Respir. Med.* 2016;120:87–90. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.003
18. Cherevko A., Girkó I., Perkovskaya A. Problem of obesity in adult population of the Republic of Belarus: age, gender and social aspects. *Issues of organization and informatization of health care.* 2015;3(84):68–70. (in Russian)
19. Cancellò R., Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG.* 2006;113(10):1141–1147. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x
20. Striselle K.J., DeFuria J., Shaul M.E., et al. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(10):1918–1925. DOI: 10.1038/oby.2010.1
21. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87–91. DOI: 10.1126/science.7678183



22. Lugogo N.L., Hollingsworth J.W., Howell D.L., et al. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(5):404–411. DOI: 10.1164/rccm.201109-1671OC
23. Gerke A.K., van Beek E., Hunninghake G.W. Smoking inhibits the frequency of bronchovascular bundle thickening in sarcoidosis. *Acad. Radiol.* 2011;18(7):885–891. DOI: 10.1016/j.acra.2011.02.015
24. Newman L.S., Rose C.S., Bresnitz E.A., et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;170(12):1324–1330. DOI: 10.1164/rccm.200402-249OC
25. Vizeľ I., Shmelev E., Baranova O., et al. Multicenter retrospective analysis of the patients with sarcoidosis with a 10 year interval in observations. *Clinical Medicine.* 2014;6:28–34. (in Russian)
26. Arkema E.V., Cozier Y.C. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. DOI: 10.1177/2040622318790197
27. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160(2):736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
28. Vizeľ I., Vizeľ A. Features of the condition of patients with sarcoidosis and Löfgren's syndrome upon their detection and with various options of treatment and observation. *Practical pulmonology.* 2016;1:44–49. (in Russian)
29. Rottoli P., Rottoli L., Gommelli S., et al. Abnormalities in calcium metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1991;8(2):180–181.
30. Baradzina H. (2013) *Pulmonary sarcoidosis: prevalence, diagnosis, treatment and rehabilitation: Abstract of the dissertation for PhD.* Minsk: BSMU. (in Russian)
31. Antipushina D. (2016) *Clinical and prognostic aspects of pulmonary sarcoidosis in servicemen: Dissertation.* SPb. (in Russian)
32. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P., et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2021 Dec 16;58(6):2004079.



Глуткина Н.В.¹✉, Кулага Е.Я.², Зинчук Вл.В.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Мелатонин и окислительный стресс при коронавирусной инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Глуткина Н.В.; обработка, написание текста – Кулага Е.Я.; редактирование, сбор материала, написание текста – Зинчук Вл.В.
Финансирование: финансирование осуществляется в рамках научного проекта ГПНИ № 20210366.

Подана: 09.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: glutkina@mail.ru

Резюме

Цель. Определение значения мелатонина в развитии окислительного стресса у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись пациенты с коронавирусной инфекцией COVID-19 (46 человек). Диагноз был установлен на основании верификации вируса при качественном определении РНК SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также на основании типичной клинической картины и характерных для данной патологии изменений по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки. Оценивали в плазме и эритроцитах диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид. Изучали содержание α -токоферола, ретинола, восстановленного глутатиона, церулоплазмينا и активность каталазы. Концентрацию мелатонина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлено увеличение диеновых конъюгатов и малонового диальдегида как в плазме, так и в эритроцитах по сравнению со здоровыми лицами. После проведенного лечения наблюдалось снижение уровней диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в плазме. Подобная тенденция наблюдалась и при исследовании данных параметров в эритроцитарной массе. Установлено, что концентрация в плазме α -токоферола, ретинола, церулоплазмينا и восстановленного глутатиона в эритроцитах была ниже по сравнению с таким же показателем у здоровых. Проведенная терапия привела к улучшению состояния пациентов с коронавирусной инфекцией.

Заключение. Полученные результаты при коронавирусной инфекции демонстрируют снижение уровня мелатонина и увеличение степени прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса (рост диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, уменьшение концентрации α -токоферола, ретинола и восстановленного глутатиона и увеличение активности каталазы). В процессе проведенной терапии наблюдается падение активности процессов липопероксидации, увеличение антиоксидантного потенциала и уровня мелатонина, что свидетельствует о снижении степени проявления окислительного стресса.



Ключевые слова: мелатонин, окислительный стресс, коронавирусная инфекция, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система

Hlutkina N.¹✉, Kulaga E.², Zinchuk V.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Melatonin and Oxidative Stress in Coronavirus Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Hlutkina N.; processing, writing text – Kulaga E.; editing, collecting material, writing text – Zinchuk V.

Funding: provided within the framework of the scientific project of the State Scientific Research Institute No. 20210366.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: glutkina@mail.ru

Abstract

Purpose. Determination of the value of melatonin in the development of oxidative stress in patients with coronavirus infection.

Materials and methods. The object of the study were patients with COVID-19 coronavirus infection (46 people), the diagnosis was established on the basis of virus verification with qualitative determination of SARS-CoV-2 RNA in oropharyngeal cell scraping by polymerase chain reaction, as well as on the basis of a typical clinical picture and changes characteristic of this pathology according to X-ray computed tomography of the thoracic organs cells. Diene conjugates and malondialdehyde were evaluated in plasma and erythrocytes. The content of α -tocopherol, retinol, reduced glutathione, ceruloplasmin and catalase activity were studied. The concentration of melatonin in blood plasma was determined by enzyme immunoassay.

Results. An increase in diene conjugates and malondialdehyde was found in both plasma and erythrocytes compared with healthy individuals. After the treatment, there was a decrease in plasma levels of diene conjugates and malondialdehyde. A similar trend was observed in the study of these parameters in the erythrocyte mass. It was found that plasma concentrations of α -tocopherol, retinol, ceruloplasmin and reduced glutathione in erythrocytes were lower compared with healthy ones. The therapy has led to an improvement in the condition of patients with coronavirus infection.

Conclusion. The results obtained in coronavirus infection demonstrate a decrease in melatonin levels and an increase in the degree of prooxidant-antioxidant imbalance (an increase in diene conjugates, malondialdehyde, a decrease in the concentration of α -tocopherol, retinol and reduced glutathione and an increase in catalase activity). During the therapy, there is a decrease in the activity of lipoperoxidation processes, an increase in antioxidant potential and melatonin levels, indicating a decrease in the degree of manifestation of oxidative stress.

Keywords: melatonin, oxidative stress, coronavirus infection, lipid peroxidation, antioxidant system

■ ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин, регулируя активность липоксигеназы, защищает клетки от гидропероксидации полиненасыщенных жирных кислот, модулирует реакции эндоплазматического ретикула на стресс, активность сиртуинов, процессы митофагии и аутофагии, играет решающую роль в поддержании нормальных функций митохондрий и энергетического обмена в клетках [1]. Этот фактор влияет на различные кислородзависимые процессы, на сродство гемоглобина к кислороду, прооксидантно-антиоксидантное равновесие, что может быть использовано для коррекции метаболических нарушений, обусловленных действием различных факторов, обеспечит оптимизацию процессов тканевой оксигенации, снизит участие кислорода в свободнорадикальных процессах [2].

Коронавирусная инфекция характеризуется тем, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в эндотелиоциты, провоцируя развитие системной дисфункции эндотелия, приводящей к нарушению баланса сосудистого русла в сторону сужения сосудов с последующей ишемией, воспалением и специфическими протромботическими изменениями системы гемостаза [3]. Развитие респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, как правило, сопровождается накоплением в крови и в тканях продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, соответственно, развитием окислительного стресса, что делает целесообразным использование антиоксидантов и иных средств, улучшающих насыщенность крови кислородом [4]. Выяснение механизмов генеза этой легочной патологии и роли в них мелатонина позволит определить наиболее оптимальные подходы ее терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение значения мелатонина в развитии окислительного стресса у пациентов с коронавирусной инфекцией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись пациенты с коронавирусной инфекцией COVID-19 (46 человек). Диагноз был установлен на основании верификации вируса при качественном определении РНК SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также на основании типичной клинической картины и характерных для данной патологии изменений по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и одобрено этическим комитетом УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов оценивали в плазме и эритроцитах по уровню первичных (диеновые конъюгаты (ДК)) и промежуточных (малоновый диальдегид (МДА)) продуктов ПОЛ. Содержание ДК определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232–234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [5]. Оптическую плотность измеряли на спектрофлуориметре СМ 2203 «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 233 нм по отношению к контролю. Уровень ДК выражали для эритроцитов и плазмы в виде $DD_{233}/мл$.



Концентрацию МДА оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой, которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета [5]. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре PV1251С «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 540 нм для эритроцитарной массы и 535 нм для плазмы по отношению к контролю. Значение МДА выражали в мкмоль/л.

Содержание ферментативных и неферментативных компонентов антиоксидантной системы (АОС) оценивали по содержанию α -токоферола, ретинола, восстановленного глутатиона, церулоплазмينا и активности каталазы. Концентрацию α -токоферола и ретинола определяли по методу S.L. Taylor [6], основанному на определении интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длине волны возбуждения 286 нм и испускания 350 нм (для α -токоферола) и при длине волны возбуждения 325 нм и испускания 470 нм (для ретинола) на спектрофлуориметре CM 2203 «СОЛАР» (Беларусь). Значение α -токоферола и ретинола в плазме выражали в мкмоль/л. Для определения активности каталазы в гемолизатах использовали метод М. Королюка [7], основанный на спектрофотометрической регистрации количества окрашенного продукта реакции H_2O_2 с молибденовокислым аммонием, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм. Активность каталазы выражали на г Hb (ммоль H_2O_2 /мин/г Hb). За единицу активности принимали количество фермента, катализирующее образование 1 ммоль продукта за 1 минуту в условиях испытания. Для определения церулоплазмينا в плазме крови использовали модифицированный метод Равина [5], принцип которого основан на окислении р-фенилендамина при участии церулоплазмينا. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах изучали по модифицированному методу J. Sedlak и R. Lindsay [8]. В основе метода лежит реакция взаимодействия SH-групп глутатиона с 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) (ДТНБ), способной поглощать свет при длине волны 412 нм.

Концентрацию мелатонина в плазме крови определяли иммуноферментным анализом с помощью наборов ELISE Kit (Wuhan Fine Biotech).

Все показатели проверяли на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. С учетом этого была использована непараметрическая статистика с применением программы Statistica 10.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенных исследований были получены результаты, в соответствии с которыми установлено увеличение концентрации основных показателей активности процессов ПОЛ, снижение факторов антиоксидантной защиты крови при коронавирусной инфекции. Выявлено увеличение ДК и МДА как в плазме, так и в эритроцитах по сравнению со здоровыми лицами.

Концентрация МДА в плазме и эритроцитах у пациентов с коронавирусной инфекцией была выше в сравнении со здоровыми и составила 6,41 (5,07; 7,65) и 1,62 (0,99; 1,83) мкмоль/л ($p < 0,05$) и 10,52 (8,29; 12,23) и 6,07 (5,68; 6,73) мкмоль/л ($p < 0,05$) соответственно. После проведенного лечения наблюдалось снижение уровней ДК и МДА в плазме. Подобная тенденция наблюдалась и при исследовании данных параметров в эритроцитарной массе.

Установлено, что концентрация в плазме α -токоферола, ретинола, церулоплазмينا и восстановленного глутатиона в эритроцитах была ниже по сравнению со здоровыми. Проведенная терапия привела к положительным результатам при лечении

коронавирусной инфекции. Уровень показателей АОС (α -токоферола, ретинола, церулоплазмينا, восстановленного глутатиона) увеличился по сравнению с группой до лечения. Концентрация мелатонина у пациентов с коронавирусной инфекцией была снижена до 44,95 (34,46; 55,24) пг/мл ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми – 93,36 (86,66; 101,35) пг/мл ($p < 0,05$). После лечения уровень мелатонина повысился до 66,69 (54,04; 76,83) пг/мл ($p < 0,05$) относительно группы до лечения.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании отмечается значимое повышение уровня ДК и концентрации МДА в крови и снижение основных факторов антиоксидантной защиты, что свидетельствует о развитии окислительного стресса у пациентов с коронавирусной инфекцией. В физиологических условиях генерация активных форм кислорода контролируется эффективной антиоксидантной системой, которая способна их нейтрализовать. Для адекватного ответа на вирусную инфекцию в организме поддерживается редокс-гомеостаз, а его нарушение в сторону избыточного образования активных форм кислорода приводит к развитию окислительного стресса и последующему повреждению клеток и тканей [9]. В наших предыдущих исследованиях было показано, что у пациентов с коронавирусной инфекцией отмечается сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, а при снижении pO_2 в крови это можно расценивать как попытку организма компенсировать кислородную недостаточность, но в условиях окислительного стресса, когда нарушена утилизация кислорода тканями и значительная его часть используется в оксигеназных реакциях, ведущих к образованию активных форм кислорода, это может приводить к активации процессов свободнорадикального окисления [10].

После проведенной терапии показатели активности процессов ПОЛ (ДК и МДА) достоверно снижались по сравнению с группой до лечения. Можно предположить, что снижение окислительного стресса достигается как за счет непосредственного взаимодействия мелатонина с активными формами кислорода и азота, так и опосредованно – через активацию работы антиоксидантных ферментов [11].

Мелатонин обеспечивает усиление антиоксидантной защиты путем активации системы газотрансмиттеров [12], которая вносит вклад в формирование сродства гемоглобина к кислороду через различные механизмы: образование дериватов гемоглобина, модулирование внутриэритроцитарной системы формирования кислород-связывающих свойств крови, что может способствовать усилению согласованности функционирования антиоксидантной системы, уменьшая прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс и развитие окислительного стресса.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты при коронавирусной инфекции демонстрируют снижение уровня мелатонина и увеличение степени прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса (рост диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, уменьшение концентрации α -токоферола, ретинола и восстановленного глутатиона и увеличение активности каталазы). В процессе проведенной терапии наблюдается падение активности процессов липопероксидации, увеличение антиоксидантного потенциала и уровня мелатонина, что свидетельствует о снижении степени проявления окислительного стресса.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Michurina S., Kolesnikov S., Ishchenko I., et. al. The effect of melatonin on the Bcl-2 and Bad proteins expression in ovarian corpus luteum cells after exposure to experimental hyperthermia. *Acta biomedica scientifica*. 2024;9(1):203–213. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.20 (in Russian)
2. Evsyukova I. Melatonin in the treatment of perinatal pathology. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2022;71(1):119–128. doi: 10.17816/JOWD83874 (in Russian)
3. Madaeva I., Kurashova N., Semenova N., et. al. Obstructive sleep apnea syndrome: association of serum melatonin, increased daytime sleepiness, and intermitting night hypoxemia. *Pulmonologiya*. 2021;31(6):768–775. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-768-775 (in Russian)
4. Kukes V., Parfenova O., Sidorov N., et. al. Oxidative stress and inflammation in Covid-19 pathogenesis. *Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal*. 2020;26(4):244–247. doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247 (in Russian)
5. Kamyshnikov V. *Guide on Clinico-Biochemical Laboratory Diagnostics*. Minsk: 2002;2. (in Russian)
6. Taylor S.L., Lamden M.P., Tappel A.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis. *Lipids*. 1976;11(7):530–538. doi: 10.1007/BF02532898
7. Korolyuk M., Ivanova L., Maiorova I. et al. Method of Measurement of Catalase Activity. *Lab. Delo*. 1988;1:16–19. (in Russian)
8. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 1968;25(1):192–205. doi: 10.1016/0003-2697(68)90092-4
9. Chernyak B., Popova E., Prikhodko A., et. al. Covid-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(12):1816–1828. doi: 10.31857/S0320972520120064 (in Russian)
10. Hlutkina N., Zinchuk V. Hemoglobin-oxygen affinity and gaseous transmitters (nitric oxide, hydrogen sulfide) in patients with COVID-19. *Annals of Clinical Case Reports*. 2022;7(1):1–5. doi: 10.25107/2474-1655.2172
11. Andrianova N., Zorov D., Plotnikov E. Targeting inflammation and oxidative stress as a therapy for ischemic kidney injury. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(12):1873–1886. (in Russian) doi: 10.31857/S0320972520120118
12. Zinchuk V., Glutkin S., Shulga E., et. al. Effects of melatonin on oxygen-dependent processes. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013;765(2):32–36. (in Russian)



Глинская Т.Н.¹✉, Щавелева М.В.², Журкин Д.М.¹, Калечиц О.М.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Индексная оценка показателей фтизиопульмонологического мониторинга популяции взрослого населения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Глинская Т.Н., Щавелева М.В., сбор материала, обработка – Глинская Т.Н., Журкин Д.М., Калечиц О.М., написание и редактирование текста – Глинская Т.Н., Щавелева М.В.

Подана: 09.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: tat.glinskaya@mail.ru

Резюме

В статье с использованием индексных оценок изучена вероятность летальных исходов и первичной инвалидности в группах взрослых пациентов с туберкулезом за период 2017–2023 гг. Установлено, что изменения основных показателей фтизиопульмонологического мониторинга (заболеваемость туберкулезом, смертность от туберкулеза) и индексов смертность/заболеваемость и инвалидность/заболеваемость носят однонаправленный характер, что свидетельствует об уменьшении частоты возникновения случаев активного туберкулеза и смертности от туберкулеза взрослого населения, как и о снижении вероятности смертельного исхода и наступления инвалидности у заболевших. Сохраняются повышенные риски наступления неблагоприятных исходов туберкулеза (летальный исход, первичная инвалидность) в когорте пациентов взрослого возраста, находящихся на диспансерном учете по поводу активного туберкулеза, что связано с включением в когорту пациентов, переведенных на паллиативное лечение заболевания.

Ключевые слова: индексы, туберкулез, показатели фтизиопульмонологического мониторинга, взрослое население, Республика Беларусь, неблагоприятные исходы



Glinskaya T.¹✉, Shchhaveleva M.², Zhurkin D.¹, Kalechits O.¹

¹ Republican Research and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian
State Medical University, Minsk, Belarus

Index Assessment of Indicators of Phthisiopulmonological Monitoring of the Adult Population of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Glinskaya T., Shchhaveleva M., collection of material, processing – Glinskaya T., Zhurkin D., Kalechits O., writing and editing of the text – Glinskaya T., Shchhaveleva M.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: tat.glinskaya@mail.ru

Abstract

Using index estimates, the probability of fatal outcomes and primary disability in groups of adult patients with tuberculosis for the period 2017–2023 was studied. It was found that the direction of changes in the main indicators of phthisiopulmonary monitoring (incidence of tuberculosis, mortality from tuberculosis) and the indices of mortality/morbidity and disability/morbidity are of a unidirectional nature. This indicates a decrease in the incidence of active tuberculosis and mortality from tuberculosis in the adult population, as well as a decrease in the likelihood of death and disability in patients. At the same time, increased risks of adverse outcomes of tuberculosis (fatal outcome, primary disability) remain in the cohort of adult patients registered for active tuberculosis, which is associated with the inclusion of patients transferred to palliative care for the disease in the cohort.

Keywords: indices, tuberculosis, indicators of phthisiopulmonary monitoring, adult population, Republic of Belarus, adverse outcomes

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на положительную динамику основных эпидемиологических показателей при туберкулезе, таких как первичная заболеваемость активным туберкулезом, смертность от туберкулеза, первичная инвалидность и численность диспансерного контингента лиц с активным туберкулезом, это грозное заболевание сохраняет медико-социальную значимость в нашей стране [1]. Причинами такой ситуации являются достаточно высокий уровень заболеваемости населения лекарственно-устойчивым туберкулезом и высокий удельный вес случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза в структуре явления, а также социальные и экономические последствия и потери, связанные с туберкулезом. Эпидемиологические риски, обусловленные нозологической природой данной инфекционной патологии, обоснованные

расходы материальных и финансовых ресурсов, выделяемые на обеспечение деятельности фтизиатрической службы, включая дорогостоящие диагностику и лечение, меры социальной поддержки пациентов, значимые социальные выплаты в виде пособий по временной нетрудоспособности и инвалидности обосновывают социальную значимость туберкулеза [2].

Мониторинг основных эпидемиологических показателей при социально значимой патологии должен не только регистрировать и анализировать отдельные показатели, но и учитывать взаимовлияние составляющих. Использование индексов в этом случае является предпочтительным [3]. Такой подход к оценке позволяет улучшить выявление имеющихся рисков неблагоприятных исходов туберкулеза.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку показателей фтизиопульмонологического мониторинга индексным методом и выявить риски отрицательных медико-социальных исходов туберкулеза у пациентов в возрасте 18 лет и старше (Республика Беларусь).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили данные официальной статистической отчетности за 2017–2023 годы о числе пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза в возрасте 18 лет и старше; о числе случаев активного туберкулеза у ранее леченных пациентов по поводу туберкулеза, о контингентах пациентов в возрасте 18 лет и старше с активным туберкулезом (на конец года); о случаях первичной инвалидности вследствие туберкулеза у лиц в возрасте 18 лет и старше; о случаях смерти от туберкулеза взрослого населения. Рассчитывались интенсивные показатели и показатели динамики (базовый темп прироста в 2023 году к уровню 2017 года) интенсивных показателей первичной заболеваемости активным туберкулезом, первичной инвалидности при туберкулезе, смертности по причине «туберкулез», численности контингента пациентов с активным туберкулезом [4]. Применялся расчет индексов: отношение показателя смертности от туберкулеза к показателю численности среднегодового контингента, состоящего на диспансерном учете с активным туберкулезом, %; отношение показателя смертности от туберкулеза к показателю первичной заболеваемости активным туберкулезом, %; отношение показателя смертности от туберкулеза к совокупности показателей заболеваемости активным туберкулезом (показатель первичной заболеваемости активным туберкулезом, показатель заболеваемости рецидивами туберкулеза, %; показатель заболеваемости туберкулезом лиц, не получающих этиотропное лечение заболевания (группа паллиатива). Индексы косвенно отражали вероятность события (смерть, инвалидность) на 100 случаев заболеваний (в том числе при лекарственной устойчивости возбудителя) или случаев взятия на диспансерный учет.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ базовых показателей фтизиопульмонологического мониторинга населения Республики Беларусь за период 2017–2023 гг. демонстрирует наличие стойкой тенденции к снижению. Уровень заболеваемости населения активным туберкулезом с учетом рецидивов на момент начала исследования (2017 г.) составлял 29,4



на 100 тыс. населения, а к 2023 г. уменьшился до 16,9 на 100 тыс. населения (с отрицательным темпом прироста к базовому уровню –42,5%), показатель заболеваемости взрослого населения Республики Беларусь с учетом рецидивов изменился соответственно с 36,1 на 100 тыс. населения до 20,7 на 100 тыс. населения (темп прироста –42,7%); показатель смертности населения при туберкулезе снизился с 3,20 до 0,96 на 100 тыс. населения (темп прироста составил –70,0%), а взрослого населения – с 3,98 до 1,20 на 100 тыс. населения (темп прироста –69,8%). Показатель числа рецидивов на 100 тыс. населения за тот же период уменьшился в 1,8 раза, а показатель численности диспансерного контингента, состоящего из пациентов с активным туберкулезом (на конец календарного года), – в 3,9 раза.

Индекс смертность/заболеваемость (в %) косвенно отражает степень вероятности смертельного исхода у заболевших (первично заболевших активным туберкулезом, заболевших активным туберкулезом (первично и в случае ранее леченного туберкулеза), в том числе у заболевших лекарственно устойчивым туберкулезом), а индекс смертность / показатель численности диспансерного контингента (в %) – вероятность того же события у состоящих на диспансерном учете по поводу активного туберкулеза. Для адекватного сравнения интервального показателя (смертность) с моментным показателем (численность диспансерного контингента) показатель численности контингента переводился в интервальную величину путем расчета среднегодовой интенсивной численности диспансерного контингента лиц (сумма абсолютных значений численности контингентов на конец предыдущего и последующего

Таблица 1

Индексы смертность / первичная заболеваемость активным туберкулезом, смертность / заболеваемость активным туберкулезом, смертность / первичная заболеваемость активным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, смертность / показатель численности среднегодового контингента, состоящего на диспансерном учете с активным туберкулезом, рассчитанные для населения Республики Беларусь в возрасте 18 лет и старше, 2017–2023 годы

Table 1

Indices of mortality/primary incidence of active tuberculosis, mortality/incidence of active tuberculosis, mortality/primary incidence of active drug-resistant tuberculosis, mortality/indicator of the average annual contingent registered with active tuberculosis, calculated for the population of the Republic of Belarus aged 18 years and older, 2017–2023

Индекс	Годы						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Смертность / первичная заболеваемость активным туберкулезом, %	13,4	12,8	12,2	9,9	9,3	7,1	7,0
Темп прироста к уровню 2017 года, %	–	–4,5	–9,0	–26,1	–30,6	–47,0	–47,8
Смертность / заболеваемость активным туберкулезом (первичная и рецидивы), %	11,1	10,3	9,7	7,7	7,4	5,9	5,8
Темп прироста к уровню 2017 года, %	–	–7,2	–12,6	–30,6	–33,3	–46,8	–47,7
Смертность / заболеваемость активным лекарственно-устойчивым туберкулезом (первичная и рецидивы), %	28,0	24,7	24,1	17,2	17,6	14,9	14,6
Темп прироста к уровню 2017 года, %	–	–11,8	–13,9	–38,6	–37,1	–46,8	–47,9
Смертность / среднегодовая численность диспансерного контингента, %	5,62	5,11	5,49	4,18	5,29	5,62	6,24
Темп прироста к уровню 2017 года, %	–	–9,1	–2,3	–25,6	–5,9	0,00	11,0

годов, деленная на два и отнесенная к среднегодовой численности населения за последующий год). Все показатели, подставляемые в формулы для расчета индексов, изначально рассчитывались на 100 тыс. населения.

Динамика четырех индексов, отражающих вероятность смертельных исходов, представлена в табл. 1.

Индекс смертность / первичная заболеваемость активным туберкулезом для взрослого населения за 7 лет уменьшился практически вдвое, как и индекс смертность / заболеваемость активным туберкулезом (первичным и у ранее леченных пациентов) и индекс смертность / заболеваемость лекарственно-устойчивым туберкулезом, что свидетельствует о снижении вероятности смертельных исходов у пациентов с активным туберкулезом, получающих лечение. Безусловно, данный успех обусловлен внедрением эффективных схем химиотерапии пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, содержащих новые и перепрофилированные препараты, а также своевременным началом лечения за счет применения методов ускоренной диагностики заболевания.

В то же время тенденция, установленная для обоих вышеназванных индексов смертность/заболеваемость, отсутствует в отношении индекса смертность / среднегодовая численность диспансерного контингента. Этот показатель у взрослых характеризуется менее значительной, чем ранее упомянутые показатели, динамикой за 7 лет, с умеренным снижением в первые четыре года наблюдения, отсутствием динамики в 2022 году и ростом значения в 2023 году. Иными словами, вероятность смертельного исхода для пациента группы диспансерного наблюдения при активном туберкулезе не имеет тенденции к снижению.

Следует указать, что формирование диспансерного контингента взрослых пациентов с активным туберкулезом включает лиц, продолжающих получать на амбулаторном этапе противотуберкулезную химиотерапию по поводу лекарственно-устойчивого или лекарственно-чувствительного туберкулеза и завершивших лечение до момента оценки результата лечения (выздоровление, завершил лечение, неудача в лечении, смерть), а также лиц, переведенных на паллиативное лечение заболевания (не получающих этиотропную терапию). В состав данного контингента не включаются пациенты, завершившие лечение (излечившиеся от туберкулеза) и наблюдаемые в соответствии с требованиями Инструкции по диспансерному наблюдению пациентов противотуберкулезных организаций здравоохранения, диагноз которых кодируется в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра шифром B90 (Последствия инфекционных и паразитарных болезней). Дополнительным фактором является последовательное расширение использования коротких пероральных режимов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Успешное лечение заболевания с использованием коротких режимов также сопровождается переводом пациентов, завершивших курс лечения, в когорту с шифром B90 (срок перевода может составлять менее года). Таким образом, не учитываются излеченные, но находящиеся под диспансерным наблюдением пациенты, при этом увеличивается вклад пациентов группы паллиатива в структуру диспансерного контингента лиц с активным туберкулезом. Если в 2021 году вклад пациентов группы паллиатива составлял в структуре взрослого диспансерного контингента 7,8%, то в 2023 году уже 9,6% (темп прироста +23,1%). Следует также отметить, что если летальность в группе пациентов с активным туберкулезом составляла 5,4–5,5% (2022, 2023 годы), то в группе паллиатива показатель был в 2,3 раза выше (12,3%, 2023 год).



За период наблюдения показатель первичной инвалидности взрослого населения Республики Беларусь при туберкулезе заметно снизился с 0,39 на 10 тыс. населения до 0,07 на 10 тыс. населения (темп прироста –82,1%).

Риски наступления первичной инвалидности при туберкулезе можно косвенно оценить с использованием следующих индексов: индекс первичной инвалидизации в % по отношению к показателю заболеваемости активным туберкулезом (первичная заболеваемость, первичная заболеваемость и заболеваемость ранее леченных от туберкулеза лиц, заболеваемость лекарственно устойчивым туберкулезом), а также по отношению к показателю среднегодовой численности диспансерного контингента пациентов с активным туберкулезом. Особенностью расчета является выражение показателя первичной инвалидности на 100 тыс. населения (для сопоставимого сравнения).

Индекс первичной инвалидизации по отношению к первичной заболеваемости активным туберкулезом взрослого населения характеризовался в динамике существенным снижением на протяжении всего периода наблюдения. Показатель уменьшился в 3 раза, что отражает заметное снижение риска первичной инвалидизации в данной группе пациентов. Те же тенденции наблюдались при косвенной оценке риска наступления первичной инвалидности в совокупной когорте лиц с активным туберкулезом (пациентов с первичными случаями заболеваний и ранее леченные пациенты с активным туберкулезом), в том числе при наличии лекарственной устойчивости возбудителя. Все три индекса демонстрировали трехкратное уменьшение значения за семилетний период наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Индексы первичная инвалидность / первичная заболеваемость активным туберкулезом, первичная инвалидность / заболеваемость активным туберкулезом, первичная инвалидность / заболеваемость активным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, первичная инвалидность / показатель численности среднегодового контингента, состоящего на диспансерном учете с активным туберкулезом, рассчитанные для населения Республики Беларусь в возрасте 18 лет и старше, 2017–2023 годы

Table 2

Indices of primary disability/primary incidence of active tuberculosis, primary disability/incidence of active tuberculosis, primary disability/incidence of active drug-resistant tuberculosis, primary disability/indicator of the average annual contingent registered with active tuberculosis, calculated for the population of the Republic of Belarus aged 18 years and older, 2017–2023

Индекс	Годы						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Первичная инвалидность / первичная заболеваемость активным туберкулезом, %	13,1	11,6	9,2	8,7	5,8	5	4,4
Темп прироста к уровню 2017 года, %	–	–11,5	–29,8	–33,6	–55,7	–61,8	–66,4
Первичная инвалидность / заболеваемость активным туберкулезом (первичная и рецидивы), %	10,9	9,3	7,4	6,8	4,6	4,2	3,6
Темп прироста к уровню 2017 года, %	–	–14,7	–32,1	–37,6	–57,8	–61,5	–67,0
Первичная инвалидность / заболеваемость лекарственно-устойчивым туберкулезом (первичная заболеваемость и рецидивы), %	27,4	22,3	18,3	15,2	11	10,6	9,2
Темп прироста к уровню 2017 года, %	–	–18,6	–33,2	–44,5	–59,9	–61,3	–66,4
Первичная инвалидность / среднегодовая численность диспансерного контингента, %	5,8	5,0	4,8	4,5	3,6	4,4	4,4
Темп прироста к уровню 2017 года, %	–	–13,8	–17,2	–22,4	–37,9	–24,1	–24,1

Оценка вероятности наступления первичной инвалидности в когорте пациентов, состоящих на диспансерном учете по поводу активного туберкулеза, с использованием соответствующего индекса выявила весьма умеренную тенденцию к снижению индекса. Показатель с максимальным значением 5,8%, снизившись на втором году наблюдения в 1,2 раза, далее колебался в диапазоне 3,6–5,0%. У пациентов в возрасте 18 лет и старше группы диспансерного наблюдения с активным туберкулезом сохраняется стабильный риск наступления первичной инвалидности, что можно в том числе объяснить наличием в когорте пациентов, переведенных на паллиативное лечение заболевания.

Использование обсуждаемых индексов продемонстрировало, что наибольшие риски неблагоприятных исходов туберкулеза у взрослого населения связаны с контингентом диспансерного учета при активном туберкулезе, включающем пациентов группы паллиатива. В последние годы, как отмечалось выше, несмотря на снижение абсолютного числа пациентов, находящихся на паллиативном лечении туберкулеза, удельный вес данной группы в структуре всего диспансерного контингента при активном туберкулезе растет.

■ ВЫВОДЫ

1. Направленность изменений основных показателей фтизиопульмонологического мониторинга (заболеваемость туберкулезом, смертность от туберкулеза) и индексов смертность/заболеваемость и инвалидность/заболеваемость носит однонаправленный характер, что свидетельствует об уменьшении частоты возникновения случаев активного туберкулеза и смертности от туберкулеза взрослого населения, как и о снижении вероятности смертельного исхода и наступления инвалидности у заболевших.
2. Сохраняются повышенные риски наступления неблагоприятных исходов туберкулеза (летальный исход, первичная инвалидность) в когорте пациентов взрослого возраста, находящихся на диспансерном учете по поводу активного туберкулеза, что связано с включением в когорту пациентов, переведенных на паллиативное лечение заболевания.
3. Индексная оценка позволяет выявить «проблемные» группы пациентов с туберкулезом в отношении рисков неблагоприятных исходов заболевания и обосновать необходимость принятия соответствующих организационных и управленческих решений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Skrahina E., Kalechits O., Zhurkin D. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus: incidence, development risks, prognosis. *Clinical infectology and parasitology*. 2023;12(4):301–308. (in Russian)
2. Gurevich G., Kalechits O., Zhurkin D. et al. Program-targeted approach to solving the problem of tuberculosis in the era of COVID-19 at the national level. *Issues of organization and informatization of health care*. 2023;2:4–11. (in Russian)
3. Gulitskaya N., Glinskaya T. Methodological approaches to assessing mortality and morbidity. *Issues of organization and informatization of health care*. 2007;3:33–35. (in Russian)
4. Departmental reporting form "Information on the epidemiological situation of tuberculosis and the results of treatment of patients with tuberculosis": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 17.01.2023, No. 9 "On the forms and list of forms of departmental reporting for 2023", Appendix 28. Available at: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=333761 (accessed 06.09.2024). (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.6.015>
УДК [616.151:616.24-002]:[616.98:578.834.1]



Буйневич И.В.¹✉, Бортновский В.Н.¹, Ляховченко Д.В.¹, Климова Е.О.¹, Говако Ю.П.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Количественно-качественные показатели периферической крови при поражении легких, ассоциированном с инфекцией SARS-CoV-2

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Буйневич И.В., Бортновский В.Н.; сбор материала – Ляховченко Д.В., Климова Е.О., Говако Ю.П.; обработка материала, написание текста – Буйневич И.В., Ляховченко Д.В., Климова Е.О.; редактирование – Буйневич И.В., Бортновский В.Н.

Подана: 09.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: bryllina@mail.ru

Резюме

Гематологические лейкоцитарные индексы как интегральные показатели рассчитываются на основании данных общего анализа крови – определяется соотношение популяций клеток крови. Использование интегральных показателей лейкоцитарной формулы крови может повысить информативность традиционных диагностических тестов и качество оценки эффективности терапии, оптимизировать прогнозирование исходов COVID-19 и индивидуализировать схемы лечения и реабилитации.

Цель исследования – оценить информативность лейкоцитарных индексов при поражении легких, ассоциированном с инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19.

Проведен расчет гематологических лейкоцитарных индексов у 72 пациентов с поражением легких на фоне COVID-19 разной степени тяжести на 5–7-й день заболевания, 8–14-й день, 15–21-й день и позже 22 дня.

У пациентов 1-й группы (35 человек со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, лечившихся в пульмонологическом отделении) и 2-й группы (37 пациентов с крайне тяжелым течением, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации), числовые значения и динамика индексов в зависимости от длительности болезни достоверно различались. Это может быть использовано в качестве прогностической информации для определения тяжести течения COVID-19.

Ключевые слова: гематологические лейкоцитарные индексы, лейкоцитарная формула, COVID-19

Buinevich I.¹✉, Bortnovsky V.¹, Liakhouchanka D.¹, Klimova E.¹, Govako Y.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Quantitative and Qualitative Indicators of Peripheral Blood in Lung Injury Associated with SARS-CoV-2 Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Buinevich I., Bortnovsky V.; collection of material – Liakhouchanka D., Klimova E., Govako Y.; processing of the material, writing the text – Buinevich I., Liakhouchanka D., Klimova E.; editing – Buinevich I., Bortnovsky V.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: bryllina@mail.ru

Abstract

Hematological leukocyte indices as integral indicators are calculated based on the general blood test data – the ratio of blood cell populations is determined. The use of integral indicators of the leukocyte blood formula can increase the information content of traditional diagnostic tests and the quality of assessing the effectiveness of therapy, optimize the prediction of COVID-19 outcomes and individualize treatment and rehabilitation regimens.

Objective of the study: to evaluate the information content of leukocyte indices in lung damage associated with SARS-CoV-2 infection in patients with varying severity of COVID-19.

Hematological leukocyte indices was calculated in 72 patients with lung damage of varying severity against the background of COVID-19 on the 5–7th day of the disease, 8–14 days, 15–21 days and more than 22 days. In patients of group 1 (35 people with moderate and severe course of the disease, treated in the pulmonology department) and group 2 (37 patients with extremely severe course, treated in the anesthesiology and intensive care department), the numerical values and dynamics of the indices depending on the duration of the disease differed significantly. This can be used as prognostic information to determine the severity of COVID-19.

Keywords: hematological leukocyte indices, leukocyte formula, COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Появление новой коронавирусной инфекции COVID-19 вызвало повышенное внимание к развитию методов точного и быстрого прогнозирования тяжести течения респираторных вирусных инфекций, особенно в случае поражения легких. Несмотря на окончание пандемии, COVID-19 все еще циркулирует и вызывает серьезные проблемы со здоровьем. Хотя вирус SARS-CoV-2 и стал эндемичным, но не безвредным. Пример продемонстрировал вирус гриппа, вызвавший смертельные локальные эпидемии в 1920-х гг. и значительные пандемии в 1957 г. и 1968 г. [1].



Наиболее значимым фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом течения COVID-19, является возраст пациентов, а также сочетание пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией [2]. В то же время в период пандемии наблюдалось тяжелое течение заболевания с прогрессированием до развития тяжелой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, коагулопатии, сепсиса у молодых и здоровых людей [3]. Раннее выявление и точная оценка тяжести и стадии инфекции у пациентов с SARS-CoV-2 могут способствовать своевременному и надлежащему принятию клинических решений.

Во многих исследованиях изучались гематологические и биохимические параметры у пациентов с COVID-19 с целью выявления общих закономерностей и биомаркеров тяжелого течения заболевания [2–6]. Гематологические и биохимические маркеры являются важными элементами в оценке случаев COVID-19, поскольку их отклонения могут служить ориентиром для клиницистов в отношении стратификации риска и прогноза [6]. Корреляцию клинических признаков с доступными биомаркерами и рентгенологическими исследованиями, а также эффект лечения еще предстоит подробно изучить.

Общий анализ крови является одним из первоначальных исследований, назначаемых при поступлении пациента в больницу с какими-либо симптомами. Это быстрый, простой и легкодоступный тест, который дает ценную информацию о состоянии пациента, а также о тяжести признаков и симптомов [7, 8].

Полученные к настоящему времени результаты наблюдений за пациентами с COVID-19 показывают, что наиболее характерным гематологическим синдромом при новой коронавирусной инфекции является развитие лейкопении, которая уже в дебюте заболевания наблюдается более чем у трети пациентов и обусловлена в основном абсолютной лимфопенией [9]. Анализ показал, что тяжелая степень лимфопении выявляется у пациентов с тяжелыми формами инфекции и может рассматриваться как самостоятельный прогностический маркер неблагоприятного прогноза [10]. Однако оценка только этих данных часто бывает субъективной, в связи с чем для выражения степени тяжести эндогенной интоксикации предложен ряд индексов, в которых использованы показатели лейкоцитарной формулы, т. е. по изменениям лейкоцитарной формулы с учетом других гематологических показателей можно судить о выраженности воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии [8, 11].

Гематологические лейкоцитарные индексы (ГЛИ) давно используются русскоязычными исследователями, особенно при прогнозировании тяжести течения и исходов гнойно-септических заболеваний [7, 12–15]. При вирусных инфекциях лейкоцитарные индексы изучены недостаточно [8]. ГЛИ как интегральные показатели рассчитываются на основании данных общего анализа крови – определяется соотношение популяций клеток крови. Предложено деление индексов на 3 группы: индексы интоксикации, индексы неспецифической реактивности, индексы активности воспаления [15–18].

Использование интегральных показателей лейкоцитарной формулы крови может повысить информативность традиционных диагностических тестов и качество оценки эффективности терапии, оптимизировать прогнозирование исходов COVID-19 и индивидуализировать схемы лечения и реабилитации.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить информативность лейкоцитарных индексов при поражении легких, ассоциированном с инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирована медицинская документация 72 пациентов, находившихся на лечении в учреждении «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» в апреле – сентябре 2021 г. Наличие инфекции COVID-19 подтверждено обнаружением в мазках со слизистой носоглотки РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в режиме реального времени. Поражение респираторных отделов определено при клинико-инструментальном обследовании пациентов, в том числе рентгеновскими исследованиями (компьютерная томография и/или рентгенография органов грудной клетки). Пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – 35 человек со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, лечившихся в пульмонологическом отделении; 2-я группа – 37 пациентов с крайне тяжелым течением, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Половозрастной состав в группах исследования не отличался. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $61,8 \pm 14,7$ года. Во 2-й группе пациенты были несколько старше – $70,1 \pm 8,0$ года (различия недостоверны). Учитывая более быстрое нарастание клинических симптомов, пациенты 2-й группы были госпитализированы чуть раньше, чем пациенты 1-й группы ($6,1 \pm 3,9$ дня против $7,2 \pm 3,6$ дня). Различия также недостоверны. В группе пациентов с крайне тяжелым течением средний уровень лейкоцитов был выше, чем в 1-й группе ($8,18 \pm 3,05 \times 10^9/\text{л}$ и $6,1 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$), а лимфоциты как биомаркер неблагоприятного течения наблюдались чаще во 2-й группе – $0,71 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$ и $1,19 \pm 0,53 \times 10^9/\text{л}$.

Всем пациентами был выполнен клинический анализ крови, использованный для расчета значений интегральных лейкоцитарных индексов. ГЛИ рассчитывали на 5–7-й, 8–14-й день, 15–21-й день заболевания и позже 22-го дня. Формулы расчета и нормативные значения представлены в табл. 2.

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Patient characteristics

Параметры	1-я группа, n=35	2-я группа, n=37	p
Мужчины/женщины, абс.	18/17	20/17	>0,05
Возраст, лет (M±m)	$61,8 \pm 14,7$	$70,1 \pm 8,0$	>0,05
Рост, см (M±m)	$168,0 \pm 10,5$	$165,5 \pm 9,0$	>0,05
Вес, кг (M±m)	$82,0 \pm 15,97$	$90,0 \pm 20,1$	>0,05
ИМТ, кг/м ² (M±m)	$31,2 \pm 6,4$	$32,2 \pm 8,1$	>0,05
День болезни при госпитализации (M±m)	$7,2 \pm 3,6$	$6,1 \pm 3,9$	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (M±m)	$6,1 \pm 2,4$	$8,18 \pm 3,05$	<0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (M±m)	$1,19 \pm 0,53$	$0,71 \pm 0,29$	<0,05



Таблица 2
Гематологические лейкоцитарные индексы
Table 2
Hematological leukocyte indices

ГЛИ	Формула расчета	Нормативные значения, усл. ед.
Индексы интоксикации		
ЛИИ	$(4 \times \text{миелоциты}\% + 3 \times \text{метамиелоциты}\% + 2 \times \text{палочкоядерные нейтрофилы}\% + 1 \times \text{сегментоядерные нейтрофилы}\%) \times (\text{плазматические клетки}\% + 1) / (\text{моноциты}\% + \text{лимфоциты}\%) \times (\text{эозинофилы}\% + 1)$	0,6–1,6
ЛИИО	$(\text{плазматические клетки}\% + \text{миелоциты}\% + \text{юные нейтрофилы}\% + \text{палочкоядерные нейтрофилы}\% + \text{сегментоядерные нейтрофилы}\%) / (\text{лимфоциты}\% + \text{моноциты}\% + \text{эозинофилы}\% + \text{базофилы}\%)$	1,0–1,6
ИСЛК	$(\text{эозинофилы}\% + \text{базофилы}\% + \text{палочкоядерные нейтрофилы}\% + \text{сегментоядерные нейтрофилы}\%) / (\text{моноциты}\% + \text{лимфоциты}\%)$	1,96±0,56
Индексы неспецифической реактивности		
НЛИ	нейтрофилы% / лимфоциты%	2,47±0,65
ИСНМ	нейтрофилы% / моноциты%	11,83±1,31
ИСЛМ	лимфоциты% / моноциты%	5,34±0,59
Индекс активности воспаления		
ИЛГ	$\text{лимфоциты}\% \times 10 / (\text{эозинофилы}\% + \text{базофилы}\% + \text{миелоциты}\% + \text{метамиелоциты}\% + \text{палочкоядерные нейтрофилы}\% + \text{сегментоядерные нейтрофилы}\%)$	4,56±0,37

Полученные данные обработаны с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statsoft (USA) Statistica 12.

Для статистической характеристики группы исследования и обработки результатов определялись средние значения со стандартной ошибкой ($M \pm m$), медиана (Me) и межквартильный интервал ($Q_{25} - Q_{75}$). Относительные величины представлены в виде отношений абсолютных значений и долей с 95%-ным доверительным интервалом, определенным по методу Клоппера – Пирсона (% 95% ДИ min-max). Сравнение двух групп проведено с использованием U-критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Степень эндогенной интоксикации, остроту воспаления, изменения в зависимости от фазы заболевания можно определить при помощи следующих индексов: ЛИИ, ЛИИО, ИСЛ (табл. 3).

ЛИИ учитывает соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося или снижающегося при воспалительных заболеваниях, в т. ч. при вирусных инфекциях. Его норма колеблется от 0,6 до 1,6. На всем протяжении наблюдения в обеих группах ЛИИ был выше нормы, при этом значения ЛИИ у пациентов 2-й группы превышали в 2 раза и более результаты 1-й группы. В 1-й группе медиана ЛИИ на 5–7-й день заболевания составила 2,4 (0,8–2,5), на 8–14-й день наблюдалось незначительное увеличение до 3,1 (1,6–4,5), на 15–21-й день – выраженное снижение до 1,6 (1,1–5,1). При этом абсолютное количество лимфоцитов было минимальным на 8–14-й день заболевания: 1,0 (0,6–1,1). Во 2-й группе медиана значения ЛИИ была достоверно выше

Таблица 3
Индексы интоксикации
Table 3
Intoxication indices

ГЛИ	Группы пациентов	5–7-й день, Ме (Q25–Q75)	8–14-й день, Ме (Q25–Q75)	15–21-й день, Ме (Q25–Q75)	Позже 22-го дня, Ме (Q25–Q75)
ЛИИ	1-я группа	2,4 (0,8–2,5)	3,1 (1,6–4,5)	1,6 (1,1–5,1)	0,8 (0,4–1,4)
	2-я группа	4,25 (3,1–7,2)	6,0 (4,1–8,5)	5,2 (2,9–7,0)	5,5 (4,5–9,3)
ЛИИО	1-я группа	2,85 (1,46–6,07)	3,90 (2,81–5,73)	2,37 (1,73–3,39)	2,03 (1,56–2,26)
	2-я группа	3,46 (2,94–5,06)	8,18 (6,85–10,2)	7,54 (5,38–10,3)	8,09 (6,62–9,10)
ИСЛК	1-я группа	2,53 (1,53–3,17)	3,04 (2,41–5,67)	2,39 (1,79–2,90)	2,25 (1,64–3,54)
	2-я группа	3,55 (3,18–4,88)	8,40 (6,09–10,6)	8,0 (5,67–10,11)	8,90 (7,25–10,1)

по сравнению с 1-й группой без выраженной тенденции к снижению: на 5–7-й день – 4,25 (3,1–7,2), на 8–14-й день – 6,0 (4,1–8,5), на 15–21-й день – 5,2 (2,9–7,0). Также и количество лимфоцитов уменьшилось до 0,7 (0,5–1,0) на 8–14-й день и не восстановилось во время лечения: 15–21-й день – 0,7 (0,6–1,2), на 22-й день и позже – 0,8 (0,4–1,4). Анализ полученных данных сравнительной характеристики показателей позволяет констатировать прямую зависимость между возрастанием ЛИИ и уровнем эндогенной интоксикации у более тяжелого контингента заболевших COVID-19. За счет выраженной лимфопении при нормальном количестве лейкоцитов ЛИИ достигает уровня, значительно превышающего норму, а также становится выше, чем показатели индекса при других инфекционных заболеваниях. Таким образом, используя ЛИИ, можно прогнозировать степень тяжести заболевания, а также оценить резервные возможности организма.

ЛИИО более приемлем для оценки уровня интоксикации, так как при расчете, в отличие от ЛИИ, не применяются дополнительные коэффициенты [17]. В обеих группах ЛИИО также был выше нормы. В периоды от 8–14-го дня исследования значения 2-й группы превышали значения 1-й группы более чем в 2 раза, $p=0,000002$. Причем медиана ЛИИО в 1-й группе постепенно снижалась с 2,85 (1,46–6,07) на 5–7-й день до 2,03 (1,56–2,26) на 22-й день болезни, что свидетельствует о легкой степени интоксикации и тенденции к восстановлению. Во 2-й группе наблюдалось резкое повышение индекса с 3,46 (2,94–5,06) на 5–7-й день до 8,18 (6,85–10,22) на 8–14-й день, сохраняя высокие значения на 22-й день, что говорит о тяжелой степени интоксикации организма.

ИСЛК не зависит от общего числа лейкоцитов крови. Его увеличение напрямую связано с уменьшением количества лимфоцитов и повышением количества нейтрофилов [18]. Медиана ИСЛК в 1-й группе на 5–7-й день заболевания составила 2,53 (1,53–3,17), на 8–14-й день – 3,04 (2,41–5,67), на 15–21-й день – 2,39 (1,79–2,90), на 22-й день – 2,25 (1,64–3,54). Во 2-й группе медиана на 5–7-й день составила 3,55 (3,18–4,88), на 8–14-й день – 8,40 (6,09–10,62), на 15–21-й день – 8,0 (5,67–10,11), к 22-му дню – 8,90 (7,25–10,11). Таким образом, в 1-й группе прослеживается снижение индекса с тенденцией к нормализации, во 2-й группе мы наблюдаем резкий скачок значения индекса на 8–14-й день, $p=0,000038$, без снижения показателей на протяжении всего периода болезни, что свидетельствует о прогрессировании интоксикации организма.



Таблица 4
Индексы неспецифической реактивности
Table 4
Nonspecific reactivity indices

ГЛИ	Группы пациентов	5–7-й день, Me (Q25–Q75)	8–14-й день, Me (Q25–Q75)	15–21-й день, Me (Q25–Q75)	Позже 22-го дня, Me (Q25–Q75)
НЛИ	1-я группа	2,29 (1,62–3,48)	4,37 (3,12–8,60)	3,22 (2,13–4,29)	2,79 (1,96–3,60)
	2-я группа	5,50 (4,50–5,89)	14,67 (11,0–18,2)	12,64 (8,7–17,6)	14,50 (11,0–17,8)
ИСНМ	1-я группа	8,7 (8,0–10,4)	13,8 (9,8–18,3)	8,9 (7,2–11,8)	9,35 (7,42–13,5)
	2-я группа	11,6 (8,6–16,2)	16,4 (13,4–17,6)	17,5 (14,6–22,5)	22,0 (19,3–24,5)
ИСЛМ	1-я группа	2,6 (1,3–3,6)	2,6 (1,8–4,0)	3,0 (1,8–4,2)	3,2 (2,1–4,3)
	2-я группа	1,8 (1,3–2,6)	1,5 (1,2–2,3)	1,5 (0,8–2,5)	1,5 (1,5–2,0)

Индексы неспецифической реактивности отражают возможности реагирования иммунной системы на инфекцию. Мы рассчитали НЛИ, ИСНМ, ИСЛМ (табл. 4).

Одним из наглядных показателей иммунологического статуса является нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), который позволяет провести оценку реакций адаптации, тяжести состояния пациентов, уровня эндогенной интоксикации и степени нарушения реактивности организма. Установлено, что рост числа нейтрофилов на фоне снижения пула лимфоцитов является признаком инфекции, сепсиса. Снижение уровня лимфоцитов, главных клеток иммунной системы, – один из основных признаков при COVID-19.

Значения НЛИ у пациентов 2-й группы гораздо выше, чем у пациентов 1-й группы, уже начиная с 5–7-го дня болезни. Достигая пиковых на 8–14-й день заболевания – 14,67 (11,0–18,2) – в разгар болезни, далее незначительно снижаясь к 15–21-му дню заболевания – 12,64 (8,7–17,6) и после 22-го дня снова повышаясь – 14,50 (11,0–17,8). Показатели индекса 1-й группы незначительно повышались на 8–14-й день – 4,37 (3,12–8,60), постепенно снижаясь к концу заболевания.

ИСНМ позволяет судить о соотношении компонентов фагоцитарной системы, тем самым подтверждая факт сенсibilизации организма пациентов с пневмониями, ассоциированными с инфекцией COVID-19, и доказывает присутствие у них значимой эндогенной интоксикации, что может явиться причиной генерализации инфекционно-воспалительного процесса. Показатели ИСНМ 1-й и 2-й группы резко возрастают к 8–14-му дню до 13,8 (9,8–18,3) и 16,4 (13,4–17,6) соответственно, $p=0,04$. Однако у пациентов 1-й группы значения индекса идут на спад – 8,9 (7,2–11,8) – на 15–21-й день, в то время как у пациентов 2-й группы увеличиваются – 17,5 (14,6–22,5), $p=0,00006$. На 22-й день заболевания картина меняется: показатели 1-й группы возрастают до 18,0 (15,6–22,7), а 2-й группы снижаются до 9,2 (5,9–10,5), $p=0,0008$. Высокие значения индекса у пациентов достигаются благодаря повышению количества нейтрофилов при нормальном количестве моноцитов. Нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты $>12 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $>8,5 \times 10^9/\text{л}$) определяется не как специфический симптом вирусной пневмонии, а как маркер присоединения бактериальной флоры.

Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) отражает взаимоотношение аффекторной и эффекторной цепей иммунологического процесса. Его снижение отмечено в 1-й и 2-й группах пациентов до 2,6 (1,3–3,6) и 1,8 (1,3–2,6) на 5–7-й день соответственно ($p=0,02$), т. е. у большинства пациентов на данном этапе течения

Таблица 5
Индекс активности воспаления
Table 5
Inflammatory activity index

ГЛИ	Группы пациентов	5–7-й день, Me (Q25–Q75)	8–14-й день, Me (Q25–Q75)	15–21-й день, Me (Q25–Q75)	Позже 22-го дня, Me (Q25–Q75)
ИЛГ	1-я группа	2,0 (0,7–3,6)	1,65 (0,85–2,95)	2,35 (0,9–3,75)	2,8 (1,5–3,9)
	2-я группа	1,6 (0,7–2,2)	0,7 (0,4–0,9)	0,8 (0,5–1,2)	0,6 (0,3–0,9)

воспалительного процесса преобладают механизмы неспецифической иммунной защиты, в частности фагоцитарный процесс, осуществляемый мононуклеарными фагоцитами. Уже на 2-й неделе заболевания ИСЛМ резко снизился у пациентов второй группы до 1,5 (1,2–2,3), в то время как в 1-й группе медиана на 8–14-й день составила 2,6 (1,8–4,0), $p=0,0009$. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о формирующемся нарушении иммунологической реактивности.

Мы рассчитали у пациентов ИЛГ для оценки выраженности инфекционной интоксикации (табл. 5).

ИЛГ позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию, а также характер эндогенной интоксикации и тяжесть тканевой деструкции. В обеих группах ИЛГ был ниже нормы. Начиная со 2-й недели исследования, значения 1-й группы превышали значения 2-й группы более чем в 2 раза, $p=0,000005$. Медиана ИЛГ в 1-й группе постепенно снижалась с 2,0 (0,7–3,6) на 5–7-й день до 1,65 (0,85–2,95) на 8–14-й день болезни и повышалась до 2,8 (1,5–3,9) на 22-й день. Увеличиваясь к концу заболевания, она подтверждает наличие у пациентов бактериального воспаления. У пациентов 2-й группы медиана ИЛГ постепенно снижалась с 1,6 (0,7–2,2) на 5–7-й день до 0,6 (0,3–0,9) на 22-й день, что говорит о тяжелой тканевой деструкции. Используя ИЛГ, можно прогнозировать степень тяжести заболевания, а также оценить резервные возможности организма.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый ГЛИ имеет самостоятельное значение, но дает полную диагностическую информацию при их комплексной оценке.

Индексы эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИО, ИСЛК) у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания повышались в конце первой – начале второй недели без снижения показателей к концу третьей недели.

Индексы неспецифической реактивности отражают возможности реагирования иммунной системы на инфекцию. НЛИ и ИСНМ не снижаются у пациентов с крайне тяжелым течением болезни на третьей неделе заболевания. Напротив, резкое снижение ИСЛМ в конце второй недели является прогностически неблагоприятным признаком.

ИЛГ в обеих группах был ниже нормы, но у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания значительное снижение показателя на 2–3-й неделе свидетельствует о тяжелой тканевой деструкции.

Использование гематологических индексов в качестве простых и доступных тестов может быть очень полезным в определении тактики ведения пациентов с повреждением легких, ассоциированным с инфекцией COVID-19, особенно



на амбулаторном этапе первичного врачебного звена. Динамика ГЛИ связана напрямую с тяжестью повреждения легкого и усугублением заболевания.

ГЛИ могут обеспечить важной прогностической информацией для определения тяжести течения COVID-19. По сравнению с другими предикторами заболеваниями, такими как С-реактивный белок, ферритин, Д-димеры, являются более дешевыми и быстрыми тестами, что позволяет использовать их не только в качестве скрининга пациентов, но и при динамическом наблюдении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Walkowiak M.P., Domaradzki J., Walkowiak D. Unmasking the COVID-19 pandemic prevention gains: excess mortality reversal in 2022. *Public Health*. 2023;223:193–201. doi: 10.1016/j.puhe.2023.08.004
2. Awale R.B., Singh A., Mishra P., et al. Routine hematology parameters in COVID-19: A predictor of disease severity and mortality. *J. Family Med. Prim. Care*. 2022;11(7): 3423–3429. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2453_21
3. Liao J., Fan S., Chen J., et al. Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 in adolescents and young adults. medRxiv. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20032136v1>. (accessed 5 September 2024).
4. Samprathi M. Biomarkers in COVID-19: An up-to-date review. *Front. Pediatr.* 2021;8:1–12. doi: 10.3389/fped.2020.607647
5. Sharif F., Khan S., Junaid A., et al. Early hematological indicators of severe COVID-19 disease in hospitalized patients: Data from a South Asian population. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:1237–1242. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13533>
6. Usul E., Şan İ., Bekgöz B., Şahin A. Role of Hematological Parameters in Covid-19 Patients in the Emergency Room. *Biomarkers in Medicine*, 2020;14(13):1207–1215. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0317>
7. Speranskij I.I., Samoilenko G.E., Lobacheva M.V. General blood test – are all its possibilities exhausted? Integral intoxication indices as criteria for assessing the severity of endogenous intoxication, its complications and the effectiveness of the treatment. *Acute and emergency conditions in the practice*. 2009;6(19). (In Russ.)
8. Abramovich M., Ploskireva A. Characteristics of hematological indices in acute respiratory diseases in children of different age groups. *Lvrach.ru*. 2015. Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436342>. (accessed 5 September 2024). (In Russ.)
9. Khan H., Khan S. Potential Diagnostic and Prognostic Values of Hematological Biomarkers in COVID-19. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis*. 2021;11(2):128–133. doi: 10.21608/AEJL.2021.52503.1120
10. Dadkhah M., Matin S., Safarzadeh E., et al. Hematological Parameters as Diagnostic Factors: Correlation with Severity of COVID-19. *Acta Biomed [Internet]*. 2022. Available at: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/12320> (accessed 5 September 2024).
11. Henry B., de Oliveira M., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
12. Kartal O., Kartal A.T. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl. Med. J.* 2017;118(9):513–516. doi: 10.4149/BLL_2017_099
13. Smolyakova R.M. Cellular reactivity tests and intoxication indices in the assessment of purulent-inflammatory complications in cancer patients. *Medical panorama*. 2004;5:11–14. (In Russ.)
14. Karabanov G.N. Using the leukocyte form of blood to assess the severity of intoxication. Moscow: Bulletin of Surgery; 1989. (In Russ.)
15. Pohoden'ko-Chudakova I.O., Kazakova Y.M. The use of integral leukocyte indices to assess the severity and predict the course of purulent-inflammatory processes in the maxillofacial area: an educational manual. Minsk: BGMU, 2008. (In Russ.)
16. Kal'f-Kalif Y.Y. About the leukocyte intoxication index and its practical significance. *Medical practice*. 1941;1:31–35. (In Russ.)
17. Ostrovsky V.K., Makarov S.V., Yangolenko D.V., et al. The some blood parameters and leukocytic index of intoxication in the evaluation of the severity and in the determination of their prognosis of inflammatory, purulent and pyodestructive diseases of the abdomen and of the lungs. *Ulyanovsk medicobiological journal*. 2011;1:73–78. (In Russ.)
18. Yabluchanskij N.I. Leukocyte shift index as a marker of body reactivity in acute inflammation. *Laboratory practice*. 1983;1:60–61. (In Russ.)



Мановицкая Н.В.¹, Богуш Л.С.²✉, Давидовская Е.И.², Мановицкая В.О.², Якубеня О.Н.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Роль некоторых генетических факторов в развитии саркоидоза (обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка материала – Мановицкая Н.В., Мановицкая О.В.; написание текста – Мановицкая Н.В., Богуш Л.С.; редактирование – Давидовская Е.И., Богуш Л.С.

Подана: 16.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

Саркоидоз – это сложное системное воспалительное заболевание, характеризующееся образованием неказеозных иммунных гранул в различных органах и тканях и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. Причины развития саркоидоза остаются неясными, но считается, что заболевание развивается при воздействии некоторых факторов внешней среды, которые могут вызывать патологический иммунный ответ у генетически предрасположенных лиц. Клиническая картина саркоидоза характеризуется вариабельностью, четкие прогностические критерии не разработаны, а лечение не всегда достаточно эффективно. В последние десятилетия исследования активно поддерживают концепцию о том, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе саркоидоза. Генетические маркеры могут быть вовлечены в фенотипические модификации саркоидоза и в некоторых случаях, наряду с экологическими факторами, определять характер клинической манифестации, течение и прогноз заболевания. На роль генетических факторов в развитии саркоидоза указывают расовые и этнические особенности течения заболевания, частота встречаемости семейного саркоидоза. В обзоре представлены современные данные о роли различных вариантов генов, оказывающих влияние на предрасположенность к саркоидозу и фенотипические особенности течения заболевания у представителей различных этнических групп. Материал содержит анализ литературных источников по результатам поиска в 2 электронных библиотеках – русскоязычной на сайте <https://elibrary.ru> и англоязычной на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> – за последние 10 лет.

Ключевые слова: саркоидоз, генетические маркеры, полиморфизм генов, гены HLA, течение саркоидоза



Manavitskaya N.¹, Bohush L.²✉, Davidovskaya E.², Manavitskaya V.², Yakubenia O.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

The Role of Certain Genetic Factors in the Development of Sarcoidosis (Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and processing of material – Manovitskaya N., Manovitskaya O.; text writing – Manovitskaya N., Bohush L.; editing – Davidovskaya E., Bohush L.

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

Sarcoidosis is a complex systemic inflammatory disease characterised by the formation of noncaseous immune granulomas in various organs and tissues and activation of T-cells at the site of granulomatous inflammation with the release of various chemokines and cytokines. The causes of sarcoidosis remain unclear, but it is believed that the disease develops when exposed to certain environmental factors that can induce a pathological immune response in genetically predisposed individuals. The clinical picture of sarcoidosis is characterised by variability, clear prognostic criteria have not been developed, and treatment is not always sufficiently effective. In recent decades, research has strongly supported the concept that genetic factors play an important role in the pathogenesis of sarcoidosis. Genetic markers may be involved in phenotypic modifications of sarcoidosis and in some cases, along with environmental factors, determine the character of clinical manifestation, course and prognosis of the disease. The role of genetic factors in the development of sarcoidosis is indicated by racial and ethnic features of the course of the disease and the frequency of familial sarcoidosis. The review presents current data on the role of various gene variants that influence susceptibility to sarcoidosis and phenotypic features of the course of the disease in representatives of different ethnic groups. The material contains analysis of literature sources based on the results of search in two electronic libraries – Russian-language at <https://elibrary.ru> and English-language at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> for the last 10 years.

Keywords: sarcoidosis, genetic markers, gene polymorphism, HLA genes, course of sarcoidosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – это сложное системное воспалительное заболевание, характеризующееся образованием неказеозных иммунных гранул в различных органах и тканях и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1]. При саркоидозе могут поражаться практически все органы, однако чаще всего преобладают внутригрудные (легочные) поражения. Полиорганное поражение не всегда отражает тяжесть заболевания.

Доминирование поражения одного органа (сердца) может быть фатальным в коротком промежутке времени, а полисистемность с поражением легких, умеренной спленомегалией, гиперкальциурией – сопровождаться относительно благоприятным прогнозом [2]. Саркоидоз является заболеванием с непредсказуемым течением, и в настоящее время не имеется четких прогностических критериев развития и исхода болезни. По данным многих авторов, в последние годы отмечается рост неблагоприятного течения саркоидоза (прогрессирующее, рецидивирующее) и резистентности к глюкокортикостероидной терапии. Несмотря на многолетний опыт использования глюкокортикостероидов для лечения саркоидоза, не существует режима их применения, неизменно приводящего к излечению и предотвращающего рецидивы заболевания. Некоторые наблюдения свидетельствуют, что раннее назначение системных глюкокортикостероидов приводит к ухудшению прогноза и учащению рецидивов при саркоидозе [2]. Анализ определенных фенотипов саркоидоза, связанных с клиническими результатами, подтверждает возможность прогнозирования течения заболевания и ответа на терапию на основе генотипа пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ научной литературы, посвященной генетическим факторам в развитии саркоидоза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников в 2 электронных библиотеках – русскоязычной на сайте <https://elibrary.ru> и англоязычной на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> – за последние 10 лет по ключевым словам: саркоидоз, генетические факторы, риск саркоидоза, фенотипы саркоидоза.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Причины развития саркоидоза остаются неясными, но считается, что заболевание развивается при воздействии некоторых факторов внешней среды, которые могут вызывать патологический иммунный ответ у генетически предрасположенных лиц [3]. А.А. Визель и соавт. в аналитическом обзоре (2024 г.) приводят выводы группы исследователей из Испании и США, что окружающая среда, пол и этническая принадлежность являются ключевыми этиопатогенетическими факторами, при этом восприимчивость к любому предполагаемому агенту и проявлению саркоидоза модулируется индивидуальным экспозомом и геномом [4]. Анализ 1462 случаев саркоидоза, выявленных в разных регионах России, показал влияние потенциально негативных внешних факторов на возникновение и течение саркоидоза только на уровне тенденции, а не статистически значимых связей [2].

Среди экзогенных факторов возникновения саркоидоза выделяют воздействие химических веществ или органической пыли. К вероятным триггерам развития саркоидоза многие исследователи также относят присутствие ряда бактерий – микобактерий туберкулеза с измененными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развития туберкулеза), пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*), боррелий, риккетсий [5].

В последние десятилетия внимание ученых все больше привлекает роль генетической предрасположенности к саркоидозу. На роль генетических факторов в развитии саркоидоза указывают расовые и этнические особенности течения заболевания (более тяжелое течение у афроамериканцев, чем у европейцев, более высокая частота кардиосаркоидоза у японцев). Многочисленные наблюдения семейных случаев заболевания также свидетельствуют в пользу генетической природы саркоидоза. Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6 до 16,1%), чаще всего среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев [6].

Среди локусов, связанных с восприимчивостью к саркоидозу, отмечены области короткого плеча 6-й хромосомы, где располагаются гены (более 200) главного комплекса гистосовместимости (англ. MHC) (см. таблицу). На основе структурных и функциональных различий эти гены подразделяют на 3 класса, 2 из которых, I класс и II класс, относятся к генам Human Leukocyte Antigens (HLA), которые кодируют поверхностные белки клеток, играющие определяющую роль в инициации иммунного ответа. В контексте саркоидоза HLA-гены особенно важны, так как были выявлены как защитные, так и повышающие риск аллели, а также варианты, связанные с течением заболевания и внелегочным поражением при саркоидозе и родственными фенотипами в различных популяциях [7]. В настоящее время обнаружено множество вариантов HLA, характерных для саркоидоза. Локусы HLA I класса (HLA-A, -B, -C) не часто упоминаются в литературе как ассоциированные с саркоидозом, как правило, в контексте либо неравновесного сцепления с HLA II класса, либо иммунного ответа на микобактериальную инфекцию [8]. Наиболее значимым считается носительство генотипов HLA II класса DRB1 и HLA-DQB1. За последние десятилетия проведено множество исследований, в которых показано большое количество разнообразных аллелей HLA, которые ассоциированы с более благоприятным течением саркоидоза и высокой вероятностью спонтанной ремиссии, в том числе с синдромом Лефгрена (HLA-B*08:01, HLA-C*07:01, HLA-DRB1*03:01, HLA-DQA1*05:01, HLA-DQB1*02:01 и др.) [9]. Так, у пациентов с вариантами HLA-DRB1*03:01 или HLA-DQA1*05:01 в 3 раза чаще развивалась ремиссия заболевания в течение первых 2 лет. Эти 2 варианта были достоверно связаны с ремиссией также при сравнении частоты носительства HLA-DRB1*03:01 и HLA-DQA1*05:01. В то же время, например, аллели HLA-DRB1*15

Некоторые гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма восприимчивости к саркоидозу
Same candidate genes of single nucleotide polymorphism of susceptibility to sarcoidosis

Гены, белки	Эффект
HLA I и II класса, интерлейкины (IL1A, IL12B, IL18) BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, IFN-γ, XAF1, SLC11A2 или TNF-α	Повышенная восприимчивость к саркоидозу
ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA и ZNF415	Повышенный риск развития саркоидоза
HLA (-DRB1, -DPB2, -DQB1, -DQA1), ZNF184, ADCY3 и LRR16A	Клинические проявления саркоидоза и синдром Лефгрена
CC10, MMP9, FCGR3A, Fas	Тяжесть саркоидоза
NOD2	Развитие саркоидоза в детском возрасте

и HLA-DQB1*06 связаны с более тяжелым течением болезни, высоким риском хронизации и развитием осложнений, таких как фиброз легких [7, 11]. Исследование ACCESS показало, что аллель HLA-DRB1*1101 связан с риском саркоидоза как у европейцев, так и у афроамериканцев. Интересно, что с тех пор было показано, что этот аллель значительно взаимодействует с воздействием инсектицидов на работе, повышая риск саркоидоза. В литературе имеются данные о 2 вариантах – HLA-DQB1*06:02 и HLA-DQB1*06:04 как факторах риска саркоидоза, и о 3 вариантах – HLA-DRB1*01:01, HLA-DQA1*03:01 и HLA-DQB1*03:02 как защитных факторах в европейской популяции [10].

Потребность в лечении можно рассматривать как еще один индикатор течения саркоидоза. Был проведен анализ связи лечения кортикостероидами с конкретным вариантом HLA I и II классов. Сравнивали пациентов, получавших лечение кортикостероидами, с теми, кто его не получал. Девять вариантов HLA в первую очередь были связаны с отсутствием необходимости лечения; 3 варианта (HLA-A*01:01, HLA-DRB1*03:01 и HLA-DQA1*05:01) остались ассоциированными после поправки на множественные сравнения, они встречались в 2 раза чаще у пациентов, не нуждавшихся в терапии глюкокортикостероидами. Напротив, 1 вариант был связан с необходимостью лечения: HLA-A*02:01 [10].

В исследовании Werner J. et al. было показано, что вариант HLA-DRB1*04 чаще встречался у пациентов с саркоидозом и гиперкальциемией. В группе пациентов с $s\text{-Ca}^{2+} > 1,4$ ммоль/л 20 из 30 были носителями аллеля HLA-DRB1*04 (67%, $p < 0,01$). У пациентов с гиперкальциемией чаще выявлялись почечная недостаточность и повышенный уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), чем в контрольной группе. Средняя продолжительность между диагнозом саркоидоза и выявлением гиперкальциемии составила 1,39 года [12].

Считается, что раннее выявление кардиосаркоидоза имеет решающее значение для снижения инвалидности и смертности. Диагностика кардиосаркоидоза является сложной задачей, особенно при изолированном поражении сердца. Было проведено исследование, в которое включены 87 пациентов с кардиосаркоидозом, выявленных в 2 университетских больницах Швеции. У 59% из обследованных пациентов первым проявлением саркоидоза было поражение сердца. У них отмечались более серьезные сердечные симптомы (атриовентрикулярная блокада II или III степени ($p < 0,001$), низкая фракция выброса левого желудочка ($p = 0,002$)), а также более низкий уровень АПФ ($p = 0,025$), чем у пациентов, у которых кардиосаркоидоз развился позже, уже на фоне выявленного ранее саркоидоза легких. Такие случаи приводят к трудностям в своевременной постановке диагноза. Исследователи не наблюдали существенных различий в частоте аллелей HLA-DRB1 между пациентами с кардиосаркоидозом по сравнению с саркоидозом в целом [13].

В литературном обзоре Hardin A. et al. (2022 г.) обобщили генетические исследования при нейросаркоидозе за последние годы. Отмечено, что нейросаркоидоз встречается примерно в 5–15% случаев и относится к проявлениям с высокой заболеваемостью и смертностью, однако очень немногие исследования были сосредоточены на нейросаркоидозе. Роль HLA как одного из наиболее часто встречающихся генетических факторов риска дает некоторое понимание как минимум важности адаптивного иммунитета при нейросаркоидозе. В отдельном исследовании голландских пациентов наличие HLA-DQB1*06:02 было связано с тяжелым заболеванием



легких и нейросаркоидозом, проявляющимся периферической невропатией мелких волокон. Этот же аллель был связан со спленоmegалией среди японских пациентов с саркоидозом, у которых дополнительно отмечалось тяжелое поражение легких, хроническое течение заболевания и более высокие уровни АПФ. Другой субфенотип саркоидоза с неврологическими поражениями, синдром Хеерфордта, который включает паралич черепных нервов в дополнение к увеиту и увеличению околушных слюнных желез, был связан с HLA-DRB1*04 у шведских пациентов [14].

Представляет интерес обзор, в котором был проведен анализ взаимосвязи между генотипами HLA и развитием саркоидоза и туберкулеза. Были изучены оригинальные и обзорные статьи, опубликованные в различных онлайн-базах данных с 1960 по 2019 г. Результаты поиска показали противоположное влияние генотипов HLA на предрасположенность к саркоидозу или туберкулезу. Показано, что генотипы HLA-DRB1*03/07/15 предрасполагают к развитию саркоидоза и обладают защитными свойствами против развития туберкулеза, тогда как генотип HLA-DRB1*04 оказывает противоположное влияние на развитие этих заболеваний [15].

Известно, что оценка развития и прогноза саркоидоза в различных группах населения требует определения селективных биомаркеров с учетом этнических особенностей. Так, Rasmussen A. et al. исследовали распределение поражения органов в группе из 385 афроамериканских и европейско-американских пациентов с саркоидозом. Исследователи обнаружили статистически значимые связи между характером поражения органов и специфическими аллелями HLA-DRB, некоторые из которых ранее уже были установлены. Полученные результаты показали, что на распределение поражения органов при саркоидозе влияют независимо расовые и генетические факторы [16]. Однако, по мнению Judson M.A., необходимо учитывать, что поражение органов при саркоидозе часто бывает незаметным, не вызывает никаких симптомов и может ускользнуть от клинического обнаружения, если не будут проведены сложные тесты. Также раса, в отличие от происхождения, не связана напрямую с генетикой. Наблюдаемые в этом анализе расовые различия могут быть связаны с социально-экономическими факторами и факторами здоровья общества, а не с генетикой. Афроамериканские пациенты с саркоидозом могут испытывать различные воздействия окружающей среды, иметь более низкий экономический статус и интенсивность медицинской помощи по сравнению с европейско-американскими пациентами с саркоидозом; именно эти факторы могут вызывать различия в симптоматическом вовлечении органов, а не генетические различия [17].

Еще одно исследование было сосредоточено на иммуногенетическом профилировании корейских пациентов с саркоидозом. Изучали связь вариации полиморфных генов HLA либо с самим заболеванием, либо с некоторыми аспектами его клинического течения. Исследователи сообщают о вариантах, связанных с риском саркоидоза, таких как HLA-C*03:04, HLA-DRB1*12:01, HLA-DRB1*14:54 и защитный вариант HLA-DPB1*04:01, ранее описанный в других популяциях. Кроме того, определили новые варианты HLA, связанные с риском саркоидоза (например, HLA-DQA1*05:08), а также новые защитные варианты HLA-DQB1*03:02 и HLA-DQA1*01:02 у корейцев. Также были выявлены новые ассоциации HLA-DPB1*02:01 и -DPB1*02:02 с лучшим прогнозом заболевания у корейских пациентов [18].

Интерес представляет исследование российских ученых, проведенное в период с 2018 по 2021 г. Всего было обследовано 96 пациентов с установленным диагнозом

саркоидоза с признаками поражения легких и (или) внутригрудных лимфатических узлов. Сравнивали результаты генетического исследования 2 подгрупп – с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. В ходе исследования были выявлены новые варианты аллелей HLA- I класса, связанные с неблагоприятным течением саркоидоза в изучаемой популяции, такие как HLA-A*24:02, HLA-C*05:01. Носительство же аллелей HLA-B*41:02, HLA-C*17:01, наоборот, было связано с благоприятным течением процесса. Также при наличии аллелей II класса – HLA-DRB1*12:01, HLA-DRB1*14:54, HLA-DQA1*01:04, HLA-DQB1*05:03, HLA-DPB1*105:01 чаще определялось рецидивирующее и прогрессирующее течение заболевания. В то же время у носителей аллелей HLA-DPB1*104:01, HLA-DRB4*01:01 течение заболевания чаще было благоприятным [19].

Ген BTNL2 является членом семейства рецепторов B7, который, вероятно, функционирует как костимулирующая молекула Т-клеток. Он находится в области главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС) хромосомы 6p. Среди этих локусов BTNL-2, который кодирует белок, ингибирующий активацию Т-клеток и продукцию цитокинов, при саркоидозе анализировался наиболее тщательно. Было проведено несколько исследований для оценки потенциальной взаимосвязи между полиморфизмом BTNL2 rs2076530 и восприимчивостью к саркоидозу. Однако результаты из разных отчетов различных географических регионов не согласуются. Для оценки связи полиморфизма BTNL2 и восприимчивости к саркоидозу был проведен метаанализ. В этот метаанализ были включены 10 исследований, охвативших в общей сложности 3303 случая и 2514 контрольных. Объединенные данные показали, что полиморфизм BTNL2 rs2076530 был связан с восприимчивостью к саркоидозу в аллельной модели (А против G, OR=1,59, 95% ДИ: 1,47–1,72), доминантной модели (AA+AG против GG, OR=2,10, 95% ДИ: 1,67–2,65) и рецессивной модели (AA против AG+GG, OR=1,93, 95% ДИ: 1,49–2,50). Этот метаанализ расширил предыдущие выводы о связи между полиморфизмом rs2076530 BTNL2 и саркоидозом, показав, что аллель А в BTNL2 rs2076530 был связан с повышенным риском предрасположенности к саркоидозу [20].

Многочисленные исследования выявили генетические ассоциации с развитием саркоидоза за пределами региона HLA. Иммуносвязанные функции характерны для молекул, принадлежащих к III классу главного комплекса гистосовместимости (МНС), поскольку в этом регионе расположены гены некоторых белков комплемента, цитокинов и белков теплового шока. Такие гены, как NOTCH4 (гомолог нейрогенного локуса notch 4), TAP2 (транспортер 2, член подсемейства В АТФ-связывающей каскады), TNF- α (фактор некроза опухоли α), LTA (лимфотоксин α), HSPA1L (белок теплового шока 70 кДа 1L), и несколько открытых рамок считывания предположительно связаны с иммунным процессом, участвующим в патогенезе саркоидоза [21]. Многие из вышеупомянутых генов играют роль в иммунном ответе. Однако большинство выявленных в этих исследованиях вариантов имеют небольшой размер эффекта, что объясняет небольшую долю риска заболевания, и специфичны для популяции. Более того, многие идентифицированные генетические варианты являются интронными или межгенными и требуют дальнейших функциональных исследований для выяснения их роли в заболевании.

Важным компонентом процессов нарушений в иммунной регуляции являются Т-лимфоциты, которые активируются в ответ на антиген и продуцируют цитокины,



такие как интерферон- γ и TNF- α , способствующие воспалению. Генетическая предрасположенность к саркоидозу может быть связана с вариациями в генах, контролирующих функцию Т-клеток. Увеличение количества Treg-клеток (регуляторных) связано с ослаблением воспалительных реакций при саркоидозе. Регуляторные Т-клетки характеризуются экспрессией гена FOXP3 (forkhead box P3). Данный ген является ключевым транскрипционным фактором, участвующим в регуляции, активации и дифференцировке Treg-клеток. Однако вопрос о связи полиморфизма этого гена с формированием и тяжестью саркоидоза остается открытым [22].

В исследовании Patterson KC et al. идентифицировали иммунологические параметры, которые отличаются у пациентов с саркоидозом по сравнению со здоровыми донорами. Пять из них обратно коррелировали с подавляющей функцией Treg при саркоидозе, а шесть (TNF- α , TNFR I и II, sCD25, Ki-67 и количество Treg) были особенно активированы или увеличены у пациентов с грудной лимфаденопатией. Функция подавления Treg была значительно ниже у пациентов с грудной лимфаденопатией и у пациентов с более тяжелым проявлением легочных и системных симптомов. Комбинация 5 маркеров воспаления, экспрессии Ki-67, функции Treg и диффузионной способности легких, оцененная в начале исследования, предсказала необходимость терапии при годичном наблюдении в 90% случаев [23].

Ген ACE (17q23) отвечает за синтез АПФ, являющегося одним из ключевых ферментов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Известно, что АПФ экспрессируется в клетках саркоидных гранул и что концентрации растворимого АПФ могут указывать на наличие активности саркоидоза, а также быть полезным инструментом для мониторинга течения заболевания. Российские ученые проводили изучение связи инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ с риском развития саркоидоза легких у этнически русских пациентов, проживающих в Республике Карелия. Изучено распределение аллелей и генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ (rs4646994) у пациентов с саркоидозом легких и лиц контрольной группы (здоровые доноры). По данным сравнительного анализа, статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера (rs4646994) гена АПФ между лицами контрольной группы и пациентами с саркоидозом легких не было установлено [24, с. 7].

Полиморфизм rs1049550 гена ANXA11 (кодирует белок группы кальций-зависимых фосфолипид-связывающих белков) ассоциирован исключительно с саркоидозом, что делает его ключевым геном, представляющим интерес для патогенеза саркоидоза. Однако саркоидоз является гетерогенным заболеванием, и для фенотипов заболевания были получены противоречивые данные по ANXA11. Было проведено ассоциативное исследование «случай – контроль», чтобы выяснить, ассоциируется ли ANXA11 с доброкачественным (синдром Лефгрена) или хроническим саркоидозом, а также метаанализ ранее сообщенных результатов. Обнаружили значительно более низкую частоту аллеля T rs1049550 у пациентов с саркоидозом, чем у здоровой контрольной группы (0,30 против 0,41 соответственно, отношение шансов (OR) 0,61, 95% ДИ 0,48–0,77, $p=3 \times 10^5$). Метаанализ, включающий ранее опубликованные европейские, афроамериканские и азиатские когорты, подтвердил связь rs1049550 ANXA11 с саркоидозом и привел к объединенному OR 0,70 (CI 0,66–0,75, $p=3,58 \times 10^{29}$). Был сделан вывод о протективном значении rs1049550 ANXA11 при саркоидозе [25].

Было проведено исследование с целью определить, связаны ли однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) фактора активации В-клеток (BAFF) и его рецептора (BAFF-R) с саркоидозом. В это исследование были включены 173 пациента с саркоидозом (42 с поражением сердца и 131 с легочным саркоидозом) греческого происхождения. Хотя вывод о том, что определенные SNP BAFF и BAFF-R оказывают влияние на сердечный саркоидоз, не может быть сделан на основании генотипического распределения, представленного в этой работе, сравнение частот гаплотипов выявило более высокую распространенность 3 гаплотипов BAFF (ATT, GTA, GTT) у пациентов с кардиосаркоидозом. Следовательно, BAFF может играть роль в генетической предрасположенности к развитию саркоидоза сердца. Это исследование предоставило также доказательства того, что BAFF и BAFF-R могут служить потенциальными биомаркерами саркоидоза, независимо от поражения сердца [26].

Метаанализ полногеномных ассоциативных исследований был проведен на европейцах и афроамериканцах, всего 10 103 человека из 3 популяционных когорт. Данное исследование изучало половые различия при саркоидозе, особенно при наличии синдрома Лефгрена (СЛ) и при отсутствии синдрома Лефгрена (не-СЛ). Выявили зависимые от пола генетические вариации в половых группах СЛ и не-СЛ. Генетические данные в группах СЛ-пола были явно локализованы в расширенном главном комплексе гистосовместимости (xMHC). У пациентов, не страдающих СЛ, генетические различия в половых группах были в основном локализованы в субрегионе MHC II класса и ANXA11. Генный анализ выявил различные паттерны экспрессии генов, специфичные для пола, в различных тканях и типах иммунных клеток. В группах СЛ-пола карта путей связана с механизмом презентации антигена с помощью IFN-гамма. В не-СЛ были идентифицированы карты путей, связанные с индуцируемым лектинами иммунным ответом путем комплемента у мужчин и связанные с созреванием и миграцией дендритных клеток при сенсibilизации кожи у женщин. Полученные результаты представили новые доказательства гендерной предубежденности, лежащей в основе генетической структуры саркоидоза. Биологический пол, вероятно, играет роль в механизмах заболевания саркоидозом [27].

Было проведено масштабное европейское исследование, которое включало в общей сложности 2163 пациента из 31 центра из 12 стран, у которых было проведено глубокое фенотипирование в 3 разных периода времени в течение 4 лет (группа «Генетико-фенотипические отношения при саркоидозе» (GenPhenReSa)) [28]. Европейские ученые исследовали потенциальные генетические ассоциации с типом начала саркоидоза, фенотипами поражения органов, поражением конкретных органов и симптомами в определенных региональных подгруппах. В соответствии с известной гетерогенностью ученые не наблюдали какой-либо ассоциации генотип – фенотип, которая была бы единообразно присутствующей во всей европейской когорте при анализе с помощью соответствующего метаанализа. Однако в разных географических подгруппах присутствовали разные уникальные ассоциации. Благодаря такому подходу были идентифицированы конкретные варианты SNP (однонуклеотидного полиморфизма ДНК), которые связаны с течением саркоидоза, поражением определенных органов, наличием отдельных симптомов.

Так, в сербской подгруппе была обнаружена самая сильная связь с острым началом rs1800629 (ген TNFA-308G/A), известного SNP-маркера риска саркоидоза, который расположен в области промотора TNF: А-аллель был значимо связан с острым

началом заболевания с ОШ 2,19 и демонстрировал наименьшее значение p в регрессионном анализе ($p=1,31 \times 10^9$). Аналогично ассоциации с острым началом наблюдались для вариантов HLA rs4143332 (OR=2,22) и rs9271366 (OR=1,69). Последний вариант расположен между HLA-DRB1 и HLA-DQA1 и связан с воспалительными заболеваниями кишечника, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой и другими, но о саркоидозе в более ранних исследованиях не сообщалось.

Определенные генетические варианты могут быть связаны с различными поражениями органов при саркоидозе. Исследователи определили новые фенотипы поражения органов: абдоминальный, главно-кардиально-кожный и ЦНС, скелетно-мышечный и кожный, легочно-лимфонодальный и внелегочный фенотипы. Также проанализировали, связаны ли эти фенотипы с генетическими вариантами, и, хотя ни один из них не достиг статистической значимости после корректировки на множественное тестирование, некоторые по-прежнему заслуживают внимания с большими размерами эффекта в отдельных подгруппах. Внелегочный фенотип был связан с rs2015086 вблизи CCL18 ($p=0,002$; OR=4,51), rs3800018 рядом с RAB23 ($p=0,002$; OR=6,51) и rs7756421 рядом с ZNF451 ($p=0,002$; OR=6,53) в северогерманской субкогорте. Абдоминальный фенотип был связан с rs5007259 при BTNL2 ($p=0,003$; OR=0,47) и rs454078 IL1RN ($p=0,006$; OR=2,05) в сербской подгруппе и с rs2233409 вблизи NFKBIA ($p=0,004$; ИЛИ=0,18) и rs2891 рядом с ITGAE/NCBP3 ($p=0,005$; OR=0,19) в подгруппе Центральной Германии. Фенотип глаз-кардио-кожи-ЦНС показал ассоциации с rs12793173 рядом с LOC102723568 ($p=0,006$; OR=0,68) и rs3775291 в гене TLR3, что привело к мультисистемным поражениям ($p=0,001$; OR=1,59) – сербская когорта.

Было установлено, что в сербской подгруппе минорные аллели 3 генетических вариантов связаны с повышенным риском нейросаркоидоза: rs3775291 рядом с TLR3 ($p=0,003$; OR=2,01), rs4921492 рядом с IL12B ($p=0,008$; OR=1,88), тогда как минорный аллель rs12793173 рядом с LOC102723568 ($p=0,006$; OR=0,53) является защитным. Следующие локусы риска наблюдались для глазного саркоидоза: rs2206593 вблизи PTGS2 ($p=0,0096$; OR=2,20) и 2 варианта вблизи IL18, однако с противоположной направленностью: rs1946518 ($p=0,006$; OR=1,61) и rs189667 ($p=0,004$; ИЛИ=0,59). В сербской когорте поражение кожи было связано с rs11730582 вблизи SPP1 ($p=0,004$; OR=1,59), вышеупомянутым вариантом TNF rs1800629 ($p=0,008$; OR=0,55) и rs4143332 на участке 6p21 ($p=0,005$; ИЛИ=0,45). Опять же пограничная значимость этих ассоциаций не позволяет сделать однозначные выводы без дальнейшего подтверждения в других когортах.

Исследователи идентифицировали новые генетические ассоциации лихорадки или субфебрильной температуры с rs3024505 вблизи IL10 ($p=0,005$; OR=33,65) у пациентов с саркоидозом из Северной Германии, rs2233409 вблизи NFKBIA ($p=0,005$; OR=1,58) у сербских пациентов и rs2071746 вблизи HMOX1 ($p=0,0096$; OR=0,24) у пациентов из Центральной Германии. Одышка у пациентов с саркоидозом была связана с rs1049550 вблизи ANXA11 ($p=0,006$; OR=1,36) и rs3024505 вблизи IL10 ($p=0,007$; OR=0,66) в сербской когорте, rs12035082 при 1 q24,3 ($p=0,0098$; OR=2,28) и rs4342 рядом с ACE ($p=0,008$; OR=0,43) в когорте Центральной Германии и rs7517847 рядом с IL23R ($p=0,003$; OR=3,32) и rs2279015 рядом с SLC11A1 ($p=0,0095$; OR=0,4) в северогерманской когорте. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что появление некоторых симптомов у пациентов с саркоидозом действительно может быть связано с определенными генетическими локусами, однако ни одна связь не достигла статистической значимости при поправке на множественные тесты [29].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные в последние десятилетия данные поддерживают концепцию о том, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе саркоидоза. Генетические маркеры могут быть вовлечены в фенотипические модификации саркоидоза и в некоторых случаях, наряду с экологическими факторами, определять характер течения и прогноз заболевания, а также вероятность внелегочного поражения. В будущем это может иметь практическое значение на этапе первичной постановки диагноза для определения тактики ведения пациента. Генетические факторы могут влиять на ответ на терапию саркоидоза. Важной задачей является дальнейшее изучение взаимосвязи между иммуногенетическими маркерами и необходимостью в терапии кортикостероидами и биологическими препаратами. Знание генетического профиля пациента в будущем может помочь врачам подобрать наиболее эффективное лечение, минимизировать риск побочных эффектов и улучшить прогноз заболевания. В перспективе возможно развитие персонализированных методов лечения саркоидоза на основе генетического тестирования. Исследование генетических аспектов саркоидоза в комплексе с воздействием экологических факторов у пациентов в отдельных популяциях может представлять научный интерес и в будущем иметь практическое значение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Landi C., Carleo A., Cillis G., et al. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. *Expert. Rev. Proteomics*. 2018;15(10):829–835. doi: 10.1080/14789450.2018.1528148
2. Vigel A.A., Avdeev S.N., Vigel I.Yu., et al. Sarcoidosis phenotyping: analysis of current approaches (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(3):84–94. doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94. (in Russian)
3. Besnard V., Calender A., Bouvry D., et al. G908R NOD2 variant in a family with sarcoidosis. *Respir. Res.* 2018;19(1):44. doi: 10.1186/s12931-018-0748-5
4. Ramos-Casals M., Kostov B., Brito-Zerón P., et al. Autoimmune Big Data Study Group. How the frequency and phenotype of sarcoidosis is driven by environmental determinants. *Lung*. 2019;197(4):427–436. doi: 10.1007/s00408-019-00243-2
5. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2016;16(1):165. doi: 10.1186/s12890-016-0332
6. Bahmer T., Watz H., Develaska M., et al. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2018; 95(1):18–26. doi: 10.1159/000481827
7. Liao SY, Fingerlin T, Maier L. Genetic predisposition to sarcoidosis. *J Autoimmun*. 2023 Oct 19:103122. Epub ahead of print. PMID: 37865580. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103122
8. Tarasidis A, Arce S. Immune response biomarkers as indicators of sarcoidosis presence, prognosis, and possible treatment: An Immunopathogenic perspective. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102462. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102462
9. Arango M, Perricone C, Kivity S, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *J. Immunol. Res.* 2017;65(1):82–98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7
10. Sikorova K, Osoegawa K, Kocourkova L, et al. Association between sarcoidosis and HLA polymorphisms in a Czech population from Central Europe: focus on a relationship with clinical outcome and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Apr 21;10:1094843. PMID: 37153085; PMCID: PMC10160604. doi: 10.3389/fmed.2023.1094843
11. Moller D.R., Rybicki B.A., Hamzeh N.Y., et al. Genetic, Immunologic, and Environmental Basis of Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14 (Suppl. 6):429–36. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-565OT
12. Werner J, Rivera N, Grunewald J, et al. HLA-DRB1 alleles associate with hypercalcemia in sarcoidosis. *Respir Med*. 2021 Oct;187:106537. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34325227. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106537
13. Eldhagen P, Bobbio E, Darlington P, et al. Phenotypic and HLA-DRB1 allele characterization of Swedish cardiac sarcoidosis patients. *Int J Cardiol*. 2022 Jul 15;359:108–112. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35395284. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.006
14. Hardin A, Dawkins B, Pezant N, et al. Genetics of neurosarcoidosis. *J Neuroimmunol*. 2022 Nov 15;372:577957. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36054933; PMCID: PMC10865996. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577957
15. Malkova A, Starshinova A, Zinchenko Y, et al. The opposite effect of human leukocyte antigen genotypes in sarcoidosis and tuberculosis: a narrative review of the literature. *ERJ Open Res*. 2020 Aug 11;6(3):00155–2020. PMID: 32802825; PMCID: PMC7418820. doi: 10.1183/23120541.00155-2020. (in Russian)
16. Rasmussen A, Dawkins BA, Li C, et al. Multiple Correspondence Analysis and HLA-Associations of Organ Involvement in a Large Cohort of African-American and European-American Patients with Sarcoidosis. *Lung*. 2023 Jun;201(3):297–302. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322162; PMCID: PMC10284928. doi: 10.1007/s00408-023-00626-6

17. Judson MA. The Relationship Between Sarcoidosis Organ Involvement, Environment, Race, and Genetics: There's a Signal, But Fine Tuning Is Needed. *Lung*. 2023 Jun;201(3):253–254. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322161. doi: 10.1007/s00408-023-00627-5
18. Sikorová K, Moon SJ, Yoon HY, et al. HLA class II variants defined by next generation sequencing are associated with sarcoidosis in Korean patients. *Sci Rep*. 2022 Jun 3;12(1):9302. PMID: 35661780; PMCID: PMC9166778. doi: 10.1038/s41598-022-13199-w
19. Balionis OI, Nikitin AG, Averyanov AV. Genetic predictors of sarcoidosis course in Russian cohort. *The Bulletin of contemporary clinical medicine*. 2022;15(4):18–25. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(4).18-25
20. Yihua Lin, Jia Wei, Lili Fan. BTNL2 Gene Polymorphism and Sarcoidosis Susceptibility. A Meta-Analysis. Cheng Published. April 7, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0122639
21. Fingerlin T.E., Hamzeh N., Maier L.A. Genetics of sarcoidosis. *J. Clin. Chest Med*. 2015;36:569–584. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.002
22. Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L., et al. Association of FOXP3 gene –3279 C>A polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):64–67. doi: 10.17116/terarkh2017891264-67. (in Russian)
23. Patterson KC, Miller WT, Hancock WW. FOXP3+ regulatory T cells are associated with the severity and prognosis of sarcoidosis. *Front. Immunol*. 2023;14:1301991. doi: 10.3389/fimmu.2023.1301991
24. Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L. Study of association of ACE gene I/D polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis (with the participation of the Republic of Karelia residents). *Pulmonology*. 2022;32(1):89–94. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-89-94. (in Russian)
25. Karakaya B, van der Vis JJ, Veltkamp M, et al. ANXA11 rs1049550 Associates with Löfgren's Syndrome and Chronic Sarcoidosis Patients. *Cells*. 2022 May 5;11(9):1557. PMID: 35563867; PMCID: PMC9101321. doi: 10.3390/cells11091557
26. Martinou M, Katifelis H, Gialafos E, et al. Association of BAFF and BAFF-R polymorphisms with sarcoidosis in a Greek patient cohort. *Arch Med Sci*. 2022 Oct 16;19(3):672–677. PMID: 37313206; PMCID: PMC10259409. doi: 10.5114/aoms/154019
27. Xiong Y, Kullberg S, Garman L, et al. Sex differences in the genetics of sarcoidosis across European and African ancestry populations. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 11;10:1132799. doi: 10.3389/fmed.2023.1132799. Erratum in: *Front Med (Lausanne)*. 2024 Feb 21;11:1382584. PMID: 37250650; PMCID: PMC10213734. doi: 10.3389/fmed.2024.1382584
28. Schupp J.C., Freitag-Wolf S., Bargagli E. et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur. Respir. J*. 2018;51(1):1700991. doi: 10.1183/13993003.00991-2017
29. Freitag-Wolf S, Schupp JC, Frye BC, et al. Genetic and geographic influence on phenotypic variation in European sarcoidosis patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 9;10:1218106. PMID: 37621457; PMCID: PMC10446882. doi: 10.3389/fmed.2023.1218106



Дюсьмикеева М.И.¹✉, Атаманова О.Г.²

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

² Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Роль морфологического исследования в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких: литературный обзор

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка материала, анализ литературных данных, написание текста, редактирование – Дюсьмикеева М.И.; сбор и обработка материала – Атаманова О.Г.

Подана: 18.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: trimige@inbox.ru

Резюме

Интерес к проблеме гранулематозных болезней легких в последние годы обусловлен ростом распространенности этих заболеваний и трудностью их диагностики. Диагностические ошибки у данных пациентов составляют 75–80%. До сих пор не существует универсального алгоритма диагностики подобных заболеваний. Совершенствование клинико-морфологической диагностики гранулематозных заболеваний легких остается актуальной проблемой и имеет большое практическое значение. В настоящее время среди гранулематозных болезней наиболее часто встречаются туберкулез и саркоидоз. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза, оставаясь одной из сложнейших проблем пульмонологии, находит существенную опору в результатах морфологического исследования. Однако патологоанатомическое заключение не может идти далее констатации факта, что при гистологическом исследовании обнаруживается гранулематозная реакция. Дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза требует мультидисциплинарного подхода. Решающее значение в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза имеют бактериоскопическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования.

Ключевые слова: гранулематозное воспаление, диагноз, туберкулез, саркоидоз



Dziusmikeyeva M.¹, Atamanava V.²

¹ Republican Research and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

² Centre for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

The Role of Morphological Examination in the Differential Diagnosis of Tuberculosis and Pulmonary Sarcoidosis: a Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article – Dziusmikeyeva M.; collecting and processing information – Atamanava V.

Submitted: 18.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: trimige@inbox.ru

Abstract

Interest in the problem of granulomatous lung diseases in recent years is due to the increasing prevalence of these diseases and the difficulty of diagnosing them. Diagnostic errors in these patients are 75–80%. There is still no universal algorithm for diagnosing such diseases. Improving the clinical and morphological diagnosis of granulomatous lung diseases remains an urgent problem and is of great practical importance. In recent years, the most common granulomatous diseases are tuberculosis and sarcoidosis. Differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis, remaining one of the most difficult problems of pulmonology, finds significant support in the results of morphological research. However, the pathological conclusion cannot go further than stating that histological examination reveals a granulomatous reaction. Differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis requires a multidisciplinary approach. Bacterioscopic, immunohistochemical and molecular genetic studies are of decisive importance in the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis.

Keywords: granulomatous inflammation, diagnosis, tuberculosis, sarcoidosis

Гранулематозные болезни легких – это группа заболеваний различной этиологии, которая включает широкий спектр патологии с переменными клиническими проявлениями, прогнозами и исходами [1–4].

Интерес к проблеме гранулематозных болезней легких в последние годы обусловлен ростом распространенности этих заболеваний и трудностью их дифференциальной диагностики. Основными признаками, определяющими клинико-морфологическую сущность гранулематозных заболеваний, являются: наличие гранул, нарушение иммунологического гомеостаза, склонность к хроническому течению и частым рецидивам, поражение сосудов в форме васкулитов [2, 5].

Несмотря на большое количество работ, посвященных диагностике гранулематозных процессов в легких, и разработанных алгоритмов, диагностические ошибки

у данных пациентов составляют 75–80%. До сих пор не существует универсального алгоритма диагностики подобных заболеваний.

Совершенствование клинко-морфологической диагностики гранулематозных заболеваний легких остается актуальной проблемой и имеет большое практическое значение. Возможности улучшения течения и прогноза при целом ряде гранулематозных болезней легких связаны с ранней диагностикой и использованием современных методов лечения.

Морфологическое исследование имеет наибольшее значение в прижизненной диагностике важнейшей патологии легких. Это относится в первую очередь к таким широко распространенным заболеваниям, как гранулематозные болезни. В настоящее время имеется возможность проводить их прижизненную диагностику с самых ранних сроков, используя биоптаты легких, лимфатических узлов и многих других пораженных органов [6]. Существует ряд более или менее характерных структурных изменений, с помощью которых можно с большой вероятностью определить нозологическую природу гранулематоза. Но это скорее исключение. Правило же состоит в том, что вполне аналогичные, на первый взгляд даже тождественные структурные изменения встречаются при многих гранулематозных болезнях, что ставит, казалось бы, непреодолимый барьер на пути их нозологической спецификации, поскольку такие структурные изменения суть родовые, а не видовые характеристические признаки [2].

Это справедливо в отношении не только хорошо известных гранулематозных заболеваний человека, но и сравнительной патологии в целом. В последние годы среди гранулематозных болезней наиболее часто встречаются туберкулез и саркоидоз [7–10]. При их дифференциальной диагностике морфологическое исследование уже как будто исчерпало свой потенциал и с методической, и с методологической точек зрения, не достигнув желаемой цели в повседневной патологоанатомической практике. Тем не менее при более пристальном рассмотрении оказывается, что такая в известной мере пессимистическая точка зрения не оправдывается. В самом деле, если иметь в виду методическую сторону дела, то, по некоторым данным [11, 12], привлечение богатейшего арсенала бактериоскопических методов позволяет в ряде случаев успешно дифференцировать туберкулез, саркоидоз и прочие гранулематозные болезни. При таком подходе поле дифференциальной диагностики становится гораздо меньше, так как выявленные в гранулемах некрозы, микобактерии и другие микроорганизмы сразу же исключают саркоидоз и всю прочую патологию, не принадлежащую к числу инфекционных заболеваний. Далеко не исчерпаны диагностические возможности морфологического исследования и в методологическом аспекте. Здесь следует сделать акцент на ужесточении требований к трактовке морфологических данных, прежде всего в том смысле, чтобы целиком и полностью исключить ту ситуацию, когда морфологическое описание туберкулеза или саркоидоза в данном биоптате входит фактически в противоречие с определением [13].

Б.М. Ариэль с соавт., перефразируя известного статистика Р. Фишера, пишет, что различия туберкулеза и саркоидоза сами по себе не являются проблемой. Проблема в том, что делать с этими различиями, или, иными словами, как построить оптимальный алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза, исходя из постулата, что туберкулез и саркоидоз не могут ни сочетаться друг с другом у одного и того же пациента в момент дифференциальной диагностики, ни переходить друг



в друга в динамике развития заболевания у того же человека. А это означает только то, что диагностическая проблема «туберкулез или саркоидоз» есть суждение типа истинной дизъюнкции и ложной конъюнкции. При исследовании в таком аспекте и привлечении дополнительных наблюдений с использованием иммуногистохимических методов выявления микобактерий в последние годы получены новые результаты, что способствовало увеличению чувствительности и специфичности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза [14].

Дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза принадлежит к числу труднейших проблем пульмонологии [7, 8]. Во всех сомнительных случаях решающая роль в ней традиционно отводится оценке микроскопической картины гранулематозного воспаления в биоптатах легких и лимфатических узлов средостения, полученных на завершающих этапах клинико-рентгенологического и лабораторного исследований. Такая оценка не всегда является категоричной, в этом случае дифференциальная диагностика затруднительна или даже заходит в тупик. Это неудивительно, поскольку эпителиоидно-клеточные гранулемы, похожие друг на друга, встречаются как при туберкулезе и саркоидозе, так и при многих других заболеваниях, за счет чего область дифференциальной диагностики собственно туберкулеза и саркоидоза существенно расширяется, а ее границы становятся довольно расплывчатыми [6]. Патологоанатом находится в более выгодном положении по сравнению с рентгенологом, который, как указывал Г.Р. Рубинштейн, ставит в соответствие гематогенному диссеминированному туберкулезу легких 25 форм с очаговой милиароподобной диссеминацией в обоих легких. Еще более внушительный список различных нозологических единиц – до 120, если не более, – приводит на выбор в аналогичной ситуации С.А. Рейнберг [9]. Предпринимались неоднократные попытки сделать дифференциальную диагностику туберкулеза и саркоидоза морфологическими методами как можно более простой, определенной и уверенной путем детализации микроскопической картины и выявления таких ее особенностей, которые отмечались бы исключительно при саркоидозе или туберкулезе, будучи их необходимыми и достаточными признаками. Так, определяли саркоидоз как собственно продуктивное воспаление, при котором отсутствуют признаки альтерации и прежде всего казеозного некроза, столь типичного для туберкулеза [8]. Кроме того, уделялось самое пристальное внимание некоторым курьезным морфологическим деталям, например астероидным тельцам, тельцам Шауманна, тельцам Hamazaki-Wesenberg и др. [15], или иммунологическим маркерам – относительному числу Т-лимфоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток в гранулемах [8]. Тем не менее некоторые авторы описывали некрозы и при саркоидозе, другие же обнаруживали астероидные тельца и тельца Шауманна отнюдь не при саркоидозе, а при туберкулезе. Не оправдались надежды и на специфичность дифференциальной диагностики с помощью тех или иных иммунологических тестов. Выход из этой патовой ситуации состоит, на наш взгляд, в ужесточении требований к оценке структурных особенностей биоптатов: необходимо строго придерживаться однозначной трактовки морфологических данных, имея в виду известное логическое правило *veritas demonstracionis tollit errorem nominis* (правильность описания предмета устраняет заблуждение относительно названия).

Дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза может оказаться успешной в 87,5% случаев уже на первом этапе микроскопического исследования,

когда в эпителиоидно-клеточных гранулемах обнаруживаются некрозы и/или кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). В 12,5% случаев на первом этапе такая определенность не может быть достигнута, что служит основанием для продолжения обследования.

При наличии характерной клинико-рентгенологической симптоматики диссеминированного поражения легких в лимфатических узлах средостения и легочной ткани во всех случаях обнаруживаются характерные эпителиоидно-клеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками (рис. 1). Это либо единичные очаги округлой или овальной формы диаметром 450–800 мкм с четкими контурами, располагающиеся на разном расстоянии друг от друга, либо конгломераты различной величины, в толще которых границы отдельных очагов не определяются или вырисовываются едва заметно. В легких очаги располагаются в легочной паренхиме среди воздушных альвеол с широким просветом, местами в виде конгломератов, напоминающих субмилиарные туберкулезные бугорки; в лимфатических узлах гранулемы занимают большую часть всей площади среза, соприкасаясь друг с другом и местами сливаясь в крупные конгломераты, между которыми определяются остатки лимфоидной ткани в виде островков, сохранившихся в паренхиме лимфатических лимфоузлов после формирования гранулем.

Очень часто, особенно при обильной диссеминации, конгломераты эпителиоидно-клеточных гранулем являются столь крупными, что определяются на поверхности среза биоптата и в окрашенных срезах даже невооруженным глазом в виде мелкого серого крапа.

В легких гранулемы, как правило, более рыхлые, чем в лимфатических узлах, их клетки ориентированы в различных направлениях без какой-либо закономерности.

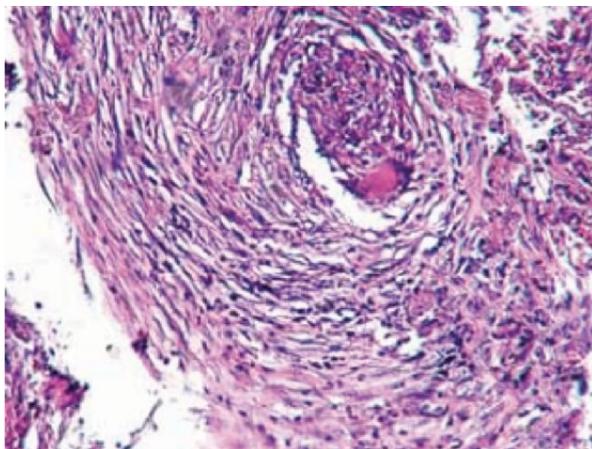


Рис. 1. Легкое при саркоидозе: несколько перибронхиально расположенных эпителиоидно-клеточных гранулем с клетками Пирогова – Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 140$ *
Fig. 1. The lung of a patient with sarcoidosis: several peribronchial epithelioid cell granulomas with Langhans' cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification 140*

*<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-309-315>

В лимфатических узлах с плотно упакованными гранулами определяется тенденция к более упорядоченному расположению эпителиоидных клеток, иногда в виде концентрических структур.

Эпителиоидные клетки отличаются в большей степени мономорфизмом и в лимфатических узлах, и в легких, располагаясь упорядоченно концентрическими слоями, к которым снаружи прилегают в виде венчика лимфоидные элементы. Часть эпителиоидных клеток имеет овальную или веретеновидную форму, ядра их более крупные, овальные и занимают две трети объема цитоплазмы. Другие эпителиоидные клетки неправильной полигональной формы с округлыми или почковидными ядрами и вакуолизированной цитоплазмой своими цитологическими особенностями напоминают макрофаги.

Гигантские многоядерные клетки, входящие в состав гранул, отличаются полиморфизмом. Они имеют различные размеры и число ядер, располагающихся большей частью в периферических отделах клеток, под цитоплазматической мембраной, как в клетках Пирогова – Лангханса или же в центре, так и в клетках типа «инородных тел». Количество гигантских клеток в гранулах может быть непостоянным. Некоторые гранулы могут почти целиком состоять из гигантских многоядерных клеток, среди которых единичные эпителиоидные клетки и лимфоциты едва заметны. В иных же случаях гигантских клеток исключительно мало, и размеры их сравнительно невелики. В цитоплазме некоторых гигантских клеток определяются астероидные тельца и тельца Шауманна.

В ряде наблюдений наличие эпителиоидно-клеточных гранул сочетается с фиброзными изменениями. Отмечаются как крупные очаги грубого фиброза с гиалинозом и обызвествлением, так и рубцующиеся гранулы, в которых эпителиоидные клетки и макрофаги перемежаются с фибробластами (рис. 2), а при окраске по Ван Гизону между ними располагаются коллагеновые волокна разной толщины. Наряду

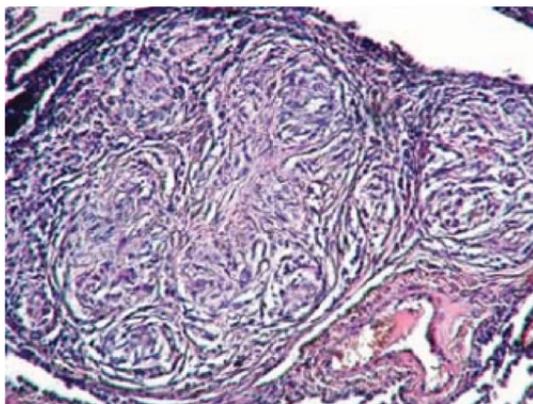


Рис. 2. Легкое при туберкулезе: рубцующаяся гранулема с клетками Пирогова – Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$ *

Fig. 2. The lung of a patient with tuberculosis: cicatrizing granuloma with Langhans' cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $140\times$ *

*<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-309-315>

с этим отмечается огрубение и фиброзирование (коллагенизация) ретикулярного каркаса лимфатического узла. Кроме того, в интерстициальной, периваскулярной и перибронхиальной соединительной ткани легких, а также в междольковых соединительнотканых перегородках встречаются лимфоидные и лимфоидно-макрофагальные скопления, напоминающие параспецифические изменения при туберкулезе, известные по работам А.И. Струкова [16].

Помимо эпителиоидно-клеточных гранулем и фиброза, в легких и лимфатических узлах обнаруживаются более или менее распространенные некротические очаги. Некротические фокусы относительно обширные и имеют характерный микроскопический вид либо творожистого, либо фибриноидного некроза, т. е. экстрацеллюлярного коагуляционного некроза [17] в виде эозинофильных нежно-зернистых, гомогенных или волокнистых масс, среди которых располагаются остатки ядерного детрита (отдельные хроматиновые глыбки и зерна). Чем больше срезов исследуется в каждом конкретном случае, тем чаще выявляются некротические изменения. Можно рассчитывать на то, что при исследовании 20–30 срезов некрозы, если они есть, будут выявлены почти наверняка или с вероятностью 85–97%.

Одним из важнейших моментов дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза является обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ). Показано, что их отсутствие в ряде случаев является мнимым. МБТ распределяются в гранулемах крайне неравномерно, поэтому, как и при поиске некрозов, не стоит ограничиваться исследованием случайных 1–2 срезов, необходимо проводить систематическое сканирование многих срезов. При исследовании 20–30 срезов вероятность выявления МБТ увеличивается до 0,75–1,00. Так, если при традиционном гистологическом исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и неокрашенных по Цилю – Нельсену, творожистый и фибриноидный некрозы в гранулемах не определяются, то при прочих равных условиях можно думать о саркоидозе. Вместе с тем после дополнительного исследования срезов, окрашенных по Цилю – Нельсену, или при использовании иммуногистохимического (ИГХ) метода могут быть выявлены МБТ (рис. 3).

При окраске по Цилю – Нельсену в гранулемах обнаруживаются, строго говоря, КУМ. Помимо МБТ, это могут быть и атипичные патогенные микобактерии, которые в последние годы все шире распространяются в окружающей среде [18]. ИГХ-исследование дает возможность отличить возбудителя туберкулеза от микобактерий других видов. Изменчивость – исконное свойство МБТ, известное еще И.И. Мечникову [19]. Наряду с типичными палочками микробиологи описали причудливо ветвящиеся образования, зернистые палочки, разрозненные осколки, зерна и т. п. Этот полиморфизм – нормальное явление, а отнюдь не дегенеративные изменения микробов. В патологоанатомических исследованиях изменчивость МБТ освещается слишком скупо, и ей не придается должного значения. Это принижает роль бактериоскопии в диагностике, в том числе в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза, когда, например, присутствие в гистологических препаратах зернистых форм игнорируется или же рассматривается как феномен заднего плана, для диагностики несущественный. А между тем нет ни малейших оснований усомниться в том, что одно из своих главных свойств – изменчивость – МБТ сохраняют и в организме пациента, оставаясь жизнеспособными даже в неблагоприятном микроокружении, например в условиях агрессивной химиотерапии. Отсюда следует, что наличие в срезах КУМ

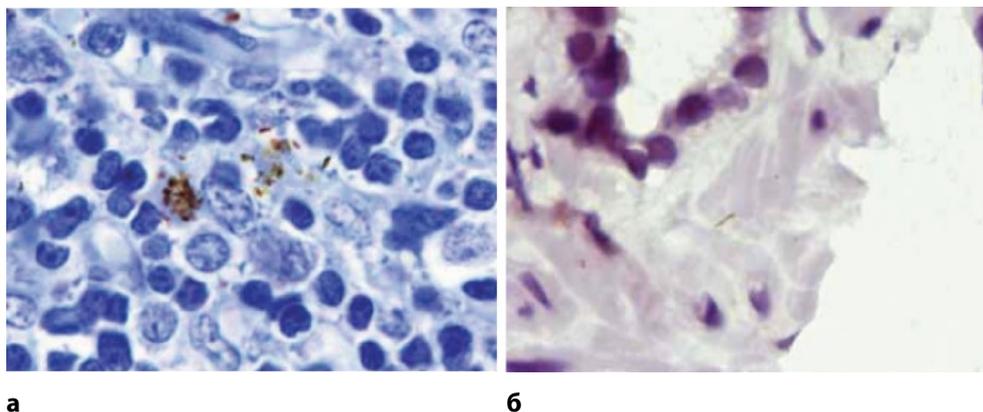


Рис. 3. Антиген МБТ в макрофагах (а) и внеклеточно (б) (препарат Р.А. Насырова); $\times 420^*$
Fig. 3. *M. tuberculosis* antigen in macrophages (a) and outside (b) cells. Magnification 420^*

* <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-309-315>

любой неправильной формы, а не только характерных палочковидных, имеет решающее значение в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза.

При окраске по Цилю – Нельсену могут обнаруживаться нетипичные туберкулезные микобактерии в виде тонких удлинённых палочек, располагающихся парами в виде буквы V, которые имеются обычно в мазках казеозных масс, а также весьма своеобразные микробы с характерными фенотипическими особенностями. Это короткие утолщённые коккобациллы или кокковидные формы, лежащие внеклеточно или же в цитоплазме эпителиоидных клеток, макрофагов, эндотелиальных и эпителиальных клеток бронхиол и гигантских многоядерных клеток Пирогова – Лангханса. Они опалесцируют при выведении препарата из фокуса объектива. Довольно характерны их размеры и тинкториальные свойства. Они видны лишь при максимально возможном увеличении микроскопа и либо имеют нежно-розовую или бледно-розовую окраску, либо окрашиваются в синий цвет и представляют своеобразные цианофильные формы, утратившие кислотоустойчивость. Иногда может отмечаться наличие таких зернистых форм в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, а в некоторых случаях – и по Романовскому – Гимзе (некислотоустойчивые зерна и палочки красного цвета). Генетическую природу своеобразных мелкозернистых форм КУМ и утративших кислотоустойчивость возбудителей можно уточнить при ИГХ-исследовании. В цитоплазме макрофагов, лимфоцитов, клеток Пирогова – Лангханса, эпителиальных клеток бронхов и нейтрофильных лейкоцитов, а также внеклеточно при ИГХ-исследовании выявляются коричневатые палочки, коккобациллы и зернистые формы. Как и в препаратах, окрашенных по Цилю – Нельсену, при ИГХ-исследовании обнаруживаются одиночно лежащие МБТ или их небольшие группы.

Все вышеизложенное позволяет отметить ряд общих соображений в отношении дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза по результатам морфологического исследования. Они касаются в первую очередь бактериоскопии, роль которой в дифференциальной диагностике особенно велика. В связи с этим окраска

по Цилю – Нельсену должна стать неперенным атрибутом микроскопического исследования. Принимая во внимание фенотипическую изменчивость КУМ, необходимо одновременно проводить контрольное исследование с использованием материала, в котором заведомо имеются микобактерии. Нельзя не подчеркнуть, что поиск КУМ в препаратах должен быть кропотливым, целенаправленным, а не случайным при максимальном увеличении микроскопа (не менее $\times 1000$). Иначе и быть не может, поскольку распределение КУМ в тканях крайне неравномерно и на «пустых» полях зрения порой приходится всего лишь 1–2 фокуса, где находятся КУМ. Именно при наличии КУМ с характерным фенотипом, будь то палочки и/или зернистые формы, альтернатива «туберкулез или саркоидоз» решается однозначно в пользу туберкулеза. Необычность форм КУМ не должна вызывать сомнений. Хорошо известна широкая изменчивость МБТ, издавна обращавшая на себя внимание. В зависимости от условий культивирования, времени, состава питательной среды и многих других (например, лечебных) факторов возбудители туберкулеза более или менее радикально изменяют свой фенотип и демонстрируют богатейшее разнообразие морфологических форм [20]. В еще большей степени это относится к КУМ, наблюдаемым при бактериоскопии у пациентов с туберкулезом. Трудно представить, чтобы в условиях крайне неблагоприятного микроокружения в организме пациента, особенно в ходе агрессивной химиотерапии, КУМ сохраняли бы свою нативную форму, какую они имеют при росте на искусственной питательной среде в оптимальных условиях культивирования. Как известно, при окраске по Цилю – Нельсену обнаруживается лишь свойство кислотоустойчивости, которым обладают не только МБТ, но и целый ряд других возбудителей, в частности возбудители микобактериоза, широко распространенные в окружающей среде [21]. При этой патологии в легких, лимфатических узлах и многих внутренних органах образуются такие же эпителиоидно-клеточные гранулемы, как и при туберкулезе или саркоидозе. ИГХ-исследование позволило уточнить, что на нашем материале кислотоустойчивые зерна и палочки относятся именно к виду *M. tuberculosis*, а не к микобактериям других видов. Это еще один аргумент в пользу того, что внедрение в практику ИГХ-методов знаменует определенный прогресс в диагностике не только онкопатологии, но и патологии инфекционной. Он состоит в том, что видовая принадлежность возбудителей, выявляемых в тканях с помощью специфических антител, вызывает меньше вопросов, чем при их окраске традиционными способами. Это обусловлено тем, что чувствительность и специфичность ИГХ-методов выше, чем традиционных бактериоскопических, хотя и не уступает в этом отношении микробиологическим и молекулярно-генетическим методам (ПЦР, фаготипированию, иммунофлюоресценции и др.), которым в идентификации микроорганизмов принадлежит, очевидно, последнее слово [22, 23].

Столь же значимо в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза наряду с бактериоскопией и наличие некротических изменений в гранулемах: оно также исключает саркоидоз в соответствии с вышеперечисленными критериями диагностики. Некоторые авторы допускают, что выявление фибриноидного некроза как особенного, кардинально отличного от казеозного, не исключает саркоидоза. В центральных зонах гранулем и по периферии могут встречаться зернистые эозинофильные массы, напоминающие фибриноидный некроз. В гранулеме происходит фибриноидное набухание соединительнотканых структур с их некробиозом без выпадения фибрина и без терминальной казеификации.



Клинико-морфологическое разнообразие туберкулеза и саркоидоза, с одной стороны, и их значительное сходство – с другой, столь велики, что при их размежевании требуется уточнить, какие именно формы диссеминированного процесса в легких, обнаруженного при рентгенологическом исследовании, подразумеваются при дифференциальной диагностике и на какой стадии заболевания они наблюдаются. Это выясняется сравнительно просто, если учесть, что и при туберкулезе, и при саркоидозе в патологический процесс, помимо легких, вовлечены и лимфатические узлы средостения. Различия заключаются в последовательности их вовлечения в патологический процесс. При туберкулезе наиболее ранние изменения обнаруживаются в легких, а лимфатические узлы вовлекаются позже, по мере лимфогематогенной диссеминации, причем изменения в них могут длительно сохраняться даже в тех случаях, когда в легких они исчезают. В то же время при саркоидозе отмечается первичное поражение лимфатических узлов, после чего процесс переходит на легкие, надолго задерживаясь в них. С этой точки зрения наличие легочной диссеминации свидетельствует о далеко зашедшем заболевании. Такие представления о патогенезе саркоидоза отражены и в его классификации, согласно которой различают I стадию заболевания, когда эпителиоидно-клеточные гранулемы не выходят за пределы лимфатических узлов, II, III и IV стадии, при которых наблюдаются соответственно двусторонняя лимфаденопатия средостения, легочная инфильтрация без двусторонней лимфаденопатии средостения или легочный фиброз [8].

На основании простого микроскопического исследования трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза кажутся порой непреодолимыми. В сомнительных случаях при наличии эпителиоидно-клеточных гранул без некрозов, но с выявлением КУМ в сочетании с параспецифическими изменениями в виде васкулитов и фибриноидных некрозов в легких и лимфатических узлах средостения (или же только в этих лимфатических узлах) речь идет о первичном прогрессирующем туберкулезе легких. В тех случаях, когда обнаруживается исключительно легочная диссеминация, наиболее вероятным является хронический милиарный туберкулез легких. Фтизиатрам хорошо известны такие случаи, проблемные в клинко-рентгенологическом плане; по данным М.Р. Борока и других авторов, пациенты наблюдаются на протяжении многих лет без сколько-нибудь определенного диагноза [2].

В легких имеются обычно и параспецифические изменения в виде лимфоидных и макрофагальных скоплений в интерстициальной, периваскулярной и перибронхиальной тканях, а также в междольковых соединительнотканых перегородках.

Как видно из всего вышеизложенного, решающую роль биопсии с использованием иммерсионной бактериоскопии на основе надежных красителей, а также ИГХ-методов в такой ситуации трудно переоценить.

Таким образом, клинические, рентгеноморфологические и гистологические особенности гранулематозных изменений при диссеминированном процессе в легких сами по себе и в совокупности недостаточны для дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза, оставаясь одной из сложнейших проблем пульмонологии, находит существенную опору в результатах морфологического исследования. И при туберкулезе, и при саркоидозе речь идет о своеобразном продуктивном воспалении, лишенном каких-либо специфических черт, которые позволили бы успешно провести дифференциальную диагностику. Патологоанатомическое заключение не может идти далее

констатации факта, что при гистологическом исследовании легких, лимфатических узлов, глаз, кожи или какого-либо иного органа пациента обнаруживается характерная гранулематозная реакция. Все сомнения в вопросах дифференциальной диагностики саркоидоза, как и в любом другом диагностически сложном случае, решаются отнюдь не морфологическим исследованием особенностей саркоидной гранулемы, пусть даже с использованием электронной микроскопии и иммуногистохимии, а комплексным клинико-морфологическим сопоставлением, когда устанавливается системный характер поражения с эпителиоидно-клеточной гранулематозной реакцией по крайней мере в двух органах, в данном случае в легких и лимфатических узлах средостения. Иными словами, дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза требует тесной взаимосвязи морфолога с клиницистами, рентгенологами и другими участниками диагностического процесса на каждом его этапе. Решающее значение в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза имеет иммерсионное бактериоскопическое исследование на основе надежных красителей и иммуногистохимических маркеров, а также молекулярно-генетическое исследование. При выявлении кислотоустойчивых микобактерий (с неизменным учетом их крайней фенотипической изменчивости в настоящее время) диагноз саркоидоза исключается [24].

■ ВЫВОДЫ

1. Гистологические особенности гранулематозных изменений при диссеминированном процессе в легких сами по себе и в совокупности с клиническими и рентгенологическими данными недостаточны для дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза. Как писал российский и советский врач-терапевт, основатель и ответственный редактор журнала «Клиническая медицина» Д.Д. Плетнев [25], «...больной человек не представляет собой скрытый внутри него патологоанатомический препарат, выявляющийся теми или другими объективными и субъективными признаками: больным является весь человек». Поэтому патологоанатомическое исследование должно стать частью комплексного клинико-морфологического анализа с учетом всей полноты клинической симптоматики и гистологической картины. Решающее значение имеют данные бактериоскопического исследования с использованием молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов.
2. Отсутствие некроза (не только казеозного, но и фибриноидного) и кислотоустойчивых микобактерий в гранулемах играет решающую роль в морфологическом исследовании, давая основание для диагностики саркоидоза.
3. Наличие продуктивных изменений в виде эпителиоидно-клеточных гранул без некроза при выявлении КУМ (не только палочковидных микробных тел, но и кокковидных, мелкозернистых и других форм) делает диагноз саркоидоза маловероятным и дает основание склониться в сторону туберкулеза.
4. Кислотоустойчивостью, выявляемой при окраске по Цилю – Нельсену, обладают как возбудители туберкулеза, так и нетуберкулезные микобактерии, которые в последние годы все шире распространяются в окружающей среде. Иммуногистохимическое исследование позволяет уточнить таксономическую принадлежность микобактерий.

5. Дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза является аргументированной лишь при исследовании серии срезов, а не одного наугад выбранного препарата.
6. Целью дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза является не только их точное разграничение, но и уточнение формы (стадии) заболевания, проявлением которого служит легочная диссеминация, в соответствии с современной классификацией этих нозологических форм.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Strukov A.I., Solov'eva I.P. (1986) *Morphology of tuberculosis in modern conditions*. Moscow: Meditsina. (In Russian)
2. Strukov A.I., Kaufman O.Ya. (1989) *Granulomatous inflammation and granulomatous diseases*. M.: Meditsina. (In Russian)
3. Khmel'nitskii O.K. (2005) *Pathomorphology of human mycoses*. SPb: dom SPbMAPO. (In Russian)
4. Ohshimo S., Guzman J., Costabel U., et al. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *European Respiratory Review*. 2017;26(145):170012. doi: 10.1183/16000617.0012-2017
5. Bode S.F.N., Rohr J., Müller J.Q., et al. Pulmonary granulomatosis of genetic origin. *European Respiratory Review*. 2021;30:200152. doi:10.1183/16000617.0152-2020
6. Dvorakovskaya I.V., Akopov A.L., Ariel' B.M., et al. (2011) *Biopsy in Pulmonology. A Pathologist's Library*. Saint-Petersburg. (in Russian)
7. Borisov S.E., Solov'eva I.P., Evfim'evskiy V.P., et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. A Practical Handbook for Phthisiatrics and Pneumologists. *Tuberculosis problems*. 2003;6:51–64. (in Russian)
8. Visel A.A., et al. (2004) *Sarcoidosis: from theory to practice*. Kazan': FEN. (in Russian)
9. Dvorakovskaya I.V., Ariel' B.M. (2005) *Diagnosis of Sarcoidosis. A Practical Handbook. A Pathologist's Library*. Saint-Petersburg: VVN. (in Russian)
10. Makarova O.V. Sarcoidosis. In: Pal'tsev M.A., Kakturskiy L.V., Zayrat'yants O.V., et al. (2011) *Pathological Anatomy: A National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media. Pp. 149–154. (in Russian)
11. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Yu., Nasyrov R.A., et al. Morphological examination in differentiation of tuberculosis and sarcoidosis. *Archive of pathologies*. 2014;1:27–31. (in Russian)
12. Ellinidi V.N., Ariel' B.M., Samusenko I.A., et al. Immunohistochemical method for diagnosis of tuberculosis. *Archive of pathologies*. 2007;5:36–38. (in Russian)
13. Ariel' B.M. About unimproved opportunities of theoretical analysis in morphology. In: Bekhtereva N.P., ed. (1975) *Methodological aspects of theoretical medicine*. Leningrad: Meditsina. Pp. 154–167. (in Russian)
14. Ariel' B.M., Dvorakovskaya I.V., Zil'ber E.K., et al. About unimproved opportunities of differentiation of sarcoidosis and tuberculosis. *Pulmonology*. 2016;26(3):309–315. (in Russian)
15. Tomashefski J.F., et al. (2008) *Dail and Hammar's pulmonary pathology*. 3rd ed. New York: Springer. V. 1–2. https://primo.qatar-weill.cornell.edu/permalink/974WCMCIQ_INST/1uk5n69/alma991000153489706691
16. Strukov A.I. Variants of pulmonary tuberculosis from a pathologist's point of view. *A Pathologist's Library. Scientific and Practical Journal named after N.N. Anichkov*. 2014;151–152. (in Russian)
17. Pozharitskiy I.F. (1923) *Fundamentals of pathological anatomy*. Iss. 1. M.; Petrograd: State Publishing House. (in Russian)
18. Mayskaya M.Yu., Otten T.F., Ariel B.M., et al. Morphological manifestations of the atypical mycobacteriosis caused by nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2014;44(2):131–133. (in Russian)
19. Mechnikov I.I. (1951) *Lectures on Comparative Pathology of Inflammation*. Moscow: AN SSSR. (in Russian)
20. Kosmodamiansky V.N. (1950) *Bacteriology and pathogenesis of tuberculosis*. L.: Medgiz. (in Russian)
21. Otten T.F., Vasiliev A.V. (2005) *Mycobacteriosis*. St. Petersburg: Medical Press. (in Russian)
22. Gupta D. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007;30:508–16. doi: 10.1183/09031936.00002607
23. Palomino J.C., Leão S.C., Ritacco V., et al. (2007) Tuberculosis. (2007) From Basic Science to Patient Care. <http://lib.itg.be/pdf/books/2007/2007tbsp0687.pdf>
24. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Yu., Nasyrov R.A., et al. The morphological examination in the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis. *Archive of pathologies*. 2014;1:27–31. (in Russian)
25. Pletnev D.D. A problem of visceral neurosis. *Clinical medicine*. 1931;9(7,8):337–344. (in Russian)



Ниткин Д.М.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Неосложненная инфекция мочевыводящих путей: обзор рекомендаций Европейской ассоциации урологов – 2024

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

В статье приведены данные обзора рекомендаций Европейской ассоциации урологов – 2024, а также национальных клинических протоколов лечения и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, клинические протоколы, EAU Guidelines, рецидивирующий цистит, профилактика

Nitkin D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Uncomplicated Urinary Tract Infection: a Review of the 2024 EAU Guidelines

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

The article presents data from a review of the 2024 European Association of Urologists Guidelines, as well as national clinical protocols for the treatment and prevention of uncomplicated urinary tract infections.

Keywords: urinary tract infections, clinical protocols, EAU Guidelines, recurrent cystitis, prevention

В настоящее время под неосложненными инфекциями мочевых путей понимают острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста без выявленных анатомических



и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний. Острый неосложненный цистит при этом является наиболее распространенной проблемой. Почти у половины женщин в течение жизни развивается не менее одного эпизода цистита. К 24 годам примерно 1/3 женщин хотя бы один раз заболели острым циститом. Факторы риска включают половой акт, нового полового партнера, использование спермицидов, анамнез инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) у матери и эпизод ИМВП в детском возрасте. Наиболее частым возбудителем неосложненных ИМВП является кишечная палочка (*E. coli*).

Диагноз острого неосложненного цистита может быть установлен с высокой вероятностью на основании ирритативных симптомов (дизурия, частые позывы и urgency) и отсутствия отделяемого из влагалища или раздражения. У женщин пожилого возраста симптомы со стороны органов мочеполовой системы не всегда связаны с циститом. Для диагностики острого неосложненного цистита можно использовать общий анализ мочи (тест-полоски). Посев мочи рекомендуется выполнять в следующих случаях: при подозрении на острый пиелонефрит, отсутствии положительной динамики или рецидиве симптомов в течение четырех недель, а также после завершения лечения. Посев мочи рекомендован у женщин с атипичными симптомами и беременных женщин.

Традиционным методом лечения цистита является антибактериальная терапия, которая клинически намного эффективнее по сравнению с плацебо. При выборе антибактериальной терапии следует руководствоваться следующими принципами:

- спектр и чувствительность уропатогенов, вызывающих ИМВП;
- эффективность в клинических исследованиях при специальных показаниях;
- переносимость и побочные эффекты;
- нежелательные экологические эффекты;
- стоимость;
- доступность.

В соответствии с этими принципами и особенностями региональной чувствительности во многих странах терапией первой линии являются фосфомицин триметамол (однократно в дозе 3 г), пивмециллин (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 3–5 дней) и макрокристаллы/моногидрат нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день в течение 5 дней).

Аминопенициллины больше не применяются для эмпирической терапии по причине резистентности кишечной палочки по всему миру. Аминопенициллины в комбинации с ингибитором бета-лактамазы, например ампициллин/сульбактам или амоксициллин / клавулановая кислота и пероральные цефалоспорины, не рекомендуются для эмпирической терапии из-за перекрестного экологического влияния, но их можно применять в отдельных случаях.

Хотя польза от применения антибиотиков для пациентов не вызывает сомнений, их избыточное и неправильное назначение вносит вклад в растущую проблему резистентности уропатогенов, которая представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения. В отделениях неотложной помощи 20–50% антибиотиков назначены без необходимости или неправильно.

По этой причине по всему миру разрабатываются программы рационального использования антибактериальных препаратов в здравоохранении. Цели программы рационального использования антибактериальных препаратов включают оптимизацию

результатов профилактики и лечения инфекции с обеспечением экономической эффективности, наряду с уменьшением последствий применения антибактериальных препаратов, включая нозокомиальные инфекции, например *Clostridium difficile*, токсичность, селекцию вирулентных патогенов и появление резистентных штаммов.

В связи с этим растет интерес к возможным эффективным неантимикробным методам лечения острого неосложненного цистита. При симптомах легкой/умеренной степени в отдельных случаях в качестве альтернативы противомикробному лечению может быть рассмотрена симптоматическая терапия (например, ибупрофен), а также фитотерапия [2, 7]. Так, Руководство по урологическим инфекциям Европейской ассоциации урологов (EAU) – 2024, а также Руководство Немецкого общества урологов (DGU) по ведению ИМП – 2024, основываясь на проведенном метаанализе, включившем рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) высокой степени доказательности [9], предлагают в качестве альтернативных средств ибупрофен (67%, 65%, 53% эффективности), диклофенак (37%), *Uva Ursi* (64%) и BNO 1045 (84%).

Особенно актуальной для применения неантибактериальных методов лечения является категория рецидивирующих неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Под рецидивирующими ИМВП понимают рецидив клинической манифестации мочевого инфекции с частотой не менее трех эпизодов в год или двух эпизодов в течение шести последних месяцев. Хотя рецидивирующие ИМВП включают поражение нижних мочевыводящих путей (цистит) и верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит), повторное развитие пиелонефрита требует исключения осложненной ИМВП. Рецидивирующие ИМВП отрицательно влияют на качество жизни, нарушая социальные отношения и сексуальную функцию, самооценку и работоспособность. По данным литературы, от 10% до 20% женщин страдают рецидивирующим течением инфекции нижних мочевых путей. При неадекватном лечении острого цистита почти у половины пациенток может наступить рецидив инфекции нижних мочевых путей в течение года [1, 2, 4].

Выделяют множество факторов, с которыми пациенты связывают возникновение обострений ИМВП. Наиболее часто причиной рецидивирования становится переохлаждение организма, что является скорее триггерным фактором. Молодые, сексуально активные женщины зачастую связывают обострения ИМВП с половыми контактами. В целом факторы, предрасполагающие к рецидивированию, можно разделить на поведенческие, урогенитальные и биологические. Так, причинами рецидивов ИМВП могут быть аномалии положения наружного отверстия уретры, инфекции, передающиеся половым путем, различные гинекологические заболевания, нарушения биоценоза влагалища, несоблюдение правил личной гигиены, всевозможные нарушения уродинамики. Разумеется, при установлении указанных причин их устранение будет являться залогом успешного лечения пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Однако далеко не всегда в случаях стойкого рецидивирования инфекции нижних мочевых путей присутствуют явные причины. Для того чтобы разобраться в этой проблеме, необходимо обратить внимание на этиологию заболевания. Европейская ассоциация урологов выделяет целый ряд факторов риска рецидивирования клинической манифестации инфекции мочевых путей для молодых и пожилых (постменопаузальных) женщин (см. таблицу) [5].

Главную роль в развитии инфекции нижних мочевых путей играют микробы семейства энтеробактерий, преимущественно штаммы кишечной палочки. При этом,

**Возраст-ассоциированные факторы риска рецидива инфекции мочевых путей (ИМП)
Age-associated risk factors for recurrent urinary tract infection (UTI)**

Молодые и пременопаузальные женщины	Постменопаузальные и пожилые женщины
Половая жизнь	История ИМП до менопаузы
Использование спермицидов	Недержание мочи
Новый половой партнер	Атрофический вагинит вследствие эстрогенной недостаточности
Наличие ИМП в анамнезе у матери	Цистоцеле
ИМП в течение детского возраста	Наличие остаточной мочи

по данным разных авторов, кишечная палочка является основным этиологическим фактором развития инфекции мочевых путей не менее чем в 70% случаев. В то же время причиной инфекции нижних мочевых путей являются такие микроорганизмы, как клебсиелла, протей, стрептококк, стафилококк и энтерококк. В целом их доля составляет около 20%. Однако при рецидивирующей инфекции мочевых путей удельный вес кишечной палочки в этиологической структуре снижается. Так, по нашим данным, микробный спектр мочи при рецидивирующей инфекции представляется уже следующим образом: *E. coli* – 54,8%, *Enterococcus faecalis* – 30,4%, другие – 17,8%. Представленный факт делает обязательным выполнение посева мочи на микрофлору у пациентов данной категории [1].

Частые рецидивы инфекции мочевых путей приводят к широкому, порой бесконтрольному, применению антибиотиков, что, в свою очередь, обуславливает возрастание резистентности уропатогенов к антимикробным средствам. Именно поэтому постоянно растущий уровень резистентности микроорганизмов к используемым антибиотикам становится серьезной проблемой в лечении рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей [2–5].

На сегодняшний день с целью предупреждения рецидивов инфекции нижних мочевых путей профессиональными урологическими ассоциациями разных стран определено несколько направлений профилактического лечения: поведенческая терапия по устранению факторов риска, антибактериальная профилактика, иммуноактивная профилактика, гормональная профилактика местными эстрогенами, профилактика с использованием D-маннозы, профилактика пробиотиками, применение эндовезикальных инстилляций, профилактика препаратами клюквы и фитопрофилактика [5].

Поведенческая терапия. Рассматривается как базовый вариант профилактики и включает: диету (ограничение острой пищи и алкоголя), водную нагрузку (дополнительный прием до 1500 мл жидкости в сутки или увеличение среднесуточного объема выпитой жидкости на 50%), режим мочеиспусканий (мочеиспускание «по часам», не передерживать мочу в мочевом пузыре), посткоитальное мочеиспускание, соблюдение личной гигиены и избегание переохлаждений [4, 5].

Антимикробная профилактика. Применение противомикробных препаратов с целью профилактики рецидивирования инфекции мочевых путей у взрослых женщин имеет несколько стратегий, однако неоднозначно оценивается многими специалистами-урологами. Противомикробные препараты можно назначать в виде постоянной профилактики малыми дозами в течение длительных периодов (от трех до шести месяцев) или в качестве посткоитальной профилактики, поскольку обе схемы снижают частоту ИМП.

Длительная профилактика имеет эффективность до 95% и основана на снижении микробной нагрузки в мочевых путях, за время которой происходит восстановление защитных механизмов слизистой уrogenитального тракта.

Посткоитальная профилактика основана на применении противомикробных препаратов до или после полового акта, который может являться фактором риска рецидивирования. При установленном факте, что половой акт запускает обострение цистита, данная методика также достаточно эффективна. Европейская ассоциация урологов рекомендует использовать для противомикробной профилактики следующие схемы лечения: нитрофурантоин 50 или 100 мг 1 раз в день, фосфомицина трометамол 3000 мг каждые 10 дней, триметоприм 100 мг 1 раз в день, а во время беременности цефалексин 125–250 мг или цефаклор 250 мг 1 раз в день. Выбор противомикробного препарата должен основываться на данных чувствительности выделенного микроорганизма к имеющимся антибиотикам [5].

Однако схемы длительного применения антибиотиков несут с собой сопутствующих ущерб, связанный с селекцией антибиотикорезистентных штаммов уropатогенов, негативным влиянием на микробиом пациента, а также риском развития суперинфекции. Поэтому некоторые локальные протоколы лечения инфекции мочевых путей не содержат указанные рекомендации.

Для пациентов с хорошей комплаентностью можно рассмотреть возможность самодиагностики и самолечения с коротким курсом лечения антимикробными препаратами. Интермиттирующее самолечение предполагает использование препаратов самим пациентом и требует специального обучения пациентов. Выбор противомикробных препаратов такой же, как и при спорадических острых неосложненных ИМВП [5].

Иммунопрофилактика. Одним из методов лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин является иммунопрофилактика. Европейская ассоциация урологов рекомендует использовать иммунопрофилактическое лечение рецидивирующей ИМВП как альтернативный метод неантимикробной профилактики.

Вакцинация стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета, миграции лимфоцитов в собственную пластинку слизистой мочевого пузыря, что приводит к повышению местного синтеза секреторного иммуноглобулина А (s-IgA) и активации макрофагов. Секреторный IgA значительно снижает адгезию пилей и фимбрий бактерий к уротелию, т. е. нивелирует один из главных факторов бактериальной патогенности и снижает вероятность рецидивирования клинических проявлений. После иммунизации отмечено повышение активности макрофагов в слизистой мочевого пузыря как элемента естественной резистентности к чужеродным антигенам.

По данным ряда РКИ, иммуноактивная профилактика бактериальными лизатами штаммов кишечной палочки и других наиболее распространенных уropатогенов превосходит по эффективности плацебо (75% рецидивов в группе плацебо против 42% рецидивов в лечебной группе) у женщин с рецидивирующими ИМВП и имеет хороший профиль безопасности [5].

Гормональная профилактика местными эстрогенами. У женщин, находящихся в состоянии менопаузы, причиной рецидивирующего течения инфекции нижних мочевых путей является вагинальная атрофия и атрофия уротелия, обусловленная дефицитом эстрогенов. Снижение уровня эстрогенов в организме женщины приводит к подавлению роста лактобактерий и нарушению биоценоза влагалища.



Эстроген-дефицитное состояние в данном случае является основным причинным фактором рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин. Поэтому патогенетическим лечением для таких пациенток будет являться назначение местной эстроген-заместительной терапии. Терапия местными эстрогенами у постменопаузальных женщин приводит к достоверному снижению частоты рецидивов ИМВП по сравнению с контрольной группой [5].

Профилактика с использованием D-маннозы. В рандомизированном плацебо-контролируемом неслепом клиническом исследовании было показано, что суточная доза 2 г D-маннозы значительно превосходит плацебо и так же эффективна в предотвращении рецидивов ИМВП, как 50 мг нитрофурантоина. На основании небольшого числа публикаций можно сделать вывод об уменьшении количества эпизодов ИМВП при приеме D-маннозы, которая представляется эффективным препаратом для профилактики ИМВП у отдельных пациентов [5].

Профилактика пробиотиками. Считается, что восстановление биоценоза интродукта и лактобациллярной флоры влагалища (*Lactobacillus spp.*) будет являться естественной защитой от колонизации уропатогенами. В большинстве исследований показано, что не все штаммы лактобактерий эффективны для восстановления микрофлоры влагалища и профилактики ИМВП. Наибольшим эффектом обладают штаммы *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54, *L. reuteri* RC-14, *L. casei shirota* и *L. crispatus* CTV-05. Хотя в метаанализах, включавших все штаммы, не выявлено положительного влияния пробиотиков, при анализе чувствительности с исключением исследований, посвященных неэффективным штаммам, получен положительный эффект. Различия в эффективности между доступными препаратами предполагают, что необходимы дальнейшие испытания, прежде чем можно будет дать какие-либо окончательные рекомендации об их использовании или неиспользовании [5].

Профилактика с применением эндовезикальных инстилляций. Эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата применяются для восполнения гликозаминогликанового слоя при лечении интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, лучевого цистита и для профилактики рецидивов ИМВП. Обзор 27 клинических исследований позволил прийти к выводу об уменьшении количества эпизодов ИМВП на пациента в год на фоне внутривезикальных инстилляций гликозаминогликанов, а также об удлинении интервала между обострениями [5].

Профилактика метенамином гиппуратом. В Кокрейновском обзоре 2012 г., включавшем 13 исследований с высокой неоднородностью данных, показана эффективность метенамина гиппурата для профилактики рецидивирующих ИМВП у пациентов без аномалий почек, особенно при краткосрочном наблюдении. Эти данные не подтверждены в метаанализе шести исследований, проведенном в 2021 г. Хотя в них показана тенденция к профилактическому эффекту метенамина гиппурата при рецидивирующих ИМВП, результаты свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности с какой-либо из групп сравнения. Тем не менее в одном РКИ показана не меньшая эффективность метенамина гиппурата 2 раза в сутки по сравнению с ежедневной антибактериальной профилактикой [5].

Профилактика препаратами клюквы. Одним из альтернативных методов профилактического лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин является использование клюквы. При этом активным веществом, оказывающим

профилактический эффект, является проантоцианидин-А, суточная доза которого составляет 36 мг. Такое количество проантоцианидина содержится не менее чем в одном литре концентрированного клюквенного сока, что исключает возможность ежедневного применения. Поэтому в лечебных целях используют растительные экстракты, содержащие суточную дозировку проантоцианидина-А в одном драже. Механизм действия проантоцианидина-А основан на подавлении адгезии уропатогенных микроорганизмов к уротелию. Метаанализ, включающий 24 исследования с участием 4473 участников, показал, что современные продукты из клюквы не привели к значительному снижению частоты рецидивов ИМВП у женщин. Хотя эффективность препаратов клюквы остается противоречивой, достигнут консенсус рабочей группы о том, что врачи могут рекомендовать их для профилактики рецидивирующих ИМВП у женщин, которые проинформированы о слабой доказательной базе, с учетом благоприятного соотношения риск/польза. Тем не менее не получено убедительных данных об оптимальной дозировке или длительности терапии [5].

Фитопрофилактика. Общеизвестные проблемы антибактериальной терапии и профилактики инфекции мочевых путей (рост антибиотикорезистентности уропатогенов, пагубное влияние на микробиом и иммунный статус) обуславливают поиск альтернативных методов лечения. Среди методов профилактического лечения рецидивирующей ИМВП у женщин интерес представляет фитотерапия. Подавляющее действие биологически активных субстанций некоторых лекарственных растений на персистенцию уропатогенов проявляется в динамике основных маркеров персистенции уропатогенов: антилизоцимной и антиинтерферроновой активности. Это является патогенетическим основанием для применения экстрактов лекарственных растений в профилактике рецидивов клинической манифестации ИМВП. В связи с этим перспективным методом лечения неосложненных инфекций является применение лекарственных средств растительного происхождения. Эффективность использования растительных препаратов основана на противоадгезивном, противовоспалительном, бактерицидном и диуретическом действии. Нередко используют поликомпозиционные стандартизированные лекарственные средства растительного происхождения. При этом все чаще их рассматривают альтернативой антибиотикотерапии с возможностью монотерапии у пациентов данной категории [6]. Одним из таких фитопрепаратов является лекарственное средство на основе экстрактов листьев розмарина, корня любистока и травы золототысячника, которое имеет убедительную доказательную базу. В траве золототысячника присутствуют алкалоиды, флавоноидные соединения, горькие гликозиды, феноловые кислоты. В составе любистока имеются эфирные масла, фенолкарбоновые кислоты, фталиды. Розмарин содержит розмариновую кислоту, эфирные масла и флавоноиды. *In vitro* у экстрактов представленных лекарственных растений обнаружена антиоксидантная и противовоспалительная активность: ингибирование высвобождения цитокинов и ингибирование фермента 5-липоксигеназы (Kunstle G. et al., 2013). На модели мочевого пузыря у человека и крыс были продемонстрированы спазмолитические свойства, а на модели экспериментального цистита у крыс показано снижение частоты мочеиспускания и увеличение функциональной емкости мочевого пузыря с выраженным антиноцицептивным действием (Brenneis C. et al., 2014; Nausch B. et al., 2016). В исследованиях *in vitro* продемонстрирован антиадгезивный эффект против уропатогенных бактерий, а также прямое антибактериальное действие

гликозидов золототысячника: свертиамарина, сверозида, гентиопикризида (Kunstle G. et al., 2013). Описанные выше механизмы дополняются легким мочегонным эффектом, который способствует выведению бактерий из мочевых путей (Haloui M. et al., 2000). Важным условием для самоочищения мочевыводящих путей является дополнительная водная нагрузка, так как на фоне фитотерапии суточный диурез преимущественно повышается путем стимуляции почечного кровотока без существенного влияния на водно-электролитный баланс организма. При использовании фитотерапии необходимо четкое соблюдение дозировки лекарственного средства и длительности его приема, так как действие современных стандартизированных фитониринговых препаратов дозозависимо и дает максимальную эффективность при соблюдении прописанных в клинических протоколах сроков. В существующих национальных протоколах фитотерапия при острых инфекциях мочевых путей назначается на 21 день. Описаны и подтверждены в исследованиях и более длительные схемы назначения фитотерапии, что следует учитывать в конкретной клинической ситуации [2].

Применение современных и эффективных методов неантибактериальной профилактики инфекции мочевых путей приводит к снижению общего объема антибактериальных препаратов в лечении данной категории пациентов. Например, антибиотикотерапию при ИМВП можно сократить за счет использования НПВС на 37–67% (ибупрофен), а за счет фитотерапии – на 64–84% (BNO 1045) [5, 7, 9]. Сокращение использования антибактериальных средств способствует сохранению нормального микробиома мочевыводящих путей и его защитной функции в долгосрочной перспективе. Так, в рандомизированном когортном ретроспективном исследовании использование в качестве альтернативной монотерапии комбинации золототысячника, любистока и розмарина в сравнении с антибиотиками показало на 30% лучшее уменьшение количества рецидивов в течение года и подтвердило постулат о важной роли микробиоты в профилактике рецидивирующих инфекций [8].

Таким образом, выбор метода профилактики рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин является порой непростой задачей. Иногда приходится комбинировать различные методы для достижения оптимального результата. Но все они могут оказаться недостаточно эффективными, если не устранены основные факторы риска инфекции мочевых путей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kogan M., Naboka Yu., Ibishev H., et al. The urine non-sterility of a healthy person is a new paradigm in medicine. *Urologiya*. 2014;5:48–52. (In Russian)
2. Perepanova T. Difficulties in treating recurrent urinary tract infection. Possibilities of herbal remedies. *Men's Health*. 2010;3:71–74. (In Russian)
3. Skryabin G. Uncomplicated and complicated lower urinary tract infection. *Attending physician*. 2007;7:6–10. (In Russian)
4. Sinyakova L. Recurrent lower urinary tract infections – an interdisciplinary problem. *Medical Council*. 2014;9:100–102. (In Russian)
5. Bonkat G., et al. *Guidelines on urological infections*. Eur. Assoc. of Urology. 2024. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2024.pdf> (accessed 02.11.2024).
6. Kronenberg A., et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2017;359:j4784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113968>
7. Wagenlehner F.M., et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*. 2018;101:327.
8. Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D., et al. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. *Antibiotics*. 2021;10(6):685. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685>
9. Kaufßner Y., et al. Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(12):1558–1566.



Суркова Л.К.✉, Иванова А.Л., Будник О.А., Бабченко И.В.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Латентная туберкулезная инфекция: возможности, проблемы и перспективы диагностики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Суркова Л.К.; сбор и обработка материала – Иванова А.Л., Бабченко И.В.; написание текста – Суркова Л.К.; редактирование – Будник О.А.

Подана: 12.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: strinovich96@gmail.com

Резюме

Представлены основные подходы, возможности, ограничения и перспективы диагностики латентной туберкулезной инфекции с использованием современных иммунологических тестов нового поколения и некоторые перспективные мишени латентной туберкулезной инфекции, которые активно изучаются в последние годы. Современные подходы к выявлению и диагностике латентной туберкулезной инфекции основаны на оценке клеточно-опосредованного иммунного ответа на специфические антигены *M. tuberculosis* с высвобождением γ IFN (IGRA-тесты). Возможности IGRA-тестов ограничены в дифференциации активной и латентной туберкулезной инфекции. Возлагаются надежды на новые методы скрининга латентной туберкулезной инфекции с определением биомаркеров в образцах крови на основе выявления экспрессии генов с идентификацией микроРНК и молекулярной сигнатуры крови. Показана перспективность для диагностики латентной туберкулезной инфекции клеточного ответа, ассоциированного с латентными микобактериальными антигенами, которые кодируются регулоном *DosR*.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, иммунодиагностика, IGRA-тесты, тест *ichroma* IGRA-TB 25, РНК-сигнатура крови, анализ микроРНК



Surkova L. ✉, Ivanova A., Budnik O., Babchenok I.
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

Latent Tuberculosis Infection: Opportunities, Problems and Diagnostic Prospects

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study – Surkova L.; collection and processing of material – Ivanova A., Babchenok I.; writing the text – Surkova L.; editing – Budnik O.

Submitted: 12.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: strinovich96@gmail.com

Abstract

The article presents the main approaches, possibilities, limitations and prospects for diagnostics of latent tuberculosis infection (LTBI) using modern next-generation immunological tests and some promising LTBI targets that have been actively studied in recent years. Modern approaches to detection and diagnostics of LTBI are based on the assessment of cell-mediated immune response to specific *M.tuberculosis* antigens with the release of γ IFN (IGRA tests). The capabilities of IGRA tests are limited in differentiating active and latent tuberculosis infection. Hopes are placed on new methods of LTBI screening, with the determination of biomarkers in blood samples based on the detection of gene expression with the identification of microRNA and a molecular signature of blood. The prospects for diagnosing LTBI are shown for the cellular response associated with latent mycobacterial antigens encoded by the DosR regulon.

Keywords: latent tuberculosis infection, immunodiagnosics, IGRA tests, ichroma IGRA-TB 25 test, blood RNA signature, microRNA analysis

■ ВВЕДЕНИЕ

Для эффективной борьбы с туберкулезом основополагающим фактором является точное выявление и лечение не только активных форм заболевания, но и латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) [1]. Надежная диагностика и успешное лечение лиц с ЛТБИ является крайне важным для снижения туберкулезной нагрузки в обществе и предотвращения дальнейшего распространения заболевания. Выявление ЛТБИ сопряжено с целым рядом сложностей, связанных в первую очередь с отсутствием «золотого стандарта» диагностики и эффективного биомаркера прогнозирования перехода ЛТБИ в активную форму туберкулеза. Трудности диагностики также связаны с бессимптомным течением ЛТБИ, отсутствием клинических и рентгенологических проявлений и невозможностью выделения возбудителя.

В настоящее время существует два подхода к выявлению ЛТБИ: *in vivo* – внутрикожный тест (проба Манту и Диаскинтест) и *in vitro* – оценка клеточно-опосредованного иммунного ответа на высокоспецифические антигены *M. tuberculosis* – тесты

высвобождения гамма-интерферона – IGRA-тесты (interferon gamma release assays) [1, 2]. В тестах высвобождения гамма-интерферона (γ IFN) и в пробе с Диаскинтестом используются антигены RDI локуса генома *M. tuberculosis* (ESAF-6 и CFP-10). Эти антигены отсутствуют в вакцинном штамме *M. bovis* BCG и в нетуберкулезных микобактериях, за исключением *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. goodii*, *M. goodii*, *M. goodii* и др.

В Республике Беларусь основополагающие рекомендации ВОЗ [2] об использовании туберкулинового кожного теста и IGRA-тестов для выявления ЛТБИ представлены в клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое и детское население)» [3]. Оба типа тестов имеют свои преимущества и ограниченную эффективность. На результаты кожной туберкулиновой пробы влияет множество факторов, таких как возраст, питание, иммунологический статус, вакцинация BCG, реактивность кожи, иммуносупрессия, особенности генетического фона и перекрестная реакция с нетуберкулезными микобактериями окружающей среды и, возможно, другие факторы [4]. Выявление туберкулезной инфекции на основе кожного теста (проба Манту) характеризуется высоким процентом ложноположительных результатов [5].

Снижение эффективности IGRA-тестов связано с нарушением иммунного ответа и несоблюдением требований к преаналитическому и аналитическому этапу проведения исследования. Тесты IGRA недостаточно информативны при обследовании иммунокомпрометированных лиц (ВИЧ-инфицированных) и у детей младшего возраста [6]. Отрицательно влияют на точность IGRA наличие аутоиммунных заболеваний, прием пациентами иммуномодулирующих препаратов, высоких доз кортикостероидов и особенности генетического фона [4]. Тесты IGRA и кожная туберкулиновая проба оценивают различные параметры иммунного ответа. Кожный тест выполняется *in vivo* для оценки гиперчувствительности замедленного типа в ответ на РРД, а тест IGRA оценивает клеточно-опосредованный иммунный ответ *in vitro* по уровню γ IFN, продуцируемого эффекторными Т-клетками.

Все иммунологические тесты не позволяют отличить активный туберкулез от латентного и прогнозировать прогрессирование ЛТБИ до развития активного туберкулеза [4, 7–10].

Считается, что комбинированное применение кожных тестов и IGRA является более оптимальным в эпидемиологическом исследовании [11]. По данным J.R. Starke [12], использование IGRA вместе с кожным туберкулиновым тестом увеличивает вероятность выявления ЛТБИ, особенно у лиц с высоким риском прогрессирования от ЛТБИ к активному туберкулезу.

Тесты IGRA были разработаны для исследования крови, вместе с тем в настоящее время высказывается предположение о целесообразности проведения исследования в других биологических материалах (ЖБАЛ, плевральная жидкость) [11].

Одним из ведущих IGRA-тестов для определения туберкулезной инфекции считается тест QuantiFERON-TB Gold (QFT-тест), Qiagen, Германия, и его усовершенствованная версия QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-plus), которая обеспечивает более точное тестирование, так как позволяет измерить клеточно-опосредованный иммунный ответ как CD4+, так и CD8+ Т-клетками, что имеет особое значение при обследовании лиц с ослабленным клеточным иммунитетом [13].



Наряду с QFT-тестами, в практике используются тесты, основанные на методике ELISPOT с количественным определением интерферон-продуцирующих Т-клеток в ответ на стимуляцию антигенами *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) – T-SPOT.TB-тест (Oxford Immunotec, Великобритания) [14, 15]. Данный тест отличается более высокой эффективностью в сравнении с QFT-тестами, однако сложен в техническом исполнении, требует специального дорогостоящего оборудования, высокой квалификации персонала, что ограничивает его широкое применение на практике.

В последнее время появились альтернативные тесты, основанные на клеточном иммунном ответе на специфические для *M. tuberculosis* антигены, диагностическая точность которых требует уточнения (диагностическая технология ichroma-TB 25, Boditech Med Inc., Корея; Wantai TB-IGRA, Anhui Zhifei Longcom, Китай), интерфероновый тест TB-FERON-IGRA (Biosensor Inc., Корея, с набором Standart TB-FERON-IGRA), ТиграТест-TB на основе метода IGRA ELISPOT (Generium, Россия) и другие.

В настоящее время появилась информация ВОЗ о принципиально новом классе тестов для выявления ЛТБИ, в основе которых лежит использование рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10, которые могут быть альтернативой туберкулиновой кожной пробе, – СТСТ, Китай; Су-ТБ, Индия; Диаскинтест, Россия. Все эти три теста могут быть использованы для диагностики ЛТБИ среди детей и подростков до 18 лет, у лиц старших возрастных групп, вакцинированных BCG. Считается, что данные тесты обладают более высокой специфичностью, сопоставимой с QFT-тестом и дают более надежные результаты у детей и подростков, а также у лиц, живущих с ВИЧ, по сравнению с туберкулиновым кожным тестом.

Тест ichroma IGRA-TB 25 представляет собой качественный флуоресцентный иммунологический анализ для определения γ IFN, высвобождаемого в ответ на стимуляцию *in vitro* специфическими антигенами ESAT-6 и CFP-10 в цельной крови человека. Тест-система основана на сэндвич-методе иммунодетекции. В сравнении с тестом QFT-plus в тест-системе ichroma IGRA-TB 25 исследуется продукция γ IFN только на стимуляцию CD4+ Т-клеток, тогда как в тестах QFT-plus – CD4+ и CD8+ Т-клеток.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить диагностическую точность разных типов IGRA в выявлении латентной туберкулезной инфекции в различных клинических ситуациях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были оценены результаты анализов высвобождения γ IFN двух типов IGRA (QwantIFERON-TB Gold plus и ichroma IGRA-TB 25), в разных когортах пациентов в возрасте от 3 до 93 лет, проходивших обследование и консультацию в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в период 2019–2024 гг. для исключения/подтверждения туберкулезной инфекции. В период 2019–2022 гг. тестирование на инфицирование *M. tuberculosis* проводилось у 1815 пациентов с использованием теста QwantIFERON-TB Gold plus (Qiagen, Германия), в период 2023–2024 гг. тестирование проводилось у 343 пациентов с использованием ichroma IGRA-TB 25.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 10.0. Использовали 95% ДИ и критерий χ^2 Пирсона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью теста QFT-plus инфицирование *M. tuberculosis* выявлено у 23,69% (95% ДИ 21,7–25,6) пациентов со значительной вариабельностью частоты инфицирования в разных возрастных группах, с наибольшей частотой в группах 0–20 лет – 21,16% (95% ДИ 17,3–25,0) и 61–70 лет – 18,37% (95% ДИ 14,7–22,0) (табл. 1).

Среди лиц пожилого возраста более высокая частота туберкулезного инфицирования выявлена в группе пациентов 61–70 лет (18,37%), низкая – у пациентов в возрастных группах 71–80 лет и старше 81 года (соответственно 8,60% и 2,79%).

При тестировании пациентов в период 2023–2024 гг. с помощью *ichroma IGRA-TB 25* туберкулезная инфицированность выявлена у 26,24% (95% ДИ 21,6–30,9) пациентов от числа всех обследованных лиц, с более высокой частотой в возрастных группах 0–20 лет и 31–40 лет (по 25,56% (95% ДИ 16,5–34,6) в обеих группах).

При сравнительной оценке результатов тестирования, проведенных разными типами IGRA-тестов, за сравниваемые периоды выявлены достоверные различия по частоте инфицирования среди пациентов в возрастных группах 31–40 лет ($\chi^2=6,411$; $p=0,012$) и 61–70 лет ($\chi^2=4,804$; $p=0,025$). Учитывая то, что результаты уровня инфицирования при использовании QFT-plus и *ichroma IGRA-TB 25* были сопоставимы в большинстве возрастных групп, можно предполагать смещение инфицированности в 2023–2024 гг. на возрастную группу 31–40 лет по сравнению с периодом 2019–2022 гг.

Общий уровень туберкулезной инфицированности пациентов в период 2023–2024 гг. был выше по сравнению с периодом 2019–2022 гг. (соответственно 26,24% и 23,69%, $p=0,312$). В то же время в период 2023–2024 гг. отмечалась более высокая инфицированность в возрастной группе 31–40 лет ($p=0,012$) и более низкая частота инфицирования у лиц пожилого возраста, старше 60 лет ($p=0,025$).

Возможно, на увеличение частоты инфицированности *M. tuberculosis* лиц пожилого возраста (61–70 лет) в период 2019–2022 гг. оказала влияние пандемия COVID-19, но нельзя исключить, что на результаты исследования туберкулезной инфицированности у лиц пожилого возраста могли повлиять более слабые диагностические возможности теста *ichroma IGRA-TB 25* в сравнении с QFT-тестами, что требует дальнейшего изучения.

В когорте пациентов с положительными результатами теста QFT-plus ($n=195$), после исключения активного туберкулеза, ЛТБИ была установлена у 58,46% (114/195, 95% ДИ 51,5–65,4) пациентов; активный туберкулез – у 37,43% (73/195, 95% ДИ 30,6–44,2), посттуберкулезные изменения – у 4,10% (8/195, 95% ДИ 1,3–6,9) пациентов (табл. 2).

ЛТБИ чаще сочеталась у пациентов с коморбидностью – у 74,87% (146/195, 95% ДИ 68,8–80,9) по сравнению с ЛТБИ у лиц без сопутствующих заболеваний – 25,12% (49/195, 95% ДИ 19,0–31,2) ($\chi^2=96,503$, $p<0,001$).

При тестировании с помощью *ichroma IGRA-TB 25* ЛТБИ была диагностирована у 61,11% (55/90, 95% ДИ 51,0–71,2) пациентов, что сопоставимо с результатами теста QFT-plus (58,46%, $p=0,673$).

При сравнительном анализе результатов теста *ichroma IGRA-TB 25* в когорте пациентов ($n=75$), в т. ч. с положительными результатами теста – у 25 и отрицательными – у 50 пациентов, при клинико-рентгенологическом дообследовании активный туберкулез с культуральным выделением микобактерий туберкулеза был выявлен у 52%



Таблица 1
Частота инфицирования *M. tuberculosis* в разных возрастных группах пациентов при тестировании разными типами IGRA-тестов
Table 1
Frequency of *M. tuberculosis* infection in different age groups of patients when tested with different types of IGRA tests

Годы; тест-система	Кол-во обследован- ных лиц	Кол-во поло- жительных результатов	Возраст (лет)									
			0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90		
		абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ	абс., %, 95% ДИ
2019-2022 гг.; QFT-plus	1815	430, 23,69, 21,7-25,6	91, 21,16,17,3- 25,0	41, 9,53, 6,7-12,3	63 14,65, 11,3-18,0	52 12,9, 9,7-16,1	79 18,37, 14,7-22,0	55 12,39, 9,3-15,5	37 8,60, 6,0-11,2	12 2,79, 1,2-4,3		
2023-2024 гг.; Ichroma IGRA-TB 25	343	90 26,24, 21,6-30,9	23 25,56, 16,5-34,6	6 6,67, 1,5-11,8	23 25,56, 16,5-34,6	10 11,11, 4,6-17,6	8 8,89, 3,0-14,8	13 14,41, 7,2-21,7	3 3,33, -0,4-7,0	4 4,44, 0,2-8,7		
χ^2 , P_{1-2}		$\chi^2=1,024$ $p=0,312$	$\chi^2=0,839$ $p=0,360$	$\chi^2=0,745$ $p=0,389$	$\chi^2=6,411$ $p=0,012$	$\chi^2=0,068$ $p=0,794$	$\chi^2=4,804$ $p=0,025$	$\chi^2=0,179$ $p=0,673$	$\chi^2=2,912$ $p=0,409$	$\chi^2=0,682$ $p=0,409$		

Таблица 2
Результаты диагностики латентной туберкулезной инфекции с помощью разных типов IGRA-тестов
Table 2
Results of diagnosing latent tuberculosis infection using different types of IGRA tests

Тип IGRA-теста	Положительные результаты		В т. ч.		
			ЛТБИ	Туберкулез активный	Посттуберкулезные изменения
QFT-plus	195	абс.	114	73	8
		% (95% ДИ)	58,46 (51,5–65,4)	37,43 (30,6–44,2)	4,10 (1,3–6,9)
Ichroma IGRA-TB 25	90	абс.	55	35	–
		% (95% ДИ)	61,11 (51,0–71,2)	38,88 (28,8–48,9)	
χ^2, P_{1-2}			$\chi^2=0,179$ $p=0,673$	$\chi^2=0,055$ $p=0,815$	

(13/25, 95% ДИ 32,4–71,6) пациентов с положительным результатом теста Ichroma IGRA-TB 25 и у 10% (5/50, 95% ДИ 1,7–18,3) пациентов с отрицательным результатом этого теста (табл. 3).

У пациентов с активным туберкулезом тест Ichroma IGRA-TB 25 чаще давал положительные, чем отрицательные, результаты ($p < 0,001$), в то же время для подтверждения диагностической ценности теста необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках.

Таким образом, тесты IGRA не позволяют отличить активный и латентный туберкулез. Отрицательные результаты тестов не исключают активный туберкулез.

Тем не менее тесты IGRA следует включать в алгоритм обследования лиц с подозрением на туберкулез в качестве дополнительных тестов, так как положительные результаты дают основание для более углубленного обследования с целью выявления латентной или активной туберкулезной инфекции и проведения превентивного лечения при ЛТБИ в группах высокого риска развития активного туберкулеза в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое и детское население)» [3].

В ряде публикаций авторы указывают на ограничение возможности иммунологических тестов антиген-специфического высвобождения γ IFN в диагностике ЛТБИ и необходимости поиска новых подходов для выявления и диагностики ЛТБИ [4, 10, 12].

Таблица 3
Результаты теста Ichroma IGRA-TB 25 (n=75)
Table 3
Ichroma IGRA-TB 25 test results (n=75)

	Положительный тест, n=25			Отрицательный тест, n=50			
	Туберкулез		ЛТБИ	Туберкулез		БЦЖИТ	Неинфицированные <i>M. tuberculosis</i>
	МБТ+	МБТ–		МБТ+	МБТ–		
Абс.	13	2	10	5	8	4	33
%	52,0	8,0	40,0	10,0	16,0	8,0	66,1
95% ДИ	32,4–71,6	–2,6–18,6	20,8–59,2	1,7–18,3	5,8–26,2	0,5–15,5	52,9–79,2



Альтернативная стратегия в диагностике ЛТБИ включает выбор микобактериальных антигенов для улучшения тестов IGRA и разработку тестов, способных прогнозировать риск прогрессирования ЛТБИ и активации туберкулеза.

Модель латентности *in vitro* в сочетании с общегеномным транскриптомным профилированием способствовала идентификации генов и кодируемых ими белков в качестве «латентных» антигенов.

В настоящее время оценен широкий спектр новых антигенов, экспрессирующихся на разных стадиях латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза (RV0081, RV1733с, RV2029с, RV2031, RV2628). Все антигены показали многообещающие результаты при дифференциальной диагностике ЛТБИ и активного туберкулеза, причем наибольшим потенциалом обладают RV2628 и все антигены, кодируемые регулоном DosR (RV0081, RV1733с, RV1737с, RV2029с, RV2031) [16].

M.M. Serra-Vidal et al. [17] изучали действие 60 рекомбинантных антигенов, связанных с ЛТБИ (с дормантностью и реактивацией), на продукцию γ FN *in vitro* у пациентов с ЛТБИ и у неинфицированных *M. tuberculosis*. Наиболее выраженный иммунный ответ вызвал антиген RV1733с, относящийся к регулону дормантности, что открывает перспективы для улучшения тестов IGRA с помощью дормантных антигенов [18, 19].

В исследовании А.С. Тарабаевой и А.А. Абилябаевой [20] показана перспективность оценки продукции комбинации цитокинов и хемокинов: γ FN, TNF γ , IL-1, IL-13, IL-10, IP-10 к комплексу стимулируемых антигенов *M. tuberculosis*.

Наиболее перспективным маркером в выявлении ЛТБИ, диагностическая значимость которого находится на стадии изучения, является информационная РНК с анализом экспрессии генов в клетках крови пациентов [21]. Глобальная экспрессия генов в цельной крови здоровых лиц (РНК-сигнатура крови) позволяла идентифицировать риск развития активного туберкулеза за 12 месяцев до его развития с чувствительностью 66,7% и специфичностью от 80,0% до 86,1% [22].

В качестве информативного биомаркера дифференциации активного туберкулеза и ЛТБИ в последнее время изучается микроРНК (miRs). MiRs представляет собой небольшие некодирующие РНК длиной от 18 до 24 нуклеотидов с регуляторными функциями. Экспрессия генов miRs участвует в регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа на *M. tuberculosis*, ингибирует созревание фагосомы, аутофагию, участвует в ингибировании апоптоза [23]. Был идентифицирован набор miRs, по уровню и направленности экспрессии которых можно охарактеризовать различные варианты течения туберкулеза [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные подходы к выявлению и диагностике ЛТБИ основаны на оценке клеточно-опосредованного иммунного ответа на специфические антигены *M. tuberculosis* с высвобождением γ FN (IGRA-тесты). Возможности IGRA-тестов ограничены в дифференциации активной и латентной туберкулезной инфекции. До сих пор не предложены биомаркеры прогнозирования перехода ЛТБИ в активный туберкулез. Одной из стратегий в улучшении точности тестов IGRA и дифференциации ЛТБИ и активного туберкулеза являются исследования дормантных антигенов, идентификация специфических микроРНК и молекулярной сигнатуры крови.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection*. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with tuberculosis (adult and pediatric population)". Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 118 dated December 16, 2022. (in Russian).
4. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez E., Torres M. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. *Front Immunol*. 2020;11:2006. doi: 10.3389/fimmu.2020.02006
5. Simmons J.D., Stein C.M., Seshadri C. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection. *Nat. Rev. Immunol*. 2018;18(9):575–589. doi: 10.1038/s41577-018-0025-3
6. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infective an update. *Ann. Intern. Med.* 2008;149(3):177–184. doi: 10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241
7. Berry M.P., Graham C.M., McNab F.W. et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*. 2010;466(7309):973–937. doi: 10.1038/nature09247
8. Li L.S., Yang L., Zhuang L. et al. From immunology to artificial intelligence: revolutionizing latent tuberculosis infection diagnosis with machine learning. *Mil Med Res*. 2023;10(1):58. doi: 10.1186/s40779-023-00490-8
9. Hamada Y., Cirillo D.M., Matteelli A. et al. Tests for tuberculosis infection: landscape analysis. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2100167. doi: 10.1183/13993003.00167-2021
10. Litvinov V.I., Vaneeva T.V., Kulikovskaya N.V. Determination of interferon-gamma in IGRA test systems is important in the diagnosis of tuberculosis, including in immunocompromised individuals. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2016;5:36–50. (in Russian).
11. Sester M., Sotgiu G., Lange C. et al. Interferon γ -release assays for the diagnosis of active tuberculosis a systematic review and metaanalysis. *Eur. Respir J*. 2011;37(1):100–111. doi: 10.1183/09031936.00114810
12. Starke J.R. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014;134(6):1763–1773. doi: 10.1542/peds.2014-2983
13. Lalvani A., Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(4):245–252. doi: 10.1016/j.eimc.2009.05.012
14. Mazurek G., Jereb J., Vernon A., et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Recomm. Rep*. 2010;59(5):1–25.
15. Chen J., Sun J., Zhang R. et al. T-SPOT.TB in the diagnosis of active tuberculosis among HIV-infected patients with advanced immunodeficiency. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;27(3):289–294. doi: 10.1089/aid.2010.0062
16. Meier N.R., Jacobsen M., Ottenhoff T.H.M., Ritz N. A systematic review on novel Mycobacterium tuberculosis antigens and their discriminatory potential for the diagnosis of latent and active tuberculosis. *Front Immunol*. 2018;9:2476. doi: 10.3389/fimmu.2018.02476
17. Serra-Vidal M.M., Latorre I., Franken K.L. et al. Immunogenicity of 60 novel latency-related antigens of Mycobacterium tuberculosis. *Front Microbiol*. 2014;5:517. doi: 10.3389/fmicb.2014.00517
18. Litvinov V.I. "Dormant" mycobacteria, dormant loci, latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2016;2:5–13. (in Russian)
19. Meier N.R., Jacobsen M., Ottenhoff T.H.M., Ritz N. A systematic review on novel Mycobacterium tuberculosis antigens and their discriminatory potential for the diagnosis of latent and active tuberculosis. *Front. Immunol*. 2018;9:2476. doi: 10.3389/fimmu.2018.02476
20. Tarabaeva A.S., Abil'baeva A.A. Possibilities of antigen-specific cytokine production tests for the differential diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Science and Healthcare*. 2022; 3(24):147–158. doi: 10.34689/SH.2022.24.3.018. (in Russian)
21. Tabone O., Verma R., Singhania A. et al. Blood transcriptomics reveal the evolution and resolution of the immune response in tuberculosis. *J Exp Med*. 2021;218(10):e20210915. doi: 10.1084/jem.20210915
22. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*. 2016;387(10035):2312–2322. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01316-1
23. Das K., Garnica O., Dhandayuthapani S. Modulation of host miRNAs by intracellular bacterial pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:79. doi: 10.3389/fcimb.2016.00079
24. Lyu L., Zhang X., Li C., et al. Small RNA profiles of serum exosomes derived from individuals with latent and active tuberculosis. *Front. Microbiol*. 2019;10:1174. doi: 10.3389/fmicb.2019.01174

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.6.007>



Авдей Г.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Дифференциально-диагностические признаки заболеваний с болевым синдромом в нижней части спины

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.11.2024

Принята: 06.12.2024

Контакты: neuron1960@mail.ru

Резюме

Приведены клинические проявления и основные дифференциально-диагностические признаки заболеваний с болевым синдромом в нижней части спины. Рассмотрены основные принципы терапии пациентов с неспецифическими болями в нижней части спины с учетом оценки эффективности и безопасности фармакологических препаратов (толперизон, ацеклофенак). Обращено внимание на новую пролонгированную лекарственную форму толперизона.

Ключевые слова: болевой синдром в нижней части спины, дифференциально-диагностические признаки, терапия, ацеклофенак, толперизон

Audzei H.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Differential Diagnostic Signs of Diseases with Pain Syndrome in the Lower Back

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.11.2024

Accepted: 06.12.2024

Contacts: neuron1960@mail.ru

Abstract

Clinical manifestations and main differential diagnostic signs of diseases with pain syndrome in the lower back are presented. The basic principles of therapy for patients with nonspecific pain in the lower back are considered, taking into account the assessment of the effectiveness and safety of pharmacological drugs (tolperisone, aceclofenac). Attention is drawn to a new prolonged dosage form of tolperisone.

Keywords: pain syndrome in the lower back, differential diagnostic signs, therapy, aceclofenac, tolperisone

Боль в спине – это одна из наиболее частых причин обращения к врачу первичного звена. Она занимает первое место среди самых распространенных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, бронхолегочные инфекции, цереброваскулярные заболевания и дорожные травмы [1, 2]. Распространенность боли в нижней части спины (БНЧС) составляет около 32–40% в популяции, чаще всего она возникает в возрасте от 20 до 54 лет. Трансформация острой боли в хроническую у пациентов трудоспособного возраста происходит в 10–20% случаев [3]. Такие пациенты часто направляются к специалистам разного профиля: терапевту, хирургу, ревматологу, неврологу. Поэтому для более быстрого проведения дифференциально-диагностического поиска необходимо правильно оценивать основные проявления заболеваний с БНЧС [4].

Самыми распространенными БНЧС являются мышечно-тонический и миофасциальный синдромы, патология межпозвонковых дисков без компрессии невралных структур, спондилоартроз (фасет-синдром), дисфункция или воспаление крестцово-подвздошного сочленения, коксартроз.

Мышечно-тонический и миофасциальный болевые синдромы могут возникать как самостоятельно, так и на фоне дегенеративного процесса в позвоночнике [2].

Синдром грушевидной мышцы – это компрессия седалищного нерва грушевидной мышцей в заднем отделе таза, вызывающая боль в ягодице, по задней поверхности бедра. Как правило, боль односторонняя, возникает после чрезмерных физических нагрузок, хорошо снимается блокадами с новокаином и гормональными стероидными препаратами.

Клиническим признаком радикулярной боли является острое начало болевого синдрома, часто в результате резкого неподготовленного движения, подъема тяжести или падения. Боль односторонняя, стреляющая, распространяется от поясничной области или ягодицы по ноге до стопы («длинная» боль), в ноге более выражена, чем в спине, и интенсивность боли высокая (7 баллов и более по визуально-аналоговой шкале). Присутствуют симптомы выпадения функций корешка: слабость и гипотрофия в мышцах, выпадение рефлексов, симптомы натяжения корешка (Ласега), сенсорные нарушения в соответствующем дерматоме (гипестезия, парестезии) [2, 5]. Боль уменьшается в состоянии покоя, особенно если пациент лежит на здоровой стороне, сгибая больную ногу в коленном и тазобедренном суставах. При осмотре выявляется сколиоз, усиливающийся при наклоне кпереди, спина фиксирована в согнутом положении. Наклон кпереди и в больную сторону резко ограничен. Отмечается выраженное напряжение паравертебральных мышц, которое уменьшается в положении лежа [6]. При КТ- и МРТ-исследовании выявляется значимый дискордикулярный конфликт.

Корешковый синдром следует отличать от суставной (артрогенной) боли. Остеоартроз фасеточных суставов (фасеточный синдром, фасеточная артропатия, спондилоартроз) – наиболее частая причина хронической боли у пожилых пациентов. Частота патологии фасеточных суставов у лиц с БНЧС достигает 40%. Для этого синдрома характерны следующие признаки:

- тупые или ноющие боли в околопозвоночной области с распространением в паховую, копчиковую зоны, по наружной поверхности бедра (при корешковом синдроме – колющие, стреляющие боли по ходу заинтересованного нервного корешка в конечности);

- боль усиливается при движениях, уменьшается в покое, возникает в ответ на вращательные движения и разгибание позвоночника, нарастает при разгибании и ослабевает при сгибании;
- боль распространяется не ниже коленного сустава, сенсорные и двигательные расстройства отсутствуют; радикулярный болевой синдром ощущается ниже колена, вплоть до пальцев стопы, высокой интенсивности, сопровождается чувствительными, двигательными, рефлекторными нарушениями в зоне иннервации корешка.

Для оценки состояния суставных щелей фасеточных суставов целесообразно использовать рентгенограммы в косых проекциях, а также КТ/МРТ. Методы исследования могут показать дегенеративные изменения в области межпозвонкового диска или гипертрофию фасеточных суставов [7, 8].

У 10–35% пациентов с болевым синдромом, а также у 32% лиц, которые перенесли стабилизирующие операции пояснично-крестцового отдела позвоночника, основным источником боли является дисфункция крестцово-подвздошного сочленения (КПС). При этом болевой синдром ощущается в нижней части спины и никогда не бывает выше уровня пятого поясничного позвонка. Боль может иррадиировать в ягодичцы, пах, заднюю часть бедра, колено и даже латеральную поверхность икроножной мышцы и стопы. Боль односторонняя, локализуется преимущественно в спине, а не в нижней конечности, как при радикулопатии. Болевой синдром не усугубляется при движениях туловища, как при фасеточном синдроме. При дисфункции КПС боли в ноге всегда менее интенсивны, чем в поясничном отделе, либо вообще отсутствуют [9]. Лица с болью в области КПС болезненно реагируют на повороты. Боль усиливается при нагрузке на нижнюю конечность, например, стоя на одной ноге, и уменьшается при сидении. Не характерны парестезии, онемение или слабость в ноге. При осмотре определяется локальная болезненность в области ягодичц с усилением при пальпации в области задней верхней ости подвздошной кости. Диагноз дисфункции КПС может быть подтвержден внутрисуставным введением местного анестетика [10]. Воспалительное поражение КПС (сакроилеит) может быть самостоятельным заболеванием или симптомом другой инфекционной или неинфекционной болезни. Основной симптом – боль в пояснице и/или крестце. Боль может быть односторонней или двусторонней, иногда она распространяется в пах, ягодичцы, тазобедренные суставы или по задней поверхности бедра. Болевой синдром усиливается при длительном нахождении в одной позе («стартовые» боли) или при надавливании на крестец и область КПС [6]. При пальпации отмечается болезненность в области КПС. В крови имеют место повышение уровня СОЭ, щелочной фосфатазы, ревмофактора, наличие HLA-B27-антигена. Рентгенологически отмечено слияние округлых небольших очагов деструкции вдоль контуров крестца и подвздошной кости, образующих щель в КПС. При крестцово-подвздошных артрозах – склероз поверхностей сочленения, больше в нижней части подвздошной кости при отсутствии деструктивных изменений [6, 9, 10].

В практике врача нередко возникают сложности при дифференциальной диагностике вертеброгенного заболевания пояснично-крестцовой локализации и боли вследствие патологии тазобедренного сустава. Синдром тазобедренного периаартроза характеризуется ограничением и болезненностью движений в тазобедренном суставе, в большом вертеле, ягодичной и паховой зоне. Боль усиливается

при ходьбе, беспокоит повышенная утомляемость в ногах, невозможность развести нижние конечности, подниматься по ступенькам. Резкая боль возникает при пальпации под пупартовой связкой, при поколачивании по большому вертелу. Боль иррадирует по передней или медиальной поверхности бедра, иногда по боковой поверхности бедра. Усиление боли наблюдается при подъеме по лестнице, в вертикальном положении, при попытке положить одну ногу на другую, при пассивном вращении в тазобедренном суставе пациента, а также при сопротивлении попытке поднять прямую ногу. Помимо боли присутствует хруст в области суставов [11]. Для клинической диагностики коксартроза характерны следующие симптомы:

- постепенное начало, чаще после 40 лет;
- указание на незначительную травму сустава (необязательно);
- «стартовая» боль – при попытке встать со стула или кровати и/или в начале ходьбы;
- отсутствие чувствительных и двигательных нарушений;
- позитивные тесты на подвижность в тазобедренном суставе (болезненность при ротации, приведении и отведении ноги);
- в далеко зашедших случаях заметны укорочение ноги, сколиоз, атрофия мышц бедра, изменение походки;
- для подтверждения диагноза используют рентгенографию или КТ тазобедренных суставов. Введение анестетика в сустав также подтверждает диагноз [2, 11].

Основные дифференциально-диагностические признаки представлены в таблице.

Терапия болевого синдрома предусматривает снижение интенсивности боли в покое и при движении, уменьшение мышечного напряжения, увеличение объема движений в поясничном отделе позвоночника, улучшение качества жизни. Основными направлениями терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), миорелаксанты, антиконвульсанты, витамины группы В, лечебная гимнастика, физиотерапевтические процедуры.

Практикующий врач испытывает большие сложности при выборе НПВС для конкретного пациента. Поэтому важнейшим критерием выбора НПВС является безопасность препарата, обусловленная механизмом его действия и основанная на оценке степени риска, исходя из состояния желудочно-кишечного тракта и кардиоваскулярной системы пациента.

В ряду препаратов, отвечающих этим требованиям, стоит ацеклофенак (Аэртал) – дериват фенилуксусной кислоты, обладающий коротким периодом полужизни (4 ч.), что снижает возможность кумуляции препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов. Аэртал ингибирует оба изофермента циклооксигеназы (ЦОГ) с преимущественным угнетением ЦОГ-2, а также подавляет синтез ряда провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1. Для препарата характерны: высокая биодоступность, которая не зависит от приема пищи; сравнимая фармакокинетика у лиц разных возрастных групп; сопоставимая эффективность с диклофенаком, индометацином, напроксеном, кетопрофеном при лечении дегенеративных и воспалительных заболеваний суставов; лучшая желудочно-кишечная переносимость в сравнении с другими «стандартными» НПВС по данным клинико-эндоскопических исследований; возможность сочетанного приема с препаратами других фармакологических групп (непрямые антикоагулянты, сахароснижающие препараты, диуретики); отсутствие доказательств отрицательного влияния на хрящ [12, 13]. В 2002 г. в рамках европейской программы оценки эффективности обезболивания,

Дифференциально-диагностические признаки заболеваний с БНЧС
Differential diagnostic signs of diseases with LBP

	Синдром грушевидной мышцы	Радикулопатия	Фасеточный синдром	Дисфункция КПС	Сакроилеит	Артропатия тазобедренных суставов
Боль	В ягодиче, задней поверхности бедра	В пояснице, ягодиче, ноге до стопы	В околопозвоночной области, по наружной поверхности бедра, латеральной поверхности колена	В нижней части спины, не выше пятого поясничного позвонка, ягодиче, задней части бедра, латеральной поверхности икроножных мышц и стопы	В ягодиче, задней поверхности бедра	В тазобедренных суставах, ягодичной и паховой областях
Интенсивность боли	Умеренная	Выраженная (колющая, стреляющая)	Тупая, ноющая	Разная	Разная	Разная
Локализация боли	Односторонняя	Односторонняя	Односторонняя/двусторонняя	Односторонняя	Односторонняя/двусторонняя	Односторонняя/двусторонняя
Усиление боли	После физической нагрузки	После физической нагрузки	При движениях, разгибании в позвоночнике	При нагрузке на нижнюю конечность	При длительном нахождении в одной позе	При ходьбе, подъеме по лестнице, в вертикальном положении
Уменьшение боли	В состоянии покоя	В состоянии покоя	При сгибании в позвоночнике, в покое	В положении сидя	Боль постоянная	В покое
Болезненность при пальпации	При нажатии на грушевидную мышцу	Напряжение мышц спины, сколиоз	При пальпации околопозвоночной области	В области ягодичи с усилением при пальпации в области задней подвздошной кости	В области КПС	Хруст в области сустава, ограничение его подвижности и болезненность при пальпации сустава, при ротации, приведении и отведении ноги
Двигательные и чувствительные расстройства	Нет	Присутствуют	Нет	Нет	Нет	Нет
Воспалительные изменения со стороны крови	Нет	Нет	Нет	Нет	Ускоренная СОЭ, лейкоцитоз, ревмофактор и другие	Нет
КТ/МРТ	Нет изменений	Признаки дегенеративно-дистрофических изменений со стороны позвоночника	Изменения со стороны дуготростчатых суставов позвонков	Нет изменений	Воспалительные изменения со стороны КПС	Изменения со стороны суставов

проведенной у 23 407 пациентов, испытывающих боли внизу спины вследствие ревматических заболеваний, травм и операций, был продемонстрирован высокий потенциал Аэртала. В конце исследования 85% пациентов оценили эффективность ацеклофенака как очень хорошую, у 32% пациентов отмечалось полное купирование боли, а число лиц, испытывающих в начале исследования «тяжелую» боль, сократилось с 41% до 2% [14]. В Республике Беларусь оригинальный ацеклофенак – Аэртал – представлен двумя формами выпуска: таблетки и саше. Для фармакотерапии хронических болевых синдромов чаще используют Аэртал таблетки, а для купирования острых болевых синдромов больше подходит Аэртал саше. Дозировка саше аналогична таблеткам – 100 мг, режим дозирования – 2 раза в день.

На протяжении многих лет в стандарты терапии болевого синдрома в спине наряду с НПВС входят миорелаксанты, и в частности толперизон (Мидокалм) – дериват пиперидина, который схож со строением лидокаина. Мидокалм представляет собой миорелаксант центрального действия, блокирующий активность спинальных сегментарных рефлексов. Препарат обладает мембраностабилизирующим действием как на мотонейроны и клетки спинномозговых ганглиев, так и на периферические нервы. Установлено, что Мидокалм тормозит распространение потенциала действия по С-волокам, что отражает положительное антиноцицептивное влияние препарата на острую боль. Мидокалм, блокируя натриевые и кальциевые каналы в ноцицептивных афферентах, способен подавлять секрецию возбуждающих аминокислот из центральных терминалей первичных афферентных волокон, ослаблять частоту потенциалов действия и тем самым тормозить моно- и полисинаптические рефлекторные реакции в ответ на болевые стимулы. Такое действие Мидокалма обеспечивает эффективный разрыв связей в патологической цепи «боль – мышечный спазм – боль» [14]. Наконец, Мидокалм блокирует центральные Н-холинорецепторы, что способствует торможению поступления ионов кальция в синапсы. Все указанные эффекты приводят к снижению болевых ощущений, гипертонуса и ригидности мышц. Помимо этого, Мидокалм усиливает периферическое кровообращение за счет блокады $\beta\alpha_1$ -адренорецепторов сосудов, что является дополнительным фактором, способствующим устранению мышечного спазма. Таким образом, препарат оказывает тройное действие: уменьшает мышечный спазм, улучшает кровообращение, купирует боль [15]. Важным преимуществом Мидокалма перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и мышечной слабости, поэтому прием препарата не оказывает влияния на способность водителя управлять транспортным средством [16].

Результаты проведенного в 2015 г. международного проспективного многоцентрового открытого фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по изучению применения толперизона (Мидокалм) в реальной клинической практике, в котором участвовали 13 стран, в том числе и Республика Беларусь, подтвердили высокую эффективность препарата при болевых синдромах, сопровождающихся мышечным спазмом. В анализ были включены данные 35 383 пациентов, 25,84% из них оценивали проведенное лечение толперизоном как «отличное», 34,14% – как «очень хорошее», 37,13% – как «хорошее» [17].

В зависимости от интенсивности болевого синдрома возможно применение Мидокалма в двух формах выпуска. При острой, интенсивной боли показано использование Мидокалма 1,0 мл (100 мг Мидокалма + 2,5 мг лидокаина) внутримышечно

2 раза в сутки в течение 5 дней с последующим назначением таблетированной формы (Мидокалм 150 мг 3 раза в сутки). При умеренном болевом синдроме рекомендовано применение Мидокалма по 150 мг 3 раза в сутки.

В открытом нерандомизированном проспективном исследовании на 242 пациентах с острой болью в нижней части спины было показано преимущество комбинированной схемы лечения НПВС и толперизоном перед применением только НПВС. Сравнивали комбинацию толперизона (по 150 мг 3 раза в день) с ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в день) и монотерапию ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в день). Эффективность и безопасность оценивали через 8 и 14 дней. Уменьшение боли было отмечено в обеих группах, однако комбинированная терапия характеризовалась более высокой эффективностью – достоверная разница между группами была отмечена уже на 8-й день терапии. При этом комбинированная терапия почти полностью купировала боль через 14 дней [18]. В другом исследовании добавление толперизона 450 мг/сут к НПВС при острой неспецифической боли в спине способствовало быстрому выздоровлению, уменьшению продолжительности заболевания и временной нетрудоспособности по сравнению с монотерапией НПВС [19]. Благодаря современным технологиям была разработана новая форма Мидокалма – Мидокалм Лонг 450 мг. Это форма с пролонгированным действием за счет модифицированного высвобождения активного вещества. Фармакокинетические особенности этого препарата обеспечивают стабильную терапевтическую концентрацию активного вещества в течение 24 часов. Использование пролонгированной формы Мидокалм Лонг 450 мг, которую назначают 1 раз в день, является удобным решением, позволяющим улучшить приверженность к терапии, особенно при назначении комплексных терапевтических схем [19].

Лечение болевого синдрома в спине имеет четко разработанный алгоритм, включающий не только фармакотерапию, но и физиотерапию, физические упражнения.

Таким образом, болевой синдром занимает лидирующее положение в практической неврологии, является причиной кратковременной или стойкой утраты трудоспособности. Поэтому грамотный дифференцированный подход к клиническим проявлениям заболевания и выбор необходимого объема медицинского вмешательства, в частности комплексного использования ацеклофенака с толперизоном, способствует быстрому регрессу боли, мышечного напряжения, увеличению подвижности позвоночника и значительному улучшению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chichasova N.V. Differential diagnosis for damage to joints and spine. *Modern rheumatology*. 2020;2:14–19. (In Russian)
2. Filatova E.S., Karateev A.E., Filatova E.G. Back pain: the most common mistakes in diagnosis and therapy. *Russian medical journal «Medical Review»*. 2018;11:3–8. (In Russian)
3. Avetisova K.N. Algorithms for diagnosis and treatment for complaints of back pain: a therapist's approach. *Practitioner*. 2022;9:11–15. (In Russian)
4. Yakhno N.N., Podchufarova E.V. *European recommendations for the treatment of non-specific pain in the lumbosacral region in primary care: abstract*. M., 2010;24 p. (In Russian)
5. Sadokha K.A., Golovko A.M., Krotov V.V. Differential diagnosis and basic principles of treatment of diseases with back pain. *Medical news*. 2022;5:12–19. (In Russian)
6. Khabirov F.A., Khabirova Yu.F. *Clinical vertebroneurology*. Kazan. 2018; 596 p. (In Russian)
7. Popelyansky Ya.Yu. *Orthopedic neurology (vertebroneurology): a guide for doctors*. 5th edition, revised and supplemented. M., 2011: 670 p. (In Russian)
8. Filonenko S.P., Yakushin S.S. *Joint pain. Differential diagnosis*. M., 2010; 176 p. (In Russian)
9. Bagirova G.G. Selected lectures on rheumatology. M., 2011: 256 p. (In Russian).

10. Romanenko I.V., Dubenko A.E. The art of pain syndrome therapy: based on materials from the Second East European Congress on Pain (Odessa, June 1–3, 2016). *Health of Ukraine*. 2016;3(38):2021. (In Russian).
11. Bunchuk N.V., Nasonova V.A. *Selected lectures on clinical rheumatology*. M., 2011; 272 p. (In Russian)
12. Lila A.M. Application of Aertal in rheumatological practice. *Directory of a polyclinic doctor*. 2010;8:47–49. (In Russian)
13. Cherevatenko R.F. The role of aceclofenac (Aertal) in the complex treatment of nonspecific lumbodinia. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2018;12:96–99. (In Russian)
14. Kukushkin M.L. Aertal in complex therapy of nonspecific pain in the lower back. *Neurological Journal*. 2010;15(5):57–61. (In Russian)
15. Devlikamova F.I. Study of the effectiveness of Mydocalm-Richter in local injection therapy of the myofascial trigger zone. Effective pharmacotherapy. *Neurology*. 2016;5(38):47–52. (In Russian)
16. Titova N.V. Therapeutic potential of tolperisone (Mydocalm) in the treatment of nonspecific low back pain. *Clinical pharmacology and therapy*. 2024;2:35–39. (In Russian)
17. Skoromets A.A., Gekht A.B., Galanov D.V. Results of an international pharmacoepidemiological observational project on the use of mydocalm for the treatment of pain syndromes accompanied by muscle spasms. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2015;115(12):104–109. (In Russian)
18. Bhattacharjya B., Naser S.M., Diswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. *Indian J Phys Med Rehabil*. 2012;23(2):74–78.
19. Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Borisov K.N. Tolperisone (Mydocalm) in the complex therapy of acute lumbar pain. *Clinical pharmacology and therapy*. 2008;17(2):36–38. (In Russian)

<https://doi.org/10.34883/Pl.2024.27.6.011>



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Апиксабан: новые возможности антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.10.2024

Принята: 22.11.2024

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Проблема профилактики и лечения тромбоемболических осложнений в различных сосудистых бассейнах с применением антикоагулянтов имеет чрезвычайно важную медицинскую и социальную значимость вследствие высокой частоты возникновения тромбозов и тромбоемболий разных локализаций, тенденции к их рецидивированию, возможных осложнений, а также высокой стоимости лечения. В данном практико-ориентированном обзоре представлена информация о клинико-фармакологических характеристиках и рациональном применении апиксабана – прямого перорально активного ингибитора коагуляционного фактора Ха, широко применяемого в мировой клинической практике для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений. Представленная информация является результатом анализа и синтеза доказательств, полученных в клинических исследованиях, с учетом актуальных клинических рекомендаций. Сделан акцент на аспекты, важные для врачей первичного звена: врачей общей практики, терапевтов и кардиологов, а также хирургов и травматологов, что призвано помочь в принятии клинических решений по проведению антикоагулянтной терапии с использованием апиксабана в амбулаторных условиях. Сформулированы концепция и критерии «надежного лекарственного препарата для амбулаторной практики» и представлена степень соответствия апиксабана данным критериям.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямой оральный антикоагулянт, апиксабан, тромбоемболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей

Golubev S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Apixaban: New Opportunities for Anticoagulant Therapy in Outpatient Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.10.2024

Accepted: 22.11.2024

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

The problem of prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in various vascular beds with anticoagulants is of extreme medical and social importance due to the high incidence of thromboses and thromboembolisms of various localizations, the tendency to recurrence, possible complications, and the high cost of treatment. Apixaban is a direct orally active inhibitor of coagulation factor Xa, widely used in world clinical practice for the prevention and treatment of thromboembolic complications. The information presented is the result of an analysis and synthesis of evidence obtained from clinical trials, taking into account relevant clinical recommendations. Emphasis is placed on aspects that are important for primary care physicians: general practitioners, internists and cardiologists, as well as surgeons and traumatologists, which is intended to help in making clinical decisions on anticoagulant therapy with apixaban in outpatient settings. The concept and criteria of a "reliable drug for outpatient practice" are formulated and the degree of compliance of apixaban with these criteria is presented.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulant, apixaban, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, endoprosthetics of large joints of the lower extremities

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема профилактики и лечения тромбозомболических осложнений в различных сосудистых бассейнах имеет чрезвычайно важную медицинскую и социальную значимость вследствие высокой частоты возникновения тромбозов и тромбозомболий разных локализаций, тенденции к их рецидивированию, возможных осложнений, а также высокой стоимости лечения. Наряду с тромболитиками и антиагрегантами, препараты, воздействующие на коагуляционный гемостаз через подавление синтеза в печени или активности в кровотоке коагуляционных факторов, относятся к жизненно важным антитромботическим средствам. Антикоагулянты могут применяться парентерально или перорально; последние, по понятным причинам удобства применения, являются основными антикоагулянтами в амбулаторной практике. В настоящее время достигнутый прогресс в этой области связывают с внедрением в клиническую практику активных при приеме внутрь (оральных) антикоагулянтов прямого действия (прямых), то есть блокирующих эффекты активированных факторов свертывания (IIa, Xa) в циркулирующей крови – месте развития тромботических катастроф.

В мировой клинической практике применяются различные прямые оральные антикоагулянты (ПОАК): аписабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан. Уникальной особенностью фармацевтического рынка и, соответственно, клинической практики Республики Беларусь явилось длительное отсутствие как оригинального, так и воспроизведенных препаратов аписабана – ингибитора Ха-фактора, что существенно ограничивало возможности антикоагулянтной профилактики и терапии в системе здравоохранения. В последние годы ситуация изменилась, препараты аписабана зарегистрированы и производятся в Республике Беларусь [1], однако информированность практикующих врачей о клинико-фармакологических характеристиках и основах рационального применения аписабана остается недостаточной. Между тем, в отличие от Беларуси, препараты аписабана находят широкое клиническое применение в мировой практике. Так, по данным аналитической платформы IQVIA MIDAS за I полугодие 2020 г., аписабан был назван оральным антикоагулянтом № 1 в мире по количеству дней назначенного лечения пациентам по показаниям фибрилляция предсердий (ФП) и венозная тромбоэмболия (ВТЭ), а осенью 2022 г. оригинальный препарат аписабана был признан лучшим рецептурным брендом в России по версии IQVIA RX AWARDS по итогам маркетингового исследования ФармаТренд [2].

Целью настоящего практико-ориентированного краткого обзора явилось представление актуальной научной информации для врачей первичного звена: врачей общей практики, терапевтов и кардиологов, а также хирургов и травматологов, работающих в амбулаторных условиях, по оптимизации клинических решений при проведении антикоагулянтной терапии с использованием аписабана.

Зарегистрированными показаниями для клинического применения аписабана являются [1]:

- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП (таблетки 2,5 мг и 5 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА у взрослых (таблетки 2,5 мг и 5 мг);
- профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (таблетки 2,5 мг).

■ ПРАКТИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ АПИКСАБАНА

Многие десятилетия варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК) благодаря своей монополии находили широкое применение как средства плановой пероральной профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений при ФП. К сожалению, варфарин и другие АВК не являются идеальными антикоагулянтами в амбулаторной практике в силу множества причин, среди которых узкий терапевтический диапазон, медленное начало действия и длительное последствие, непредсказуемый ответ на стартовую дозировку, необходимость в частом лабораторном мониторинге для достижения терапевтического эффекта и предотвращения токсического действия. Свой негативный вклад вносят и многочисленные нежелательные взаимодействия варфарина с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, генетический полиморфизм пациента. Поэтому несоблюдение ряда условий рационального применения варфарина чревато неэффективностью лечения или развитием тяжелых геморрагических осложнений, включая инсульт. По данным

метаанализа клинических исследований, в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени периода наблюдения [3]. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании терапия варфарином у пациентов с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений [4].

Факторы, кратко изложенные выше, послужили основанием для разработки новых, более безопасных и, возможно, более эффективных пероральных антикоагулянтов по сравнению с АВК. Первым из них стал прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат, разрешенный к клиническому применению в 2010 году, затем регуляторное одобрение получили прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан в 2011 году и апиксабан в 2012 году.

Апиксабан – мощный пероральный прямой ингибитор, обратимо и высокоселективно блокирующий активный центр коагуляционного фактора Ха. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется присутствие антитромбина III. Апиксабан ингибирует как свободный, так и связанный с тромбом фактор Ха, а также активность протромбиназы. Протромбиназа – сложный комплекс, который состоит из активированных X и V факторов свертывания, формирующийся на фосфолипидной поверхности мембран тромбоцитов в присутствии ионов кальция, который катализирует превращение II фактора (тромбина) из неактивной формы в активную. Апиксабан не обладает прямым антиагрегантным действием, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Таким образом, за счет ингибирования активности фактора Ха апиксабан предотвращает образование тромбина и последующее формирование тромбов [5].

Абсолютная биодоступность апиксабана составляет 50% при его применении внутрь в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), максимальная его концентрация (C_{max}) достигается в течение 3–4 часов после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на показатели площади под кривой «концентрация – время» (AUC) или C_{max} апиксабана, поэтому его, в отличие от ривароксабана, можно принимать независимо от приема пищи. Период полувыведения апиксабана составляет 12 ч., что делало обоснованным его клиническое изучение с кратностью применения 2 раза в сутки. Апиксабан в организме подвергается метаболизму с участием системы цитохрома P450 (прежде всего CYP3A4, в меньшей степени другими семействами). Поэтому следует избегать сочетанного применения апиксабана с сильными индукторами или ингибиторами CYP3A4 [1]. Выделение апиксабана и его метаболитов почками составляет лишь 27% от его клиренса, что способствует безопасному применению препарата при нарушении функции почек [5].

■ АПИКСАБАН В ПРОФИЛАКТИКЕ АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Медико-социальная значимость фибрилляции предсердий и роль антикоагулянтов

ФП относится к частым видам нарушений ритма сердца, причем частота ее возникновения напрямую связана с возрастом человека. Предполагается, что риск развития ФП в течение жизни имеет каждый третий человек, особенно после 40 лет.

В связи с тенденцией к старению населения, растущим бременем опосредующих эту аритмию заболеваний, появлением новых технологий для диагностики ожидается, что с 2010 г. по 2060 г. число пациентов с ФП удвоится [6].

ФП является единственным видом аритмий сердца, ассоциированным с тромбоэмболическими осложнениями, вследствие уникальности патогенетических механизмов тромбообразования. Так, при ФП происходят расширение полости левого предсердия, утрата его механической систолы, замедление кровотока, особенно в ушке левого предсердия. Указанное развивается на фоне активации системы свертывания крови и нарушения функции эндотелия, связанных с заболеванием, проявлением которого является ФП. Каскад синергических реакций существенно увеличивает риск тромбообразования в полости левого предсердия, наиболее часто – в его ушке, где в наибольшей степени замедлен кровоток. Проникновение тромба или его фрагмента через левый желудочек в аорту и далее в ее ветви приводит к развитию ишемического инсульта (при попадании в артерии мозга) либо системных эмболий (артерии кишечника, селезенки, почек, конечностей). Усиление риска тромбообразования в ушке левого предсердия также происходит на фоне его часто встречающихся морфологических особенностей/аномалий в виде повышенной трабекулярности и деформаций [7].

По мировым оценочным данным, распространенность ФП может составлять 2–4% населения, причем наличие любой клинической формы фибрилляции предсердий связано с увеличением риска смерти в 1,5–3,5 раза [6]. Можно полагать, что в Республике Беларусь данным видом аритмии страдает до 350 000 человек. Согласно данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, за 2023 год в стране было зарегистрировано более 41 000 инсультов [8], из которых около 85% ишемические. Согласно мировой статистике, на долю кардиоэмболических инсультов приходится около 30% от общего числа ишемических инсультов. Следовательно, в Республике Беларусь за 2023 год случилось около 10 000 кардиоэмболических инсультов на фоне ФП.

С другой стороны, в общей популяции без ФП риск ишемического инсульта в течение жизни составляет около 20–25%, однако у пациентов с ФП этот риск в 5 раз выше, по сравнению с теми, у кого нет ФП. Антикоагулянтная терапия может снизить риск инсульта на 60%. Пожизненный риск геморрагического инсульта в общей популяции составляет около 2–6%. У лиц, принимающих антикоагулянты, риск геморрагического инсульта составляет 0,1–0,6% в год и зависит от вида антикоагулянта и факторов риска пациента [6].

Приведенные эпидемиологические данные позволяют понять значимость рациональной антикоагулянтной терапии для прогноза пациентов с ФП, а также наличие нереализованных возможностей по повышению эффективности профилактики инсультов. Согласно современным клиническим рекомендациям, наиболее действенным способом медикаментозной профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП является длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов [6]. В настоящее время повышение эффективности такой профилактики связывают с предпочтительным использованием новых ПОАК, изученных в сравнительных с варфарином рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы, ставших основанием для их регистрации по данному показанию. Исключение составляют пациенты с механическими клапанами сердца,

митральным стенозом средней и тяжелой степени, а также антифосфолипидным синдромом [1, 6].

«Неудобства» варфарина могут частично объяснять, почему некоторые врачи до сих пор при ФП предпочитают применять ацетилсалициловую кислоту (АСК), не требующую контроля каких-либо лабораторных показателей. Однако следует помнить, что применение АСК, в том числе в комбинации с клопидогрелем, для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП сопровождается сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, но значительно уступает в эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий. Поэтому, согласно современным международным рекомендациям, антитромбоцитарные препараты (монотерапия АСК или в комбинации с клопидогрелем) не назначаются у пациентов с ФП вместо антикоагулянтов для профилактики инсультов [6].

Роль оценочных шкал риска инсульта и кровотечения при решении вопроса о назначении антикоагулянта при фибрилляции предсердий

В соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с ФП 2024 года [6] для оценки риска инсульта при ФП рекомендовано использование модифицированной шкалы CHA₂DS₂-VA. Из прежней шкалы CHA₂DS₂-VASc исключен фактор пола (женский). Показатель CHA₂DS₂-VA=1 рекомендуется считать показателем повышенного риска тромбоэмболии и учитывать при принятии решения о начале пероральной антикоагуляции, CHA₂DS₂-VA≥2 требует назначения перорального антикоагулянта, как правило, ПОАК. При этом пероральная антикоагуляция рекомендуется для профилактики ишемического инсульта и тромбоэмболии всем пациентам с ФП и гипертрофической кардиомиопатией или амилоидозом сердца, независимо от оценки по данной шкале [6]. Указанные новации пока ожидают своего одобрения в отечественных стандартах диагностики и лечения ФП, и в этой связи мы бы хотели обратить внимание на утвержденную в стране общую характеристику лекарственного препарата апиксабан, в которой начало антикоагуляции показано всем взрослым пациентам с неклапанной ФП, имеющим один или несколько факторов риска, таких как предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, симптоматическая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA) [1].

Еще одна шкала приводилась и приводится в рекомендациях ESC и используется в нашей стране – шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED. Однако следует помнить, что расчетный риск кровотечения, полученный с ее использованием, не может являться основанием для назначения или отмены антикоагулянтной терапии, что еще раз подчеркнуто в последней версии рекомендаций 2024 года [6]. Скорее, данная шкала может помочь в выявлении модифицируемых факторов риска кровотечения у конкретного пациента, с тем чтобы устранить их и повысить безопасность терапии.

Заметим также, что клиническая форма ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) не должна влиять на принятие решения о проведении антикоагулянтной терапии, то есть при любой клинической форме ФП необходимо рассмотреть назначение перорального антикоагулянта.

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана при фибрилляции предсердий

Эффективность апиксабана для профилактики инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП была изучена в рандомизированном двойном слепом сравнительном клиническом исследовании в параллельных группах с варфарином (РКИ III фазы – регистрационное) – ARISTOTLE (NCT 00412984) [9]. В общей сложности 18 201 пациент с неклапанной ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта был рандомизирован для приема апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки при наличии двух и более критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, уровень креатинина плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0; длительность терапии в среднем составляла 20 месяцев. Средний возраст пациентов составил 69,1 года, средний балл по шкале CHADS₂ – 2,1, пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе – 18,9%. Исходно дизайн исследования предполагал тестирование гипотезы о том, что исследуемый препарат не хуже, чем контрольный. Однако апиксабан оказался не только «не хуже» варфарина, но и убедительно продемонстрировал более высокие эффективность и безопасность.

Частота основного исхода (инсульт и системная тромбоэмболия) составила 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год – в группе апиксабана (снижение относительного риска (ОР) составило 21% в сравнении с варфарином; $p=0,01$ – для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% при лечении апиксабаном (снижение ОР 31%; $p<0,001$), со статистически значимым снижением на 49% ($p<0,001$) геморрагических инсультов в группе апиксабана. Также отмечено снижение риска больших кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год на варфарине против 3,17% в год на апиксабана ($p<0,001$). Значимым интегральным клиническим результатом следует считать более низкие показатели общей смертности в группе апиксабана – 3,52% случаев по сравнению с группой варфарина – 3,94% (снижение ОР составило 11%; $p=0,047$). Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у получавших апиксабан. Общая частота прекращения терапии в связи с нежелательными реакциями составила 1,8% для апиксабана и 2,6% для варфарина [10].

Принимая во внимание результаты регистрационных РКИ других ПОАК в сравнении с варфарином при ФП (дабигатрана – RE-LY, ривароксабана – ROCKET-AF), следует отметить, что, хотя детально сопоставлять результаты этих исследований не представляется возможным, только в исследовании ARISTOTLE, изучавшем апиксабан, было доказано превосходство данного ПОАК над варфарином по всем трем ключевым клиническим показателям: частоте инсультов / системной эмболии, частоте больших кровотечений, частоте общей смертности (рис. 1). В мае 2019 г. исследование ARISTOTLE вошло в престижный список «Дюжина Дрэзена: статьи, изменившие клиническую практику с 2000 года» – рейтинг, составленный главным редактором New England Journal of Medicine, доктором Джеффри Дрэзеном (Jeffrey M. Drazen). Эксперт назвал исследование ARISTOTLE «одним из 12 исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику и жизнеспающих исследований за последние 19 лет» [11].

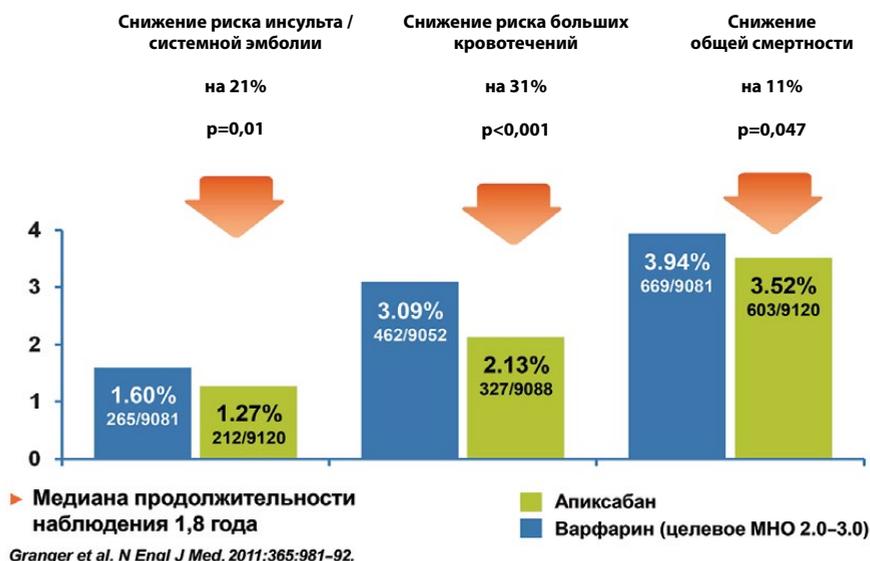


Рис. 1. Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий (по результатам рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE)
 Fig. 1. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with arterial fibrillation (based on the results of the ARISTOTLE randomized clinical trial)

Результаты клинического изучения апиксабана при фибрилляции предсердий в условиях полиморбидности и множественных лекарственных назначений

Основные результаты РКИ ARISTOTLE дополняются данными анализа в подгруппах пациентов как в отношении эффективности, так и безопасности лечения, что является клинически важным, поскольку пациенты с ФП часто имеют множественную патологию и нуждаются в сочетанной терапии.

Так, апиксабан эффективнее и безопаснее варфарина, если применяется для вторичной профилактики инсульта (3436 пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе) [12]. Апиксабан сохраняет свои преимущества перед варфарином независимо от сопутствующего приема амиодарона (2051 пациент, принимавший амиодарон на момент включения в исследование), на фоне которого риск инсульта и системных тромбоэмболий был выше практически в 1,5 раза. Более того, частота инсульта и системной тромбоэмболии снижалась при приеме апиксабана в сравнении с варфарином у получающих амиодарон на 33%, у не получающих – на 18%. Возможно, это связано с меньшей предсказуемостью эффекта варфарина на фоне его фармакокинетического взаимодействия с амиодароном (амиодарон вмешивается в метаболизм варфарина через CYP2C9-путь) [13].

На фоне полипрагмазии (13 932 пациента с применением 5 и более лекарственных препаратов) сохраняются преимущества апиксабана при лечении ФП в отношении частоты развития инсультов и общей смертности, но не в отношении частоты больших кровотечений; у принимающих 9 и более препаратов частота больших

кровотечений была сопоставима на фоне апиксабана и варфарина [14]. При этом пациенты с ФП реже отказывались от приема апиксабана, чем от приема варфарина (4046 пациентов, прекративших прием исследуемых препаратов до завершения исследования) [15].

Апиксабан сохраняет свои преимущества по эффективности и безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий и онкологическим процессом [16]. У пациентов с ФП и анемией (2288 пациентов с анемией на момент включения в исследование – уровень гемоглобина крови менее 130 г/л для мужчин и менее 120 г/л для женщин), которая увеличивает риски больших кровотечений и общую смертность в данной группе, сохраняются все преимущества апиксабана по сравнению с варфарином [17].

Риск кровотечений при применении апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий

ПОАК в сравнении с АВК имеют разные профили безопасности, прежде всего это касается риска больших экстракраниальных и в первую очередь желудочно-кишечных кровотечений. Для минимизации риска кровотечений на терапии ПОАК необходим индивидуальный подход к выбору препарата для каждого конкретного пациента.

В базовых регистрационных РКИ было показано, что при учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут имеет преимущество перед варфарином. При сравнении с варфарином использование обеих доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана сопряжено с более низким риском геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений; однако при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут и ривароксабана повышается риск крупных желудочно-кишечных кровотечений. Частота таких кровотечений (по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), включая кровотечения в верхнем и нижнем отделах ЖКТ и ректальное кровотечение) при применении апиксабана была сравнима с таковой при применении варфарина и составила 0,76% и 0,86% в год соответственно (ОР=0,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–1,15; $p=0,37$). По данному параметру апиксабан – единственный ПОАК, который не увеличивал риски больших желудочно-кишечных кровотечений в стандартной дозе, рекомендуемой для лечения ФП, что делает его препаратом выбора среди ПОАК при высоком риске кровотечений из ЖКТ или после таковых [18]. Число малых кровотечений у пациентов с ФП в РКИ ARISTOTLE на фоне приема апиксабана было в 1,5 раза меньше, чем при приеме варфарина. Малые кровотечения также неблагоприятно влияют на прогноз, практически вдвое увеличивая смертность и число последующих больших кровотечений [19].

Генез имеющихся различий в профиле безопасности ПОАК точно не определен. Однако фармакологическая логика подсказывает, что для препарата, циркулирующего и оказывающего свои эффекты в крови, может иметь важное значение вариабельность его концентрации. В сравнительном исследовании фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана при приеме 2 раза в сутки и ривароксабана при назначении 1 раз в сутки у здоровых добровольцев были оценены суточные колебания концентрации препаратов в крови и анти-Ха-активности. Колебания концентрации ривароксабана характеризовались однокорной кривой, апиксабана – двукорной

в течение суток. Показатели анти-Ха-активности в течение первых часов после приема ривароксабана были отчетливо выше, а к концу суток – ниже по сравнению с апиксабаном. Апиксабан с кратностью приема два раза в сутки продемонстрировал меньшую вариабельность экспозиции между субъектами, более высокий минимум и меньшие колебания анти-Ха-активности и концентрации в плазме от пика к минимуму, что предполагает более постоянную антикоагуляцию по сравнению с ривароксабаном при назначении один раз в сутки [20].

Апиксабан является единственным ПОАК, который сравнивали при ФП с применением АСК в РКИ AVERROES [21], включавшем 5599 пациентов с ФП, имевших высокий риск инсульта, но которые не могли получать варфарин; период наблюдения составил 1,1 года. Данное исследование было досрочно прекращено в силу очевидных преимуществ апиксабана перед АСК в отношении профилактики инсульта и системной тромбоэмболии. В данном исследовании привлекает внимание поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с группой АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной в 2 группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год – в группе апиксабана; $p=0,57$); по частоте внутричерепных кровотечений также различий не отмечалось. Итак, апиксабан, по сравнению с АСК, оказался эффективнее в отношении профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, а по безопасности был не хуже. По образному выражению одного из организаторов исследования AVERROES, именно апиксабан «вбил последний гвоздь в гроб аспирина у больных ФП».

Использование апиксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий

Увеличение возраста пациента с пороговыми значениями 65 и 75 лет является мощным потенцирующим фактором ежегодного риска инсульта у пациентов с ФП. Актуальные рекомендации ESC 2024 года подчеркивают важность антикоагуляции, наряду с выявлением и коррекцией рисков кровотечения, у пожилых пациентов [6].

В субанализе исследования ARISTOTLE при приеме апиксабана 5 мг два раза в сутки по сравнению с варфарином риск инсульта/тромбоэмболий оказался ниже на 29% в возрастной группе ≥ 75 лет (ОР=0,71; ДИ 0,53–0,95). Также у пациентов старше 75 лет с ФП апиксабан снижал риски больших кровотечений на 36% (ОР=0,64; ДИ 0,52–0,79) [22], а статистические различия по частоте возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином отсутствовали (ОР=0,99, ДИ 0,69–1,42), что делает апиксабан препаратом выбора для пациентов старших возрастных групп [23].

Согласно набирающей популярность пациентоориентированной системе оценки медикаментозной терапии у пожилых FORTA (Fit for The Aged, версия 4), валидированной и поддерживаемой экспертами медицинского факультета Гейдельбергского университета (Германия), апиксабану – единственному среди ПОАК – присвоена высшая категория А (A-absolutely) при ФП, что означает рекомендуемый препарат для пожилых пациентов в связи с явным преимуществом при определении соотношения эффективность/безопасность, доказанным при применении по данному показанию [24].

Апиксабан у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезную проблему современной медицины как в клиническом, так и в эпидемиологическом аспекте. В мире ХБП страдают более 500 млн человек, в том числе 10 млн с терминальной стадией и 2 млн находятся на заместительной почечной терапии. Частота как ХБП, так и ФП увеличивается с возрастом, и их сочетание составляет 0,4–2,0% в общей популяции. Интересно, что факт наличия ХБП увеличивает риск возникновения ФП, а ФП в свою очередь – ХБП. Распространенность ФП увеличивается по мере ухудшения экскреторной функции почек и приближается к 15% при терминальной болезни почек. При прогрессировании ХБП у пациентов с ФП увеличивается как риск инсульта, так и риск кровотечений. Поэтому понятен широкий интерес к использованию ПОАК для профилактики тромбозов и эмболий у пациентов с ХБП [25].

В субанализе исследования ARISTOTLE у пациентов с ФП апиксабан оказался эффективнее варфарина в предотвращении инсульта или системной эмболии и снижении смертности независимо от функции почек. Эти результаты были постоянными, независимо от методов оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Апиксабан ассоциировался с меньшим числом крупных кровотечений во всех диапазонах расчетной СКФ. Более того, относительное снижение риска крупных кровотечений было выше у пациентов с расчетной СКФ <50 мл/мин [26].

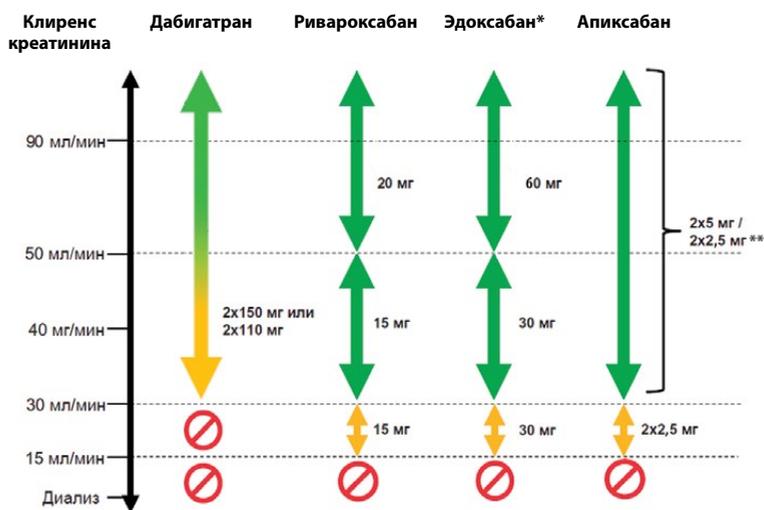
У пациентов с ФП и ХБП с клиренсом креатинина до 30 мл/мин нет необходимости в снижении дозы апиксабана на основе расчета данного показателя (рис. 2). В отличие от других ПОАК, в этом диапазоне функции почек применяется уникальное правило снижения дозы апиксабана с 5 мг 2 раза в сутки до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии у пациента хотя бы двух из следующих трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л [1]. При клиренсе креатинина в диапазоне 15–29 мл/мин применяется сниженная доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки. Отметим, что, в отличие от Беларуси и других европейских стран, регуляторное агентство США (FDA) разрешило применение апиксабана у пациентов с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе.

Произвольные изменения схемы дозирования (разовой дозы, кратности приема) апиксабана, равно как и других ПОАК, отличные от режимов применения, изученных в РКИ и указанных в общей характеристике лекарственного препарата (инструкции по медицинскому применению), не рекомендуются [1, 6].

Апиксабан у пациентов с нарушениями функции печени

Пациенты с заболеваниями печени подвержены повышенному риску как тромбозов, так и кровотечений. Важнейшим причинным фактором последних является нарушение синтеза почти всех факторов свертывания крови в печени. Многие пациенты с печеночной недостаточностью страдают ФП и тромбоемболическими осложнениями, что требует приема ПОАК [27].

Легкая (класс А по Чайлду – Пью) и умеренная (класс В по Чайлду – Пью) печеночная недостаточность не оказывает заметного влияния на фармакокинетику апиксабана [28]. Коррекция дозы у пациентов с легкой или умеренной печеночной



Steffel et al. *Europace*. 2021;23:1612–1676.

* Препарат не зарегистрирован в Республике Беларусь; ** при наличии у пациента хотя бы двух из следующих трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л

Рис. 2. Режимы дозирования прямых оральных антикоагулянтов в зависимости от функции почек согласно общей характеристике лекарственного препарата
Fig. 2. Dosing regimens of direct oral anticoagulants according to summary of product characteristics

недостаточностью не требуется [1]. Фармакокинетика апиксабана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлду – Пью) не оценивалась. Поскольку у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью могут быть исходные нарушения коагуляции, а клинический опыт применения апиксабана у этих пациентов невелик, при тяжелой печеночной недостаточности использование апиксабана не рекомендуется [1].

■ АПИКСАБАН В УПРАВЛЕНИИ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ И ЭМБОЛИЯМИ

Клиническая эффективность и безопасность апиксабана при лечении тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии, а также в профилактике их рецидивов

ВТЭ, клинически проявляющаяся в виде ТГВ или ТЭЛА, является третьим по частоте острым сердечно-сосудистым синдромом в мире после инфаркта миокарда и инсульта, а также одной из основных причин смертности. Большинство ВТЭ развивается в амбулаторных условиях, при этом за последние два десятилетия регистрируется неуклонный рост заболеваемости. Наиболее опасным проявлением ВТЭ является ТЭЛА, которая, как правило, представляет собой отсроченное во времени последствие ТГВ (примерно в 50% случаев). Лечение проводится с учетом классификации ТЭЛА на группы высокого, промежуточного и низкого риска, последняя является наиболее частой. Основой лечения ТГВ и ТЭЛА является применение

антикоагулянтов, длительность которого зависит от персистенции факторов риска повторной ВТЭ [29].

Эффективность и безопасность апиксабана в лечении острой ВТЭ и предотвращении ее рецидивов были убедительно продемонстрированы в РКИ AMPLIFY и AMPLIFY-EXT, а также в РКИ CARAVAGGIO с участием онкологических пациентов. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY [30], включавшем 5395 пациентов, было проведено сравнение применения апиксабана и традиционной терапии эноксапарином/варфарином при острой ВТЭ. Апиксабан назначался в стартовой дозе 10 мг дважды в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев. Лечение апиксабаном оказалось не менее эффективным (первичной комбинированной конечной точкой служила частота подтвержденных случаев рецидивов ВТЭ (нелетальный ТГВ или нелетальная ТЭЛА) или обусловленных ВТЭ случаев смерти), чем стартовая терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) с переходом на прием варфарина, с более низкой частотой больших и клинически значимых кровотечений, а также меньшей частотой и продолжительностью госпитализаций [31]. Сопутствующее применение антитромбоцитарных средств в исследовании AMPLIFY (у 813 пациентов) не влияло на эффективность лечения в группах сравнения, но пропорционально повышало частоту кровотечений в обеих группах при сохранении для апиксабана преимуществ по безопасности [32]. В данном исследовании обращает на себя внимание тот факт, что все пациенты получали нагрузочную дозу апиксабана (10 мг 2 раза в сутки) всего в течение 7 дней, при этом на всех этапах лечения у пациентов со снижением клиренса креатинина вплоть до 15 мл/мин коррекция дозы апиксабана не применялась.

Изучение эффективности апиксабана после стартового лечения ТЭЛА и ТГВ (в течение 6–12 месяцев) в качестве первой линии продленной профилактики рецидива ВТЭ проведено в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AMPLIFY-EXT, включавшего в общей сложности 2482 пациента [33]. Длительное, в течение 12 месяцев, применение апиксабана как в дозе 2,5 мг дважды в сутки, так и в дозе 5 мг дважды в сутки статистически значимо снижало количество рецидивов венозной тромбоэмболии и всех случаев смерти без повышения частоты больших кровотечений по сравнению с плацебо [34]. Продленное применение апиксабана также значимо снижало частоту госпитализаций по любой причине и удлиняло время до первой госпитализации по сравнению с приемом плацебо [35].

Таким образом, исследовательская программа AMPLIFY продемонстрировала возможность и целесообразность первоначального лечения ВТЭ с использованием перорального современного антикоагулянта прямого действия, а также еще раз подчеркнула необходимость проведения длительной профилактики повторных ТЭЛА и/или ТГВ у пациентов с сохраняющимися факторами риска возникновения ВТЭ. В настоящее время эти подходы и изученные схемы дозирования апиксабана одобрены национальными стандартами диагностики и лечения ТГВ [36]. Зачастую врач, принимая решение о сроках лечения и проведении или непроведении профилактики повторных ТГВ или ТЭЛА с использованием ПОАК, ориентируется на лабораторные данные пациента (коагулограмму, уровень D-димеров и др.) или данные инструментальных исследований, что не соответствует современным взглядам на проблему. В соответствии с имеющимися медицинскими рекомендациями короткая продолжительность лечения (но не менее 3 месяцев) должна основываться

на переходящих факторах риска (например, недавнее хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация), т. е. при таком характере факторов риска лечение продолжается не менее 3 месяцев без последующего профилактического применения апиксабана. При сохранении факторов риска повторной ВТЭ лечение продолжается не менее 6 месяцев с переходом на профилактические дозы апиксабана длительно, при этом врач постоянно должен взвешивать пользу терапии для пациента и риски кровотечений [1].

Особенности управления венозными тромбозомболическими осложнениями при злокачественных новообразованиях: место апиксабана

ВТЭ являются второй по значимости причиной смерти у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) после самого онкологического процесса. Частота ТГВ и/или ТЭЛА у пациентов с ЗНО в 4–7 раз выше по сравнению с пациентами без таковых. При проведении химиотерапии этот риск возрастает более чем в 6 раз, причем наиболее опасны первые три месяца после постановки диагноза ЗНО. У пациентов с ЗНО и отдаленными метастазами риск ВТЭ увеличивается в 20 раз по сравнению с пациентами с ЗНО без метастазов. Одновременно со значимым увеличением риска ВТЭ при большинстве видов ЗНО имеет место параллельное возрастание риска кровотечений, причем как крупных, так и клинически значимых небольших кровотечений. «Золотым стандартом» антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов уже на протяжении длительного времени являются НМГ. Их использование статистически значимо уменьшает риск ВТЭ на 44% и ТЭЛА на 39% при некотором росте риска кровотечений, в большей степени клинически значимых небольших [37, 38]. Несмотря на высокую эффективность и относительно благоприятный профиль безопасности препаратов НМГ, следует отметить, что инъекционный путь введения создает неудобства для их длительного применения на амбулаторном этапе лечения, что может сказываться на качестве жизни и приверженности пациентов терапии и, как следствие, на ее эффективности.

Эффективность и безопасность применения апиксабана у пациентов с ЗНО была оценена в РКИ CARAVAGGIO, где апиксабан сравнивался с НМГ (дальтепарин) в предотвращении рецидивов ВТЭ. Рецидивирующая ВТЭ имела место у 32 из 576 пациентов (5,6%) в группе апиксабана и у 46 из 579 пациентов (7,9%) в группе дальтепарина (ОР 0,63; ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Крупное кровотечение произошло у 22 пациентов (3,8%) в группе апиксабана и у 23 пациентов (4,0%) в группе дальтепарина (ОР 0,82; ДИ 0,40–1,69; $p = 0,60$). Таким образом, апиксабан продемонстрировал сравнимые с НМГ эффективность и безопасность в управлении ВТЭ при ЗНО [39].

Выполненный недавно российскими авторами метаанализ всех доступных клинических исследований апиксабана при ЗНО позволяет заключить, что апиксабан может быть средством выбора для лечения и профилактики рецидивов ВТЭ у пациентов с ЗНО на основе его значимого преимущества по эффективности при сходных показателях безопасности и большем удобстве применения по сравнению с НМГ [38].

В международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ВТЭ у онкологических пациентов 2022 года ключевыми рекомендациями (уровень 1А или 1В) являются: применение ПОАК в качестве стартовой и поддерживающей терапии тромбозов, связанных с раком, у пациентов, которые не входят в группу

высокого риска желудочно-кишечных или мочеполовых кровотечений, при отсутствии выраженного лекарственного взаимодействия или нарушения всасывания в ЖКТ; длительность применения НМГ или ПОАК в течение минимум 6 месяцев для лечения тромбоза, связанного с раком; первичная профилактика ВТЭ с использованием НМГ или ПОАК (апиксабан или ривароксабан) у амбулаторных пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, получающим противоопухолевую терапию и имеющим низкий риск кровотечения [40].

■ АПИКСАБАН В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ

Ежегодно в мире выполняется более 1,5 миллиона операций по эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей, при этом потребность в них неуклонно растет. В последние годы эти технологии активно развиваются в Республике Беларусь. Реконструктивные операции такого рода отличаются высокой эффективностью, однако являются травматичными и чреваты развитием массивной кровопотери. ВТЭ – типичное отсроченное последствие эндопротезирования; частота тромботических осложнений весьма вариабельна и, по разным оценкам, колеблется от 9% до 64%. Пациенты после планового эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава для профилактики ВТЭ нуждаются в профилактических дозах антикоагулянтов. Как правило, это пожилые люди, имеющие коморбидную сердечно-сосудистую и иную патологию, с заведомо высоким риском развития как ВТЭ, так и геморрагических осложнений. Поэтому для успеха лечения критически важна четкая координация мероприятий на амбулаторном и стационарном этапах, которая должна включать оптимальный выбор режима антикоагуляции (вида, дозы и сроков применения препарата).

Сравнительная эффективность и безопасность апиксабана в профилактике венозных тромботических осложнений после ортопедических вмешательств на крупных суставах нижних конечностей были изучены в серии клинических исследований ADVANCE. В исследовании ADVANCE-2 пациенты, перенесшие эндопротезирование коленного сустава, были рандомизированы на получение апиксабана 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки (n=1528) или эноксапарина 40 мг подкожно один раз в сутки (n=1529). Апиксабан начинали применять через 12–24 часа после закрытия раны, а эноксапарин – за 12 часов до начала операции. У всех пациентов через 10–14 дней выполнялась контрольная двусторонняя венография. Первичным критерием эффективности была составная конечная точка, включавшая следующие исходы: бессимптомный или симптомный ТГВ, несмертельную ТЭЛА и смерть от любой причины. Первичным критерием безопасности являлось кровотечение во время лечения. Первичный исход эффективности имел место у 15% пациентов группы апиксабана и у 24% – группы эноксапарина (ОР 0,62; ДИ 0,51–0,74, p<0,0001). Большие или клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались у 4% пациентов группы апиксабана и у 5% – группы эноксапарина (p=0,09). Таким образом, апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки в течение 10–14 дней, начиная с утра после тотального эндопротезирования коленного сустава, представляет собой более эффективную и удобную пероральную альтернативу эноксапарину без повышения риска кровотечения [41].

В клиническом исследовании ADVANCE-3 5407 пациентов, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного сустава, были рандомизированы на получение апиксабана 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки или эноксапарина подкожно 1 раз в сутки. Апиксабан начинали применять через 12–24 часа после закрытия раны, а эноксапарин – за 12 часов до начала операции. Профилактическое лечение проводилось в течение 35 дней, после чего выполнялась двусторонняя венография. Первичные критерии эффективности и безопасности были идентичны таковым в исследовании ADVANCE-2. Исходы эффективности наблюдались у 1,5% пациентов группы апиксабана и у 3,9% – в группе эноксапарина (ОР 0,36; ДИ 0,22–0,54, $p < 0,001$). Большие или клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались у 4,8% пациентов в группе апиксабана и у 5,0% – в группе эноксапарина (абсолютное снижение риска –0,2 процентных пункта; ДИ от –1,4 до 1,0). Таким образом, исследование ADVANCE-3 продемонстрировало преимущества в эффективности и схожую безопасность апиксабана по сравнению с эноксапарином в профилактике ВТЭ при эндопротезировании тазобедренного сустава [42].

Подчеркнем, что пациенты при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей получают первую дозу апиксабана через 12–24 ч. после операции, что является наиболее отсроченным началом лечения среди всех вариантов антикоагуляции. Это дает больше возможностей для лечащего врача в минимизации риска развития послеоперационного кровотечения, а также позволяет более активно использовать регионарную анестезию. Амбулаторный этап ведения этих пациентов должен обеспечить применение апиксабана в рекомендуемые (изученные в РКИ) сроки с тем, чтобы обеспечить максимальный результат данных крупных и высокотратных плановых оперативных вмешательств.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В октябре 2023 года в Беларуси был зарегистрирован отечественный генерический препарат Апиксабан-АМ в двух дозировках (5 мг и 2,5 мг) производства ООО «АмантисМед» [1], что обеспечило постоянную доступность апиксабана на фармацевтическом рынке и в клинической практике. Этот факт меняет подход к проведению антикоагулянтной терапии, который может быть более персонализированным, в том числе с учетом полиморбидности пациентов.

В настоящее время апиксабан включен в национальные стандарты Республики Беларусь (клинические протоколы) «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с тромбозом глубоких вен» (2022 г.) [36], «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями периферических артерий (взрослое население)» (2023 г.) [43], «Диагностика и лечение методом эндопротезирования пациентов (взрослое население) с заболеваниями коленного сустава» (2024 г.) [44], «Диагностика и лечение методом эндопротезирования пациентов (взрослое население) с заболеваниями тазобедренного сустава» (2024 г.) [45] и «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с травмами опорно-двигательного аппарата в стационарных условиях» (2024 г.) [46]. Препарат входит в Республиканский формуляр лекарственных средств; следует ожидать внесения препарата в Перечень основных лекарственных средств, служащий основанием для назначения фармакотерапии в амбулаторных условиях на льготной и бесплатной основе. Данные организационно-управленческие решения призваны обеспечить активное внедрение апиксабана в широкую клиническую практику как в условиях стационара, так и поликлиники.

Амбулаторная практика предъявляет специфические требования к лекарственной терапии, в особенности при решении задач профилактики и лечения распространенных жизнеугрожающих заболеваний. Предпочтение отдается хорошо изученным лекарственным препаратам с возможностью перорального длительного применения, с сохранением благоприятного профиля эффективности/безопасности в условиях полиморбидности и множественности лекарственных назначений, без необходимости частого и/или трудоемкого лабораторного и инструментального контроля. Чем в большей степени препарат отвечает указанным требованиям, тем более надежным (термин наш. – Авт.) он является. Высокая эффективность и безопасность апиксабана, не компрометируемая возрастом пациента, состоянием его органов всасывания, метаболизма и выведения, наличием различной патологии, наряду с удобным режимом применения, позволяет расценивать его как надежный лекарственный препарат для амбулаторной практики при наличии показаний для клинического применения, рассмотренных в данном сообщении. Автор будет рад, если представленная научная медицинская информация будет способствовать скорейшему преодолению терапевтической инерции практикующих врачей Республики Беларусь, выражающейся в недостаточном использовании апиксабана при необходимости проведения антикоагуляции, в том числе у проблемных контингентов пациентов, рассмотренных выше, таких как пациенты с высоким риском кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, с нарушением функции почек, онкологической патологией, пожилые и «хрупкие» пациенты, при одновременном высоком риске кардиоэмболических инсультов и кровотечений, а также в других клинических ситуациях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Apixaban-AM: Summary of product characteristics of medicinal product.* Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_10_3323_s.pdf (in Russian)
2. IQVIA. *Absolute Revenue growth PharmaTrend MAT 06/2020.*
3. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., Coleman C.I. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):244–52. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.3.244
4. Gavrasiuk E., Ignatiev I., Sychev D., Marinin V. Analysis of the use of the indirect anticoagulant warfarin in patients with permanent atrial fibrillation in an outpatient setting. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2012;1:42–7. (in Russian)
5. Cada D.J., Levien T.L., Baker D.E. Formulary drug reviews: apixaban. *Hosp Pharm.* 2013;48(6):494–509.
6. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2024;45:3314–3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176
7. Yaghi S., Chang A.D., Akiki R., et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(1):27–33. doi: 10.1016/j.jcct.2019.04.005
8. Available at: <https://belta.by/society/view/boleee-20-tys-chelovek-v-belarusi-za-pervoe-polugodie-perenesli-insult-670237-2024/>
9. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00412984?term=ARISTOTLE&draw=2&rank=1>
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
11. Drazen's Dozen: articles that changed practice since 2000. *The New England Journal of Medicine.* Available at: <https://cdn.nejm.org/pdf/Drazen-Dozen.pdf>
12. Easton J.D., Lopes R.D., Bahit M., et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology.* 2012;11(6):503–511.
13. Flaker G., Lopes R.D., Hylek E., et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(15):1541–50.
14. Focks J.J., Brouwer M.A., Wojdyla D.M., et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ.* 2016;353:i2868.
15. Carnicelli A.P., Al-Khatib S.M., Xavier D., et al. Premature permanent discontinuation of apixaban or warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2021;107(9):713–720.
16. Melloni C., Dunning A., Granger C.B. et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and active cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1440–1448.e1.

17. Westenbrink B, Alings M, Granger C.B., et al. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2017;185:140–149.
18. Desai J, Kolb J.M., Weitz J.J., Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110:205–212. doi: 10.1160/TH13-02-0150
19. Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyła D.M., et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(8):623–628.
20. Frost C., Song Y., Barrett Y.C., et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clin Pharmacol*. 2014;6:179–87. doi: 10.2147/CPAA.S61131
21. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C.L., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
22. Schäfer A., Flierl U., Berliner D. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(4):555–568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3
23. Diener H-C., Aisenberg J., Ansell J., et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *European Heart Journal*. 2017;38:860–868. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069
24. Pazan F., Collins R., Gil V.M., et al. A structured literature review and international consensus validation of FORTA labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020;37(7):539–548. doi: 10.1007/s40266-020-00771-0
25. Zagidullin N., Davtyan P. Specifics of anticoagulation in combination with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4676. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4676 (in Russian)
26. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs267
27. Qamar A., Vaduganathan M., Greenberger N.J., Giugliano R.P. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2162–2175. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.023
28. Frost C., Yu Z., Wang J., et al. Single-dose safety and pharmacokinetics of apixaban in subjects with mild or moderate hepatic impairment. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(Suppl. 1):S34.
29. Kahn S.R., de Wit K. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2022;387(1):45–57. doi: 10.1056/NEJMc2116489
30. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00643201>
31. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808.
32. Cohen A., Agnelli G., Buller H., et al. Characteristics and outcomes in patients with venous thromboembolism taking concomitant anti-platelet agents and anticoagulants in the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost*. 2019;119:461–466.
33. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00633893>
34. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708.
35. Liu X., Thompson J., Phatak H., et al. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalizations in patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016;115(01):161–168.
36. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients (adults) with deep vein thrombosis" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated March 22, 2022 No. 17). (in Russian)
37. Blom J.W. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. doi: 10.1001/ja-ma.293.6.715
38. Mareev V., Mareev Yu. Role of anticoagulants in therapy and prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials with apixaban. *Cardiology*. 2022;62(3):4–15. doi: 10.18087/cardio.2022.3.n1987 (in Russian)
39. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1599–607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
40. Farge D., Frere C., Connors J.M., et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncology*. 2022;23(7):e334–e347.
41. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al; ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2); a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807–815.
42. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487–2498.
43. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients with peripheral arterial diseases (adult population)" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on May 11, 2023 No. 77). (in Russian)
44. Clinical protocol "Diagnostics and treatment by endoprosthetics of patients (adult population) with diseases of the knee joint" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109). (in Russian)
45. Clinical protocol "Diagnostics and treatment by endoprosthetics of patients (adult population) with diseases of the hip joint" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109). (in Russian)
46. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients (adults) with injuries of the musculoskeletal system in inpatient conditions" (approved by Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 25, 2024 No. 109). (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.6.010>



Золото Е.В.✉, Томачинская Л.П.

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк
Научно-исследовательский институт репродуктивного здоровья детей, подростков
и молодежи, Донецк

Программа медицинской реабилитации девочек-подростков с нарушениями менструального цикла с повышенным уровнем тревожности на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 12.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: medreab@bsmu.by

Резюме

Введение. Существующие методы лечения нарушений обмена при НДСТ не всегда эффективны. В связи с этим у пациентов сохраняется высокий процент различных нарушений функции репродуктивной системы, что особенно важно для девочек-подростков, у которых происходит ее формирование. Поиск новых возможностей для ликвидации этих последствий и оздоровления организма подростков в целом является весьма актуальным. Важную роль в оздоровлении таких пациентов играют реабилитационные мероприятия, включающие физиотерапевтические методы воздействия и лечебную физкультуру.

Цель. Разработка комплексной программы реабилитации для девочек-подростков с НМЦ и повышенным уровнем тревожности на фоне НДСТ, позволяющей оказать максимальное оздоровительное воздействие на организм с учетом всех имеющихся нарушений.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 86 девочек-подростков 13–17 лет, страдающих НМЦ на фоне НДСТ и повышенным уровнем тревожности, проходивших восстановительное лечение в НИИ РЗДПМ. Всем пациенткам проводили исследование уровня физического развития, функциональные пробы с дозированной физической нагрузкой, определяли уровень тревожности (по шкале теста Люшера и диагностического опросника Личко А.Е.) и электролитный состав крови и мочи – в начале и по окончании исследования.

Результаты. Следует отметить, что после завершения программы реабилитации, которая длилась 2 месяца, отмечалось достоверное улучшение состояния пациенток по всем исследуемым параметрам: улучшились показатели уровня физического развития, работа сердечно-сосудистой системы (увеличился процент нормотонического типа реакции кардиоваскулярной системы за счет снижения количества реакций дистонического типа), снизился уровень тревожности, практически нормализовался электролитный баланс.

Заключение. Разработанная в НИИ РЗДПМ программа реабилитации позволяет не только повысить функциональные резервы организма девочек-подростков с изучаемой патологией, но и оказать позитивное воздействие на все системы организма на различных уровнях регуляции и может быть рекомендована к применению в лечении сходного контингента пациентов.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, нарушения менструального цикла, медицинская реабилитация, физиотерапия, лечебная физкультура

Zoloto E. ✉, Tomachinskaya L.

Donetsk State Medicine University by M. Gorkiy, Donetsk

Research Institute for reproductive health of children, adolescents and youth, Donetsk

Medical Rehabilitation Programme for Adolescent Girls with Menstrual Irregularities with Increased Anxiety on the Background of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 12.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: medreab@bsmu.by

Abstract

Introduction. The existing methods of treatment of metabolic disorders in UCTD are not always effective. In this connection, a high percentage of various reproductive system disorders remains within patients, which is especially important for adolescent girls, in whom this system is being formed. The search for new opportunities to eliminate these consequences and improve the organism of adolescents as a whole is very relevant. Rehabilitation measures, including physiotherapeutic methods and physical therapy, play an important role in the recovery of such patients.

Purpose. The purpose is to develop a rehabilitation programme for a certain group of patients in order to reduce and eliminate dysfunctions of the reproductive system, normalize metabolic processes and reduce the level of anxiety, including the use of physiotherapeutic procedures and therapeutic physical training.

Materials and methods. The study involved 86 adolescent girls aged 13–17 years, suffering from MIC on the background of UCTD and increased anxiety level, who underwent rehabilitation treatment in the Research Institute of RHCAУ. All patients were examined for physical development, functional tests with dosed physical load, anxiety level (according to the Luscher test scale and the diagnostic questionnaire of Lichko A.E.) and electrolyte blood stuff and urine – at the beginning and at the end of the study.

Results. It should be noted that after the completion of the rehabilitation programme, which lasted for 2 months, there was a significant improvement in the condition of the

patients in all the parameters studied: the level of physical development, cardiovascular system performance improved (the percentage of normotonic type of cardio-vascular system reactions increased due to a decrease in the number of dystonic type reactions), the level of anxiety decreased, electrolyte balance almost normalized

Conclusion. The rehabilitation programme developed in the Research Institute of RHCAY allows not only to increase functional reserves of the organism of adolescent girls with the pathology under study, but also to have a positive effect on all systems of the organism at different levels of regulation and can be recommended for use in the treatment of a similar contingent of patients.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, menstrual cycle irregularities, medical rehabilitation, physiotherapy, physical therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

В гинекологической практике проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) весьма актуальна: 70–80% женщин репродуктивного возраста страдают этой патологией. Поскольку НДСТ является системным заболеванием, она оказывает негативное воздействие на весь организм, в том числе и на состояние репродуктивной системы, а для девочек-подростков – на ее нормальное формирование. В основе этого заболевания лежит снижение содержания отдельных видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что уменьшает прочность соединительной ткани во многих органах и системах [2, 4, 5].

Существующие методы лечения обменных нарушений при НДСТ не всегда эффективны. В связи с этим у пациентов сохраняется высокий процент различных нарушений функции репродуктивной системы [4, 6].

На основании изучения особенностей нарушений менструального цикла у девушек и подростков с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани была разработана программа патогенетически обоснованных реабилитационных мероприятий.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка программы реабилитации для данного контингента пациентов с целью уменьшения и ликвидации дисфункций репродуктивной системы, нормализации обменных процессов и снижения уровня тревожности, включающей применение физиотерапевтических процедур и лечебной физической культуры.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением состояло 86 девочек-подростков 13–17 лет (48 – в экспериментальной, 40 – в контрольной группе) с НМЦ на фоне НДСТ, находившихся на лечении в НИИ РЗМДП г. Донецка. На основании изучения особенностей нарушений менструального цикла у девушек и подростков с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани была разработана программа реабилитационных мероприятий с учетом патогенетических особенностей заболевания.

Изучены показатели физического развития и результаты функциональных проб с дозированной физической нагрузкой, динамика уровня кальция, магния, свободного

оксипролина в крови и в моче, а также уровень тревоги у пациентов (по результатам светового теста Люшера и диагностического опросника Личко А.Е.) до и после применения разработанной схемы реабилитации [2, 8].

Исследование оксипролина в биологических жидкостях необходимо для получения информации о состоянии обмена коллагена при заболеваниях, сопровождающихся деструктивными процессами в соединительной ткани [4].

Необходимость биохимического исследования метаболизма структурных компонентов соединительной ткани как интегральной оценки состояния пациентов с НДСТ очевидна. Следовательно, биохимические методики используют в аспекте оценки эффективности магниевой терапии и составляют прогноз течения диспластического процесса. Волокна коллагена, которые не соответствуют линиям механического напряжения, то есть не несут функциональной нагрузки, реформируются у здоровых женщин, а другие (такие как коллаген четвертого типа) увеличиваются у женщин, страдающих нарушениями менструального цикла и с маркерами НДСТ. У женщин с признаками НДСТ связки становятся эластичными, высокорастяжимыми, что приводит к увеличению оксипролина четвертого типа, и к нарушению конструкции органов малого таза [5].

Магний необходим для нормального течения физиологических и биохимических процессов, чем и обусловлена его важнейшая роль в обеспечении жизнедеятельности организма [2, 3].

Дефицит ионов магния занимает важное место среди патологических механизмов формирования дисплазии соединительной ткани. В условиях магниевой недостаточности нарушается способность фиброкластов продуцировать коллаген. Терапия современными пероральными препаратами магния (магний B_6) приобрела особое значение при нарушениях менструального цикла вследствие высокой эффективности, значительного опыта их использования и высокой безопасности. Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что наиболее вероятный механизм воздействия дефицита магния на соединительную ткань – это усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалурона. Кроме того, магний необходим для уравнивания основных корковых процессов (снижает возбуждение и усиливает торможение), что важно для данной категории пациентов, учитывая их эмоциональную лабильность и повышенный уровень тревожности [3, 8].

Известен способ коррекции дисплазии соединительной ткани, включающий прием пациентами препарата Магний B_6 , содержащего магния лактат и витамин B_6 (в 1 таблетке 48 мг магния и 5 мг витамина B_6) по 6 таблеток в сутки в течение 6 недель. Недостатком известного способа являются противопоказания к его применению (повышенная чувствительность к компонентам препарата, почечная недостаточность, фенилкетонурия) и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, метеоризм), аллергические реакции, опасность развития гипермагниемии. Последняя обусловлена тем, что пациент получает в сутки 288 г магния, что в 6 раз превышает суточную потребность организма. Вторым недостатком лечения являются его дороговизна и слабая эффективность при наличии дефицита кальция в организме у пациента.

В основу коррекционной модели поставлена задача улучшения метаболизма соединительной ткани, нарушение которого лежит в основе этого заболевания,

уменьшения побочных эффектов, а также снижения стоимости лечения и частоты возникновения осложнений у пациентов с нарушениями менструального цикла на фоне НДСТ.

Способ корректировки осуществляется следующим образом: определение показателей магния, кальция, а также оксипролина (в крови и моче) как индикатора минерального гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, определение эстрадиола в крови как маркера НДСТ. Всем пациенткам с клиническими проявлениями НДСТ средней и тяжелой степени выраженности проводится стабилизация минерального обмена: Магнелис 3 раза в сутки, кальций Д3 – 2 раза в сутки по 1 таблетке в течение 2 месяцев. Коррекция биоэнергетического состояния организма: инфузия рибоксина, а также хондроитин сульфат (хондитин комплекс) [4]. По окончании медикаментозного лечения проводится курс медицинской реабилитации (включающий методы физиотерапевтического воздействия и кинезиотерапию), позволяющий закрепить результаты проведенного лечения, предотвратить прогрессирование процесса и возникновение осложнений. Предлагаемый комплекс позволяет воздействовать на патогенетические механизмы заболевания: нормализует функциональное состояние центральной и вегетативной нервной, а также гипоталамо-гипофизарной систем, минеральный обмен, укрепляет опорно-двигательный и связочный аппарат, повышает неспецифическую сопротивляемость организма. В течение 1,5 месяца пациенты ежедневно принимали физиотерапевтические процедуры и занимались лечебной физкультурой. Комплекс физиотерапии состоял из электрофореза магния по Вермелью (15 дней) с последующим эндоназальным электрофорезом витамина В₆ (15 дней) в сочетании с дарсонвализацией волосистой части головы и шейно-воротниковой зоны (15 дней) и общим ультрафиолетовым облучением интегральным спектром по ускоренной схеме (16 дней).

В механизме действия электрофореза имеют значение фоновое действие постоянного тока и специфическое действие лекарственного вещества. К особенностям лекарственного электрофореза следует отнести: влияние малых доз препаратов, накопление их в коже, создание депо и постепенное поступление в организм, а также медленное выведение, пролонгированное действие. Введение лекарственного вещества не вызывает болезненных ощущений, не требует особых условий (стерилизация). Препараты, вводимые при электрофорезе, длительно сохраняют специфическое действие, менее токсичны и гипоаллергенны. Использование общих методик воздействия (по Вермелью, по Кассилю – Гращенко) позволяет нормализовать работу центральных регуляторных механизмов (ЦНС, ВНС, гипоталамо-гипофизарной системы) и обменные процессы в организме в целом.

Дарсонвализация волосистой части головы и шейно-воротниковой зоны приводит к активизации кровообращения, в том числе и в стенках самих сосудов, улучшает их функциональное состояние, что в сочетании с прекращением сосудистого спазма и ишемии, а также с венотоническим действием обеспечивает повышение обменно-трофических процессов. Причем вазоактивный эффект наблюдается не только на участках кожи, подвергающихся воздействию, но и во внутренних органах, сегментарно связанных с этими участками. Процедура также позволяет нормализовать кровяное давление и восстановить баланс между основными корковыми процессами, а также симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы.

Назначение общего ультрафиолетового облучения интегральным спектром продиктовано необходимостью активизировать фосфорно-кальциевый обмен и повысить общую неспецифическую сопротивляемость организма подростков. Процедура проводилась по ускоренной схеме с учетом индивидуальной биодозы.

Аппаратная физиотерапия дополнялась гидротерапией, проводимой в домашних условиях после соответствующей инструкции врача. Теплые хлоридно-натриевые ванны (50 г/л) с добавлением ароматических масел чередовались с контрастным душем (курс – 30 дней).

Целью водолечения было воздействие на центральную и вегетативную нервную системы, обеспечивающее седативный и трофический эффекты, нормализацию эмоционального состояния пациентов, снижение уровня тревожности. Для реализации этих целей были выбраны теплые (37–38 °С) хлоридно-натриевые ванны (50 г/л) с добавлением ароматических масел. Такая процедура позволяет улучшить кровообращение, повысить интенсивность окислительных процессов в организме, увеличить поглощение кислорода. Ванны оказывают нормализующее действие на состояние центральной нервной системы, стимулируют деятельность симпатно-адреналовой системы и коры надпочечников, повышают эстрогенную насыщенность организма с длительным последствием, активизируют обмен веществ, вызывают иммунологическую перестройку в организме. Добавление эфирных масел позволяет усилить перечисленные эффекты. Нами использовались аромамасла лаванды (седативный эффект, снижение уровня тревожности), апельсина (нормализующее воздействие на эмоциональную сферу), герани (масло женского здоровья) в соотношении 2:1:1. Эфирные масла, предварительно смешав в небольшом количестве эмульгатора (20 г соли), растворяли в 200 л теплой воды. Продолжительность процедуры – 10–15 мин. На курс – 15 ванн (через день).

Ежедневно пациентки занимались лечебной гимнастикой, которая проводилась малогрупповым методом под руководством инструктора ЛФК по разработанному нами комплексу упражнений, состоящему из вводной (10–15%), основной (70–80%) и заключительной частей (10%). В комплекс были включены: общеукрепляющие упражнения (ООУ) для различных мышечных групп в сочетании с дыхательными упражнениями (ДУ) в соотношении 2:1 и специальные динамические и статические упражнения (в основной части занятия) на укрепление мышц спины, брюшного пресса и тазового дна, на увеличение подвижности суставов, на гибкость. Упражнения выполнялись в медленном и среднем темпе с постепенно нарастающей амплитудой. Количество повторений постепенно увеличивалось от 5–6 до 10–12 раз, продолжительность занятия – от 20–30 до 50–60 мин. Паузы отдыха – по мере утомления пациентов по 20–30 с (3–4 раза за урок).

К специальным следует отнести динамические упражнения, которые развивают гибкость позвоночника (сгибания, наклоны, повороты, вращения туловища), а также упражнения для тазобедренных суставов. Упражнения на гибкость выполняются из различных исходных положений (стоя, стоя на коленях, сидя, лежа на спине и животе). Весьма эффективны все виды ходьбы. Овладение дыхательной гимнастикой позволяет осуществить контроль над нервной регуляцией и психическими процессами.

Учитывая специфические особенности женского организма, важно выделить принципиальный подход к применению лечебно-профилактических гимнастических упражнений. Нельзя назначать девушкам интенсивные физические нагрузки,

особенно направленные на рост мышечной ткани. Темп упражнений не должен быть слишком высоким, а количество повторений большим. Значительное место при составлении комплексов должны занимать статические и дыхательные упражнения. В период менструации динамические нагрузки следует уменьшить.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Апробация заявленного способа проведена на пациентках с клиническими проявлениями НДСТ, нарушениями менструального цикла и повышенным уровнем тревожности, находящимся на лечении в гинекологическом отделении Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи.

Пример 1. Пациентка К., 17 лет. Нарушение менструального цикла по типу олигоменореи на фоне НДСТ. Миопия средней степени. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Частые простудные заболевания. Уровень тревоги повышен. Показатели функционального состояния ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем – ниже возрастной нормы. Реакция на физическую нагрузку носит дистонический характер. Проведена медицинская реабилитация по заявленному способу. Первые 15 дней реабилитации ежедневно проводили 2 процедуры: электрофорез сульфата магния по Вермелью (сила тока до 8 мА – 15 мин) и дарсонвализацию волосистой части головы и шейно-воротниковой зоны (контактно, лабильно, мощностью – до пощипывания, покалывания, 10 мин). В последующем в течение 15 дней – эндоназальный электрофорез витамина В₆ (по схеме) в сочетании с процедурой общего УФО интегральным спектром по ускоренной схеме (от ½ до 4 индивидуальных биологических доз). Ежедневно проводились водные процедуры. Хлоридно-натриевые ванны с добавлением аромамасел чередовались с контрастным душем. Особенностью физиотерапевтического лечения данной пациентки (учитывая наличие варикозного расширения вен) была дополнительная дарсонвализация голеней. В комплексе ЛФК в качестве индивидуальных заданий для самостоятельного выполнения 2 раза в день выполнялась гимнастика для глаз. За время лечения улучшились показатели функционального состояния ЦНС, кардиореспираторной системы, о чем свидетельствовало повышение показателей соответствующих проб. Уровень тревоги достоверно снизился.

Пример 2. Пациентка Ф., 16 лет, с фенотипическими проявлениями НДСМ (астеническое телосложение, миопия, нефроптоз, варикозное расширение вен нижних конечностей). Уровень тревоги повышен. Показатели функциональных проб снижены. Реакция на дозированную физическую нагрузку носит дистонический характер. Проведена реабилитация по заявленному способу в течение 6 недель. Получен положительный эффект: улучшение самочувствия, настроения, сна, уменьшение признаков пастозности и чувства тяжести в нижних конечностях, снижение уровня тревоги, повышение показателей функционального состояния центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Реакция на дозированную физическую нагрузку соответствовала нормотоническому типу. Побочных эффектов (осложнений, непереносимости процедур) не наблюдалось.

Пример 3. Пациентка С., 13 лет. НМЦ на фоне дисплазии соединительной ткани. Остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника. Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу. Астеноневротический тип акцентуаций, повышенный уровень тревожности. Тип реакции на физическую нагрузку – дистонический. Показатели

функциональных проб для оценки состояния ЦНС и дыхательной системы снижены. Проведена реабилитация по заявленному способу. В комплексе ЛФК делался акцент на упражнения для укрепления мышц спины. При контрольном исследовании через 6 недель медицинской реабилитации отмечается улучшение функционального состояния ЦНС и дыхательной системы. Реакция сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку соответствует нормотоническому типу. Достоверно снизился уровень тревоги, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 2. Побочных реакций на процедуры у пациенток не наблюдалось. Проведение медицинской реабилитации по разработанной схеме повлияло на функциональное состояние нейрогуморальной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, на метаболизм соединительной ткани путем нормализации метаболизма основного вещества соединительной ткани – гликозаминогликанов и коллагена (основного белка соединительной ткани). Данный способ профилактики является материально доступным.

Разработанный комплекс медицинской реабилитации проводился ежеквартально (с учетом времени последствия физиотерапевтических процедур). В период между аппаратными физиотерапевтическими процедурами пациентки продолжали гидротерапию и занятия лечебной физкультурой.

За время проведения комплекса реабилитационных мероприятий побочных эффектов не наблюдалось. Проводилась коррекция дефицита кальция с имеющимся дефицитом магния в организме. По данным, представленным в табл. 1, после проведенного лечения показатели электролитов практически были приведены к норме. Улучшилось общее состояние, сон, настроение, уменьшалась раздражительность, купировались признаки повышенной возбудимости со стороны ЦНС, снизился уровень тревожности (табл. 2). Гемодинамические показатели имеют положительную динамику, оптимизировались метаболические процессы, что, в свою очередь, повысило неспецифическую сопротивляемость. Улучшилось функциональное состояние мягкотканного аппарата и физической подготовленности опорно-двигательной системы.

Таблица 1
Содержание электролитов до и после лечения
Table 1
Electrolyte content before and after treatment

Электролиты	Основная группа, n=92			Группа сравнения, n=84			Контрольная группа, n=40
	До лечения	Через 12 месяцев	Через 36 месяцев	До лечения	Через 12 месяцев	Через 36 месяцев	
Мг в крови, ммоль/л	0,66±0,20	0,72±0,1	0,89±0,01	0,62±0,20	0,79±0,1	0,87±0,1	0,89±0,01
Na в крови, ммоль/л	138±0,5	139±0,1	141±0,3	137±0,5	139±0,1	140±0,2	142±1,0
K в крови, ммоль/л	44,2±0,5	4,3±0,1	4,4±0,1	4,4±0,06	4,3±0,1	4,3±0,1	4,5±0,1
Ca в крови, ммоль/л	2,0±0,1	2,3±0,1	2,6±0,1	1,9±0,1	2,4±0,1	2,5±0,1	2,7±0,1
P в крови, моль/л	1,4±0,4	1,5±0,3	1,5±0,2	1,4±0,2	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,5
Мг в слюне, моль/л	0,51±0,29	0,59±0,1	0,60±0,1	0,49±0,28	0,50±0,1	0,59±0,1	0,64±0,32
ОЩФ, ед/л	412±20	370±10	290±10	400±20	390±20	290±10	276±60,0
Ca в моче, ммоль/л	1,1±0,1	1,8±0,1	2,2±0,1	1,0±0,1	1,9±0,1	2,1±0,1	2,5±0,6

Таблица 2
Анализ тревожности девочек-подростков с использованием тестов Личко и Люшера
Table 2
Analysis of adolescent girls' anxiety using the Lichko and Lusher tests

Результаты тестов	До медреабилитации			После медреабилитации				
	n	M	m	n	M	m	t	p
Лабильный	63	68,5%	9,6%	11	15,1%	1,5%	5,94	<0,001
Астеноневротический	54	58,7%	10,2%	7	8,9%	0,84%	4,87	<0,001
Психастенический	51	55,4%	10,3%	9	12,0%	0,98%	3,76	<0,001

Примечания: n – число пациенток с данным фактором; M – доля пациенток с данным фактором; $m = t\sqrt{M(1-M)/N}$ – погрешность определения доли пациенток с данным фактором при уровне значимости $p=0,05$; t – коэффициент Стьюдента; p – уровень значимости различия показателей до и после проведения медицинской реабилитации по данному фактору.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано, что проведение реабилитационных мероприятий по разработанной схеме приводит к стабилизации минерального обмена, улучшению функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, центральной нервной системы, снижению уровня тревоги у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что является пусковым моментом для реализации механизмов саногенеза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tkachenko L.V., YAhontova M.A., Sviridova N.I., et al. Abnormal uterine bleeding during puberty: stage-by-stage treatment and rehabilitation. Volgograd; 2021. 54 p.
2. Barezgamyayn A.G., Barsegyan A.A., Beglaryan G.A. The state of reproductive health of adolescent girls. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(8): 166–174.
3. Grudnickaya E.N., Volkovec E.N. Stress as an etiological factor of disorders and diseases of the reproductive system, the effectiveness of physiotherapy (literature review). *Reproductive health. Eastern Europe*. 2023;13(3):294–303.
4. Zoloto E.V. Undifferentiated connective tissue dysplasia and its symptoms in adolescent girls with menstrual disorders. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2019;23(1):67–71.
5. Kulemzina T.V., Krivolap N.V. The possibilities of preventive restoration of reproductive health of adolescent athletes with manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (literature review). *Medical and social problems of the family*. 2024;28(4):97–103.
6. Razdrogina K.A., Baranov A.N., Burenkov G.M., D'yachkov S.K. *Menstrual cycle in teenage girls in the 21st century. Higher school: scientific research*. Proceedings of the Interuniversity International Congress. Moscow; 2022. P. 123–129.
7. Razinkin S.M., Suhinin A.V., Kish A.A., Kornilova A.E. Assessment of the quality and effectiveness of the provision of therapeutic and restorative measures in a sanatorium. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education*. 2019;96(2-2):142–143.
8. Sequeira M.E., et al. Association of timing of menarche with depressive symptoms and depression in adolescence: Mendelian randomisation study. *Br J Psychiatry*. 2017;210(1):39–46.



Савицкая В.М., Лобачевская О.С.✉, Акулич Н.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Физиотерапия в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли одинаковый вклад в подготовку статьи.

Подана: 12.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: olgalobachevskaya@yandex.by

Резюме

Данная статья посвящена актуальной проблеме лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. В работе рассматриваются комплексные схемы лечения воспалительных заболеваний с учетом патогенеза воспаления, влияние методов физиотерапии на отдаленные результаты лечения. Также в статье описаны различные варианты физиотерапевтического лечения воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: бесплодие, воспалительные заболевания органов малого таза, физиотерапия, перивуляторный период, кровообращение, лимфообращение

Savickaya V., Labachevskaya O.✉, Akulich N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Physiotherapy in the Treatment of Inflammatory Diseases of Pelvic Organs

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 12.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: olgalobachevskaya@yandex.by

Abstract

This article is devoted to the current problem of treatment of inflammatory diseases of the female genital organs. The work examines complex treatment regimens for inflammatory diseases, taking into account the pathogenesis of inflammation, and the influence of physiotherapy methods on long-term treatment results. The article also describes various options for physiotherapeutic treatment of inflammatory diseases.

Keywords: infertility, pelvic inflammatory diseases, physiotherapy, periovulatory period, blood circulation, lymph circulation



■ ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза создают серьезную угрозу для репродуктивной функции женщины. По статистике, каждая пятая женщина, перенесшая воспалительные заболевания, особенно придатков матки, страдает бесплодием.

Физиотерапия – важный аспект в профилактике и лечении акушерских и гинекологических патологий. Она может быть не только вспомогательным, но и основным методом в комплексном лечении заболеваний.

Традиционно физиотерапевтические методы используются в лечении подострых и хронических заболеваний органов малого таза и бесплодия как осложнения перенесенных воспалительных заболеваний, являются важной составляющей комплексного лечения и профилактики воспалительных заболеваний [1].

Еще в середине прошлого века акушеры-гинекологи и физиотерапевты научно обосновали и успешно доказали в лечебной практике целесообразность использования физиотерапии и ее высокую клиническую эффективность на острой и хронической стадиях воспаления [2, 3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность использования методов физиотерапии в комплексном лечении гинекологических заболеваний.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 45 историй гинекологических пациентов на базе УЗ «2-й городской клинический родильный дом г. Минска», а также анализ назначенных схем лечения с применением физиотерапии. Для решения поставленных задач использовалась учебная и научная литература.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза мы руководствовались тем, что оно направлено:

- на ликвидацию воспалительного процесса и профилактику его обострения;
- размягчение спаек и, следовательно, снятие боли;
- профилактику и ликвидацию возникших на фоне воспалительного процесса изменений деятельности нервной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта и почек;
- иммуномодуляцию;
- ускорение процессов репарации и регенерации;
- детоксикацию;
- повышение активности защитных механизмов организма.

На всех этапах лечебных, реабилитационных мероприятий и профилактики мы рекомендуем как можно раньше применять физиотерапию, использовать ее последовательно и активно. Наилучший результат от применения физиотерапии наблюдается при проведении курсового лечения – не менее 10 процедур. Физиотерапевтическое лечение обладает накопительным эффектом, поэтому положительные изменения продолжают и после его прекращения [4].

Метод физиотерапии подбирается индивидуально в зависимости от стадии болезни, наличия и характера осложнений, сопутствующих заболеваний, возраста пациентки, дня менструального цикла. В перiovуляторный период проведение физиотерапевтического лечения нежелательно из-за развития возможных побочных реакций: болевых ощущений, нарушения ритма менструации. Оптимальный срок для начала курса физиотерапии – 5–7-й день менструального цикла [2–5].

Из физиотерапевтических методов лечения, применяемых нами, наиболее часто использовались:

- электрические, магнитные и электромагнитные поля (УВЧ-терапия, СМВ-терапия, низкочастотная магнитотерапия), обладающие противовоспалительным, противоотечным, рассасывающим и трофическим действием;
- электротерапия (гальванизация, лекарственный электрофорез, импульсная низкочастотная терапия), оказывающая обезболивающий и трофический эффекты, антиспастическое воздействие на мускулатуру сосудов и гладкую мускулатуру половых органов, тем самым способствующая улучшению кровоснабжения тканей и повышению гормональной активности яичников;
- лазерная и магнитолазерная терапия, обеспечивающая улучшение микроциркуляции, противовоспалительное и обезболивающее действие [5];
- факторы механической природы (ультразвуковая терапия), осуществляющие микромассаж клеток и тканей, что обуславливает обезболивающий эффект, улучшающие кровоснабжение тканей, размягчение спаек, рассасывание воспалительного очага, из-за чего повышается гормональная активность яичников;
- ручной массаж, который позволяет добиться уменьшения или исчезновения болевого синдрома.

Хотелось бы отдельно выделить гинекологический массаж, улучшающий крово- и лимфообращение в матке, соседних органах и тканях, особенно области таза. При массаже улучшается артериальное кровообращение, что ведет к уменьшению венозного застоя и улучшению обмена веществ. При ряде хронических заболеваний женской половой сферы приток крови к органам малого таза может быть затруднен в связи с изменениями тканей и сосудов. Ускорение лимфо- и кровообращения в зоне действия массажа, а вместе с этим во всей сосудистой системе является важным фактором при инфантилизме, застойных явлениях, неправильных положениях матки и хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. Под влиянием гинекологического массажа улучшается функция кишечника. Благодаря массажу происходит укрепление связочно-мышечного аппарата матки, мышц тазового дна.

При проведении комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза наблюдался целый ряд положительных эффектов:

- сокращение сроков лечения;
- профилактика осложнений и рецидивов воспалительных заболеваний;
- отсутствие побочных эффектов, свойственных медикаментозному лечению;
- снижение лекарственной нагрузки на организм при проведении комплексного лечения.

Физиотерапия в лечении гинекологических заболеваний оказывает противовоспалительное воздействие, препятствует образованию спаечной болезни, тем самым способствуя сохранению репродуктивного здоровья женщины [1]. Таким образом,

мы проводим восстановительное лечение с прицелом в будущее. Это более перспективно, чем назначенная только противовоспалительная терапия.

Комплексные программы, основным компонентом которых является физиотерапия наряду с медикаментозной терапией, дополненные оральной контрацепцией, в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза направлены на предотвращение бесплодия, нарушений менструальной функции и репродуктивных потерь при последующих беременностях. Это позволяет добиться улучшения состояния и качества жизни женщины при минимальной лекарственной нагрузке.

Физиотерапия является также важной составляющей курса реабилитации, способствуя структурному и функциональному восстановлению эндометрия.

Физиотерапевтический эффект основан на том, что поглощенная живыми тканями физическая (электрическая, лучевая, магнитная и др.) энергия преобразуется в биологические реакции. Результат лечения зависит от конкретных обстоятельств, количества процедур и их разовой дозы. При проведении физиотерапии и одновременном приеме лекарственных препаратов последние накапливаются преимущественно в очаге воспаления, поступая непосредственно к больному органу.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным постулатом при проведении физиотерапевтического лечения является принцип «Не навреди». Поэтому лечение всегда требует особой тщательности и индивидуального подхода к каждой пациентке, проводится при тесном сотрудничестве гинекологов и физиотерапевтов. Результат лечения зависит от конкретных обстоятельств, количества процедур и их разовой дозы. При комплексном лечении лекарственные вещества накапливаются в очаге воспаления, поступая непосредственно к больному органу. Положительные изменения продолжаются и после проведенного лечения ввиду накопительного эффекта физиотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ponomarenko G.N. (2016) *Physical and rehabilitation medicine. National leadership*. M.: GEOTAR-Media.
2. Ozolinya L.A., Ovsepan N.R. Prevention of inflammatory complications after spontaneous miscarriage. Possibilities of modern methods of physiotherapy. *Treatment and prevention*. Moscow. 2018;8(2):48–55.
3. Bogolyubov V.M. (ed.) (2017) *Techniques and methods of physiotherapeutic procedures*. Directory. 4th edition. M.: BINOM. Ch. 28.
4. Epifanov V.A., Korchazhkina N.B., et al. (2018) *Medical rehabilitation in obstetrics and gynecology*. M.: GEOTAR-Media. Pp. 99–131; 171–181.
5. Baratto L., Calza L., Capra R., et al. Ultra-low-level laser therapy. *Lasers Med. Sci.* 2011;26(1):103–12.



Лобачевская О.С.✉, Никитина Е.В., Савицкая В.М., Васильева Л.Н., Царева С.Н.,
Акулич Н.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Реабилитация пациентов при воспалительных заболеваниях гениталий (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 12.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: olgalobachevskaya@yandex.by

Резюме

В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания занимают одно из первых мест и встречаются у 60–65% пациенток, обратившихся в женские консультации, и у примерно 30% пациенток, нуждающихся в лечении в стационаре [1, 2]. Частота распространения воспалительных заболеваний гениталий, изменение клинических проявлений, быстрый переход их в хроническую стадию, приводящую к нарушению секреторной, менструальной, генеративной функций, а также вовлечение в процесс других органов и систем организма делают актуальной проблему комплексного лечения данной патологии с проведением реабилитационного этапа после перенесенного острого воспаления. В статье проведен обзор литературы, рассмотрены основные методы реабилитации воспалительных заболеваний гениталий, в том числе физиотерапевтические.

Ключевые слова: реабилитация, воспалительные заболевания гениталий, физиотерапия, кровообращение, массаж

Labachevskaya V. ✉, Nikitina E., Savickaya V., Vasilyeva L., Tsarova S., Akulich N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Rehabilitation of Patients with Inflammatory Diseases of the Genitals (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 12.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: olgalobachevskaya@yandex.by

Abstract

In the structure of gynecological pathology, inflammatory diseases occupy one of the first places and account for up to 60–65% of patients who apply to antenatal clinics and up to

30% of patients in need of hospital treatment. The frequency of spread of inflammatory processes of the genitals, changes in clinical manifestations, their rapid transition to the chronic stage, leading to disruption of secretory, menstrual, generative functions, as well as the involvement of other organs and systems of the body in the process make the problem of complex treatment of this pathology with the rehabilitation stage after acute inflammation. The article reviews the literature and discusses the main methods of rehabilitation of inflammatory diseases of the genitals, including physiotherapeutic methods.

Keywords: rehabilitation, pelvic inflammatory diseases, physiotherapy, blood circulation, massage

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема медицинской реабилитации в акушерстве и гинекологии остается актуальной [1, 5]. В современной сложной экологической, экономической, социальной, психологической ситуации для пациенток с гинекологическими заболеваниями характерны полиморбидность патологических состояний, в том числе экстрагенитальных заболеваний, снижение приспособительных реакций организма к факторам внешней среды, эмоциональная лабильность, несбалансированность питания, гиподинамия и полисистемный характер патологии. Требуется комплексное воздействие на область очага патологии, основные патогенетические звенья заболевания, а также на системы, вторично вовлеченные в патологический процесс.

Физические методы лечения являются одним из компонентов комплексной профилактики и терапии гинекологических заболеваний, а также медицинской реабилитации пациенток. Эффективность лечения гинекологических заболеваний значительно повышается при сочетании медикаментозного лечения с физиотерапией, которая может быть основным, дополнительным или вспомогательным компонентом общего комплекса лечебных мероприятий. В связи с широким диапазоном воздействий на адаптивные системы организма и эндокринный гомеостаз, отсутствием отрицательных эффектов физиотерапия в лечении ряда заболеваний занимает приоритетное место. Для того чтобы физические методы лечения были рациональными, клинически эффективными, необходимы: правильный и полный диагноз; максимально раннее начало применения; обоснованность лечения, этиологическая и патогенетическая; обязательный учет индивидуальных особенностей организма пациентки, включая клиническое течение заболевания и исходную гормональную функцию яичников; предупреждение энергетической перегрузки организма, исключение физиотерапевтической полипрагмазии; контроль за реакциями организма пациентки, их своевременная и правильная интерпретация; поэтапная последовательность применения физических факторов; постоянная онкологическая настороженность врача.

Медицинская реабилитация акушерско-гинекологических пациенток осуществляется в женских консультациях, родильных домах, гинекологических и онкологических отделениях и учреждениях санаторно-курортного типа [4].

Программа реабилитации, тактика ведения составляется для каждой пациентки индивидуально, определяется характером заболевания, возрастом, объемом проведенного ранее лечения, в том числе хирургического, планируемой репродуктивной функцией женщины.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многоплановые реабилитационные мероприятия делятся на медицинские (этиопатогенетическая терапия заболевания, лечебно-охранительный режим, психотерапия, физиотерапия, ЛФК, лечебный массаж, санаторно-курортное лечение), профессиональные (рациональное трудоустройство (временное или постоянное)); социальные (психологическое и педагогическое воздействие для преодоления психической травмы, связанной с заболеванием, и обучение правильному поведению (совпадает в значительной мере с содержанием первых двух пунктов)). Основу реабилитации составляют физиотерапевтические методы лечения [1–3, 5].

Лечение любых воспалительных заболеваний женских половых органов проводится с включением всех основных технологий восстановления — физиотерапевтических методов лечения, ЛФК и медицинского массажа, обладающих бактерицидным, микоцидным, противовоспалительным, антиэкссудативным, вегетокорригирующим, седативным, иммуностимулирующим и анальгетическим эффектами.

Многообразные физические факторы делят на две группы:

- природные (естественные) – климатические, бальнеологические, грязевые, гидрологические;
- искусственные (преформированные) – электрические, магнитные, световые, вибрационные, тепловые, сочетанные, физио-фармакологические, иглоукалывание, массаж.

В связи с тем, что у каждой пациентки картина заболевания индивидуальна, практически нет универсальных схем применения физиотерапии.

При проведении физиотерапевтических процедур руководствуются общими принципами физиотерапевтического лечения: назначать в первые три дня после операции, пациенткам с температурой физиотерапию проводить в палатах, лечение физическими методами начинать сразу после окончания менструации (с 5–7-го дня цикла). В дни овуляции и в конце цикла интенсивность и продолжительность физиотерапии следует уменьшать из-за повышенной чувствительности к раздражителям в эти дни.

При оценке эффективности физиотерапии учитываются ее последствия – это отрезок времени, в течение которого вызванные физическим фактором физиологические изменения в организме продолжают после прекращения процедур.

При рекомендации грязелечения перерывы между курсами должны быть не менее шести месяцев; при лечении минеральными ваннами и орошениями перерывы между курсами – не менее четырех месяцев; при использовании аппаратной физиотерапии перерывы между курсами – не менее двух месяцев. Проводить более трех курсов лечения одним и тем же методом не рекомендуется. Курс физиотерапии при нормальной менструации, за исключением вагинальных процедур, прерывать не нужно. Использовать биостимуляторы во время курса физиотерапии и в период ее последствий нерационально. При острых гнойных воспалительных процессах физиотерапию применяют только при наличии оттока гноя.



Оценка эффективности применяемого лечения не должна быть преждевременной. При острых симптомах заболевания выраженное клиническое улучшение наступает, как правило, после 3–6 процедур. При хронических процессах или стертых симптомах заболевания положительное влияние физиотерапии начинает проявляться после 10–15 процедур. Физиотерапевтическое лечение обладает накопительным эффектом, поэтому положительные изменения продолжаются и после его прекращения [1, 2, 5].

Физиотерапевтические методы лечения уменьшают боль, способствуют рассасыванию спаек, восстанавливают обмен веществ, нормализуют овариально-менструальную и секреторную функции. Гинекологический массаж улучшает крово- и лимфообращение в матке, соседних органах и тканях, особенно в области таза. При массаже улучшается артериальное кровообращение, что ведет к уменьшению венозного застоя и улучшению обмена веществ. Ускорение лимфо- и кровообращения в зоне действия массажа, а вместе с этим во всей сосудистой системе является важным фактором при инфантилизме, застойных явлениях, неправильных положениях матки и хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза.

На острой и подострой стадии:

- вульвита и вульвовагинита используются общее УФ-облучение, КУФ-облучение наружных половых органов;
- бартолинита – УФ-лучи, электрическое поле УВЧ, микроволны санти- и дециметрового диапазона;
- эндоцервицита и цервицита – КУФ-лучи, микроволны санти- и дециметрового диапазона с помощью влагалищного излучателя, электрическое поле УВЧ (эндоцервикально).

Воспалительные заболевания органов малого таза можно лечить физическими факторами только при стабилизации и ограничении процесса (клинические, гематологические и другие исследования). Проводят УФ-эритемотерапию по методике очаговых и внеочаговых воздействий. Эффективны микроволны дециметрового диапазона и переменное магнитное поле низкой частоты. Раннее применение электромагнитного поля СВЧ (460 МГц) в интенсивном режиме при адекватной антибактериальной терапии повышает результативность лечения острого воспаления придатков матки.

Гипербарическая оксигенация на острой и подострой стадии повышает кислородную емкость крови, стимулирует обменные процессы, оказывает мощное стимулирующее влияние на нервную систему.

Обменный плазмоферез — улучшающий микроциркуляцию крови способ освобождения кровеносного русла от патологических элементов: аутоантител, антигенов и циркулирующих комплексов.

Экстракорпоральное УФО крови пациенток осуществляется с помощью аппарата «Изольда», при использовании которого через 3–5 мин увеличивается кислородная емкость крови, повышенная оксигенация удерживается около 30 сут. Экстракорпоральная гемосорбция используется при отсутствии выраженного дезинтоксикационного эффекта после трансфузионной и антибактериальной терапии.

Лазеротерапия оказывает противовоспалительное действие, улучшает микроциркуляцию, уменьшает отек тканей, стимулирует регенерацию и механизмы иммунобиологической защиты, повышает чувствительность микрофлоры к антибиотикам, оказывает обезболивающий эффект.

Рефлексотерапия – лечебный метод, основанный на раздражении специальными иглами (или электротоком) точно локализованных участков кожного покрова, что дает специфический эффект.

При сочетании воспалительного процесса с миомой матки или эндометриозом показан электрофорез лекарственных веществ (салицилаты, магний, цинк, кальций).

На хронической стадии:

- хронического эндоцервицита и цервицита применяется электрофорез цинка с помощью внутришеечных воздействий, УВЧ эндоцервикально, ультразвук, грязелечение;
- псевдоэрозии шейки матки – грязи (влагалищные тампоны), сероводородные орошения, облучение шейки матки КУФ-лучами, микроволны санти- и дециметрового диапазона с помощью вагинального излучателя, низкоинтенсивное лазерное излучение [5] (физические факторы можно применять только после подтверждения диагноза путем кольпоскопии и гистологического исследования);
- хронического эндометрита – лечебные грязи, пелоидоподобные вещества («труссы» и влагалищные тампоны), сероводородные воды, микроволны санти- и дециметрового диапазона, магнитное поле УВЧ, ультразвук в импульсном режиме, электрофорез цинка или меди (в зависимости от функциональной активности яичников), у пациенток старше 40 лет – сочетанный электрофорез йода и цинка, как и при сочетании с миомой, эндометриозом;
- хронического сальпингоофорита:
 - в период обострения – УВЧ-терапия, микроволны дециметрового диапазона, УФ-лучи, индуктотермия;
 - по типу тазовой невралгии – импульсивные токи низкой частоты, УЗ в импульсном режиме, УФ-лучи, сочетанный лекарственный электрофорез, радоновые воды;
 - в период ремиссии – УЗ в импульсном режиме, диадинамические или синусоидальные модулированные токи, индуктотермия, у пациенток до 35 лет – грязи, озокерит, сероводородные, хлоридно-натриевые, мышьяковистые воды; сочетанный электрофорез йода и цинка, йода и амидопирина, йода и магния с помощью влагалищной методики.

При назначении лечения следует обращать внимание на наличие гипо- или гиперэстрогении. При сопутствующей гипофункции яичников показаны факторы горного климата, лечебные грязи, сероводородные, углекислые, мышьяковистые, хлоридно-натриевые воды, вибрационный массаж, УЗ в импульсном режиме, диадинамические, синусоидальные модулированные токи, электрофорез меди; при частых обострениях с наличием инфекционно-токсического момента в период ремиссии применяют скипидарные ванны, индуктотермию, микроволны санти- и дециметрового диапазона.

Аэротерапия – лечение открытым свежим воздухом. Физиологическое действие аэротерапии связано с повышенным обеспечением организма кислородом, что способствует нормализации нарушенных функций организма, в первую очередь ЦНС. Применяют аэротерапию на открытом воздухе и в виде воздушных ванн (пешеходные прогулки, сон на веранде, игры на воздухе).

Гелиотерапия – применение солнечных лучей с лечебной целью. Основным действующим фактором является энергия электромагнитного светового излучения Солнца в диапазоне 290–3000 нм, которое содержит основную часть общего потока

солнечной радиации. Инфракрасные лучи оказывают в основном тепловое воздействие, а ультрафиолетовое излучение имеет бактерицидный и иммуностимулирующий эффект.

Талассотерапия – морские купания. Механизм их действия связан с термическими, механическими и химическими факторами. Купания повышают жизненный тонус организма, его адаптационные возможности через иммунозащитные и эндокринные механизмы, оказывают выраженное закаляющее действие.

Бальнеотерапия – использование минеральных и радоновых вод, естественных или искусственно приготовленных аналогов. Она вызывает десенсибилизирующий, обезболивающий, противовоспалительный и рассасывающий эффекты. Однако влияние бальнеотерапии на половые органы женщины неодинаково. Так, сульфидные ванны снижают активность экссудативного и инфильтративного компонентов воспаления, оказывают значительный фибринолитический эффект, повышают сократительную активность маточных труб, а хлоридно-натриевые воды повышают глюко- и минералокортикальную активность надпочечников. Азотно-термальные воды вызывают анальгезирующий, седативный, десенсибилизирующий эффект, положительно влияют на обмен веществ. Радоновые воды производят анальгезирующий, противовоспалительный, гемостатический и седативный эффекты, снижают экскрецию эстрогенов.

Грязелечение оказывает десенсибилизирующий, обезболивающий, рассасывающий и противовоспалительный эффекты. Пелоидотерапия улучшает гемодинамику органов малого таза, снижает активность экссудативного и инфильтративного процессов, размягчает спаечные структуры, усиливает гормональную функцию яичников, способствует развитию мышечных волокон матки. Наиболее часто применяют вагинальные и ректальные тампоны, аппликации грязи на области солнечного сплетения и зоны «трусов», «брюк». Результативность пелоидотерапии повышается в сочетании с МТ и постоянным током низкого напряжения. В комплексном лечении хронического аднексита применяются также рефлексотерапия, лазеротерапия, баротерапия, УФО крови, плазмоферез, фитотерапия, ЛФК, массаж, психотерапия.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная тенденция лечения воспалительных заболеваний женских половых органов заключается в разумном ограничении применения лекарственных веществ и в широком использовании наиболее эффективных немедикаментозных терапевтических средств. В реабилитации воспалительных заболеваний гениталий все чаще используются физические факторы, преимущественно преформированные, позволяющие индивидуализировать их параметры. Они обладают физиологическим воздействием, многообразным влиянием на организм и возможностью изменять ряд его функций в нужном направлении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malevich Y. (ed.) (2018) *Gynecology studies*. Benefit for students of the institution. Minsk: Belarus.
2. Radzinsky V.E., Fuchs A.M. (ed.) (2017) *Gynecology*. M.: GEOTAR-Media.
3. Ozolinya L.A., Ovsepan N.R. Prevention of inflammatory complications after spontaneous miscarriage. Possibilities of modern methods of physiotherapy. *Treatment and prevention*. Moscow. 2018;8(2):48–55.
4. Ponomarenko G.N. (2016) *Physical and rehabilitation medicine. National leadership*. M.: GEOTAR-Media.
5. Strugatsky V.M., Malanova T.B., Arslanyan K.N. (2005) *Physiotherapy in the practice of an obstetrician-gynecologist: Clinical aspects and formulation*. M.: MEDpress-inform.



Устинова А.И., Чешик О.О., Ванда А.С.✉

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Методы медицинской реабилитации при пателлофemorальном синдроме

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 09.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: alenavanda@mail.ru

Резюме

Боль и дискомфорт в коленном суставе – наиболее частые жалобы у пациентов, страдающих воспалением в области сочленения бедренной кости и надколенника. По данным ВОЗ, около 365 миллионов человек страдают от проблем с коленями, при этом большую часть составляют молодые люди и чаще физически активные, у которых возрастные риски дегенеративных изменений (остеоартроз) еще не наступили. Ставшая обыденной практика использования противовоспалительных препаратов только усугубляет проблему, принося временное облегчение, но не искореняя причину. В проведенном исследовании предпринята попытка решить проблему консервативным способом, применяя физическую реабилитацию и физиотерапевтические методы. Комплексное воздействие физиотерапевтическими процедурами значительно снижает боль в области коленного сустава, воспалительный процесс и отек, при этом улучшает местное кровообращение, подвижность и его двигательную функцию.

Ключевые слова: пателлофemorальный сустав, болевой синдром, физическая реабилитация, физиотерапия

Ustinova A., Cheszyk O., Vanda A.✉

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Methods of Medical Rehabilitation for Patellofemorals Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: alenavanda@mail.ru

Abstract

Pain and discomfort in the knee joint are the most common complaints in patients suffering from inflammation in the area of the articulation of the femur and patella.

According to WHO, about 365 million people suffer from knee problems, with the majority being young and often physically active, in whom age-related degenerative changes (osteoarthritis) have not yet occurred. The common practice of using anti-inflammatory drugs only aggravates the problem, bringing temporary relief – but does not eradicate the cause. The study attempted to solve the problem in a conservative way, using physical rehabilitation and physiotherapeutic methods. The complex effect of physiotherapeutic procedures significantly reduces pain in the knee joint, inflammation and swelling, while improving local blood circulation, mobility and motor function.

Keywords: patellofemoral joint, pain syndrome, physical rehabilitation, physiotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Тендинит – это воспаление сухожилия, сопровождающееся болью, отечностью, реактивное ограничение подвижности затрудняет выполнение активных движений. Чаще всего воспалительный процесс затрагивает сухожилия, расположенные рядом с локтевым, плечевым, тазобедренным или коленным суставом (рис. 1). Это связано с тем, что они подвергаются максимальной нагрузке. Реже проблема диагностируется в области голеностопных или лучезапястных суставов.

Причиной тендинита, а при хроническом перенапряжении тендинопатии является, например, микротравматизация при спортивной деятельности. В этой связи типичным для спортсменов и лиц с высокой физической активностью является воспаление сочленения бедренной кости и надколенника (пателлофеморальный сустав) (рис. 2), клинически проявляющееся пателлофеморальным болевым синдромом (ПФБС) [1, 2].

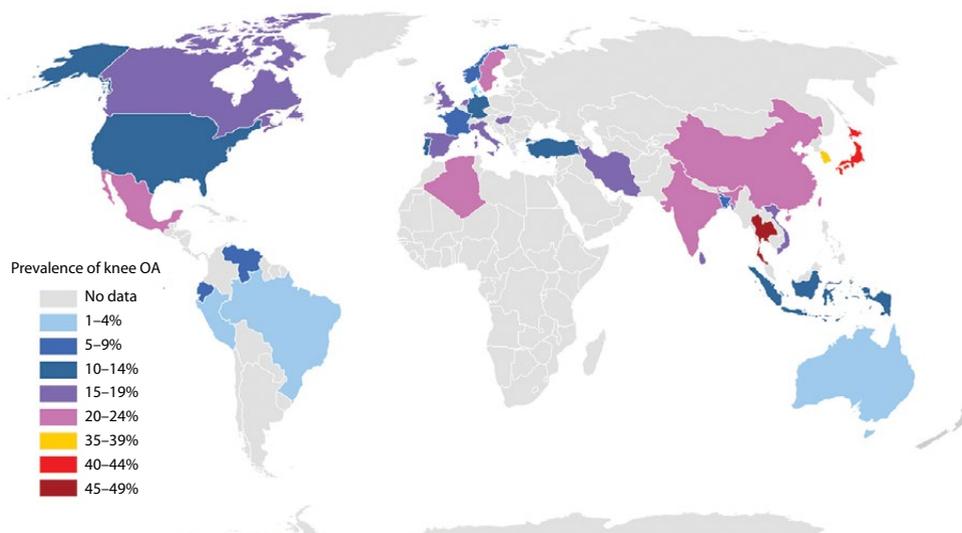


Рис. 1. Эпидемиология распространенности боли в коленном суставе
Fig. 1. Epidemiology of the prevalence of knee pain



Рис. 2. Анатомическое строение пателлофemorального сустава
Fig. 2. Anatomical structure of the patellofemorally joint

Основная причина изменения положения надколенника в процессе выполнения движения (сгибание и разгибание при беге или прыжке) – нарушения биомеханики сустава, т. е. патобиомеханический паттерн. Разделяют следующие причины:

- Латеральное (наружное) смещение надколенника. Наружу может смещаться как сам надколенник (из-за слабости квадрицепса), так и избыточная ротация бедра (из-за слабости группы отводящих мышц). Тогда нормально расположенный надколенник оказывается в латеральной позиции относительно бедра – это более частая причина.
- Недостаточная гибкость, вызванная гипертонусом четырехглавой мышцы бедра. Сухожилие квадрицепса продолжается связкой надколенника, соединяя его с большеберцовой костью. Таким образом, гипертрофированная четырехглавая мышца бедра при разогнутом суставе тянет надколенник вверх, смещая и удерживая его, а при сгибании это движение выполняется с еще большей силой.
- Нестабильность голеностопного сустава, вызванная травмой его связок. Например, увеличение внутренней ротации большеберцовой кости при повреждении таранно-малоберцовой связки.
- Избыточная пронация стопы, вызванная, например, плоскостопием и плосковальгусной деформацией. В этом случае хроническая установка стопы в положении гиперпронации вызывает повышенное напряжение при переводе стопы из наружной во внутреннюю ротацию в ходе движения.

Выполнение движений с патологическим паттерном приводит к хроническим болям в области коленного сустава. У спортсменов данное состояние не позволяет продолжать спортивные тренировки и требует соответствующего восстановительного лечения. Применение обычных обезболивающих и противовоспалительных средств малоэффективно, так как воздействует на симптомы, а не на причину. Временное ограничение подвижности (ортезы), с одной стороны, обеспечивает разгрузку сустава, снижая болевой синдром. С другой – создает условие для хронизации

процесса, т. к. не исключают причину боли, что в свою очередь еще в большей степени разрушает сустав. Распространенность данного синдрома и подверженность ему лиц трудоспособного возраста делает актуальным поиск новых методов лечения пателлофemorального синдрома. В том числе широко применяется физиотерапевтическое лечение. Аппаратные методы физиотерапии помогают снять болевой синдром, воспалительный процесс в коленном суставе, ускорить его восстановление [3, 4]. Они замедляют течение болезни и значительно облегчают самочувствие пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективное сочетание средств медицинской реабилитации при пателлофemorальном болевом синдроме.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 9 пациентов, студентов-медиков, занимавшихся футболом (3 мужчин); волейболом (2 женщины, 1 мужчина); атлетической гимнастикой на силовых тренажерах (3 мужчин). Все предъявляли жалобы на боль в коленном суставе, отечность, ограничение движения. У всех участников гипотрофия четырехглавой мышцы бедра и уменьшение объема бедра относительно здоровой конечности $2,8 \pm 1,2$ см. Данные обследования (КТ, МРТ) свидетельствовали о наличии изменений мягких тканей (передней крестообразной (1), латеральных и медиальных менисков (2), коллатеральных латеральных и медиальных связок (6)), что объединяет их в ПФБС. Диагноз «деформирующий артроз коленного сустава» ни одному из 9 пациентов поставлен не был. Кроме того, обнаружено продольное плоскостопие и вальгусная деформация стоп у 2 человек; гиперлордоз поясничного отдела позвоночника – 2; деформации нижних конечностей: Х-образная – 3; О-образная – 2 (рис. 3).

Для каждого пациента была составлена индивидуальная программа реабилитации, состоявшая из комплексов корригирующих упражнений, подобранных в зависимости от патобиомеханических паттернов и направленных на коррекцию



Рис. 3. Данные ортопедического обследования пациентов с ПФБС

Fig. 3. Orthopedic examination data for patients with PFPS

плоскостопия, тонуса четырехглавой мышцы бедра, ягодичных мышц, осанки, а также включавшая физиотерапевтические методики.

При этом широко используют такие методы физиотерапии, как:

- криотерапия, при этом методе используют криосауну или жидкий азот, под воздействием экстремально низких температур снижается воспаление в суставе, стимулируется иммунитет и снижается вероятность рецидива;
- ударно-волновая терапия (УВТ) – на сустав оказывают воздействие акустические волны на низкой частоте, при этом разрушаются солевые отложения, улучшается питание хрящевой ткани. Данная процедура успешно восстанавливает функционирование сустава;
- лазерная и магнитная терапия (ЛТ, МТ) – нормализует обменные процессы в суставе, усиливает кровоснабжение, чем стимулирует функционирование клеточных структур сустава;
- электрофорез с лидазой (сочетанное воздействие на организм постоянного электрического тока и вводимых с его помощью лекарственных веществ), фонофорез калия (введение медикамента под воздействием ультразвука);
- чрескожная электростимуляция – своего рода обезболивание [5].

Количество и параметры необходимых процедур для достижения результата определялись врачом-физиотерапевтом индивидуально для каждого пациента. В среднем курс каждой методики состоял из 8–10 процедур и корректировался в зависимости от стадии воспалительного процесса. Продолжительность лечения составила 1,5–2 месяца. У всех принявших участие в исследовании после проведенного курса восстановительного лечения наступила ремиссия, сохранявшаяся 6 месяцев. Все смогли вернуться к физическим тренировкам. В последующем при необходимости (в случае обострения процесса) показано возобновление терапии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено купирование болей (МТ 10 дней, УВТ – 4–5 процедур каждые пять дней) в сроки до $12 \pm 2,5$ дня. Отмечено, что эффективность упражнений выше при направленном воздействии их на мышечный тонус – у пациентов с нарушением осанки достигнута сглаженность кривизны до нормы. На повышение тонуса четырехглавой мышцы бедра указывает стабилизация коленного сустава при разгибании (субъективно пациенты указали на облегчение во время подъема по лестнице), объективно увеличился объем бедра на $2,5 \pm 0,9$ см. Наименьший корректирующий эффект был отмечен у пациентов с вальгусной деформацией стоп. Им было предложено использование ортопедических стелек. При стойком безболевого периоде назначалась чрескожная электростимуляция (ЧЭС). Фонофорез с гидрокортизоном индивидуально при нарастании физиологического отека (реакция на силовую тренировку).

Специальные корректирующие упражнения выполнялись всеми участниками исследования и были направлены на коррекцию тонуса мышц бедра (см. таблицу).

Для уменьшения скованности суставов в качестве профилактической меры рекомендовано выполнение упражнений, способствующих растяжению мышц и их равномерному функционированию [5], например, циклические: ходьба, езда на велосипеде. Эти виды физической активности должны выполняться систематически и регулярно.

Методика выполнения специальных корригирующих упражнений
The technique of performing special corrective exercises

Вид тренировки	Метод выполнения	Механизм действия упражнения
Изометрическая	Выполнять 5 подходов упражнения (разгибание коленного сустава в положении сидя), удерживая по 45 секунд. Тренировка 70% от максимальной нагрузки уменьшает болезненность связок надколенника в течение 45 минут после тренировки	Реакция основана на уменьшении раздражения моторной коры четырехглавой мышцы, вызванной тендинопатией надколенника
Изотоническая	Выполнять сгибание в коленях в положении сидя с фиксированной стопой, с ограничением до 10–60° сгибания в коленном суставе. При появлении боли увеличить сгибание до 90° или воспользоваться опорой	Изотонические упражнения имеют значение для восстановления мышечной массы и качества за счет полезных диапазонов сокращения
Силовая	Выполнять 4 подхода по 8 повторений жима одной ногой с весом около 50% веса тела. Мышечное усилие (с максимальным сопротивлением) в начале тренировки с последующим незначительным усилением (3/10 или меньше по шкале ВАШ (оценки боли) в процессе тренировки)	Способствует повышению тонуса, а при увеличении сопротивления гипертрофии мышц

■ **ВЫВОДЫ**

Комплексное воздействие средств восстановительного лечения в короткие сроки способствовало купированию болей и биомеханической коррекции опорно-двигательных сегментов.

Для профилактики боли в коленном суставе, вызванной пателлофemorальной тендинопатией, следует учитывать:

- состояние и степень подвижности в суставе;
- появление боли при выполнении движений;
- степень и характер боли.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Shevtsov V., Karaseva T., Soldatov Yu. Therapeutic and diagnostic arthroscopy of large joints. *Genius of Orthopedics*. 2020;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechebno-dagnosticheskaya-artroskopiya-kрупnyh-sustavovr> (accessed 16.09.2024).
2. Yain N., Atsuta A. Injuries of the knee joint and methods of recovery. *Bulletin of Science and Creativity*. 2023;2(84). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmy-kolennogo-sustava-i-sposoby-vostranovleniya> (accessed 16.09.2024).
3. Ponomorenko G., Ulashchik V. *Physical methods of transdermal medicines delivery*. St. Petersburg. 2018;70–116.
4. Buyavykh A. *Physical therapy of surgical, traumatological and orthopedic diseases and injuries: A practical guide*. Moscow: LTD " Publishing house" Medical Information Agency". 2019:252–256.
5. Bogolyubova V. (ed.) *Physiotherapy and balneology. Book I. M.*: BINOM Publishing House, 2020:208–217.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте www.recipe.by.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.