

Земский Врач

Журнал для врача

АЛЬМАНАХ / 2018





ОБЗОР

Псориазический артрит (обзор литературы) / *The current state of the problem of psoriatic arthritis. Topical questions* 5
 А.Ю. Тяпкин / А.У. Tyapkin

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние ожирения на системное воспаление у больных бронхиальной астмой / *Influence of obesity on systemic inflammation in patients with bronchial asthma* 10
 С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова, Э.С. Бельских / S.V. Faletrova, L.V. Korshunova, E.S. Belskikh

Курение как один из факторов развития бронхиальной астмы / *Smoking is considered one of the factors of bronchial asthma development* 15
 С.А. Куликов, Л.В. Коршунова, Ю.Б. Урясьева / O.M. Uryasev, L.V. Korshunova, S.A. Kulikov

Взаимозаменяемость лекарственных средств: нормативный аспект / *Interchangeability of medicines: regulatory aspect* 19
 И.А. Комаров / I.A. Komarov

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Исследование маркеров митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов крови у больных с хронической обструктивной болезнью легких / *Study of markers of mitochondrial dysfunction of mononuclear blood leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease* 23
 Э.С. Бельских, О.М. Урясьев, В.И. Звягина, С.В. Фалетрова, Н.А. Попко, С.Р. Ахмедова / E.S. Belskikh, O.M. Uryas'ev, V.I. Zvyagina, S.V. Faletrova, N.A. Popko, S.R. Achmedova

Фармакоэпидемиологические и нормативно-правовые аспекты льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан / *Pharmacoepidemiological and regulatory aspects of preferential provision of certain categories of citizens* 27
 Е.С. Манеева, Е.В. Елисева, Ю.В. Феоктистова, Е.А. Поддубный / E.S. Maneeva, E.E. Eliseeva, Yu.V. Feoktistova, E.A. Poddubny

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай развития вторичного антифосфолипидного синдрома у больной системной красной волчанкой / *The case of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus* 35
 О.М. Урясьев, О.Ю. Лазарева, Е.А. Долженкова, Е.В. Огорельцева / O. M. Uryasev, O. Yu. Lazareva, E. A. Dolzhenkova, E. V. Ogoreltseva

Клинический случай сложной диагностики крупноклеточной лимфомы с поражением желудка, подчелюстных лимфоузлов, ВГЛУ, сигмовидной кишки / *A clinical case of difficult diagnosis of large-cell carcinoma and lymphoma with a lesion of the stomach, submandibular lymph nodes, ugly, sigmoid colon* 38
 О.М. Урясьев, Е.М. Шурпо, И.Н. Никитина / O.M. Uryasev, E.M. Surpo, I.N. Nikitina

Острые интоксикации в клинике профессиональных болезней / *Acute intoxications in occupational diseases* 42
 В.А. Луняков, Ю.А. Панфилов, В.И. Самохина, О.М. Урясьев / V.A. Lunyakov, YU.A. Panfilov, V.I. Samohina, O.M. Uryasiev



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Денисов И.Н. – академик РАМН, профессор, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Агафонов Б.В. – профессор, зав. кафедрой ОВП (семейной медицины) ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, заслуженный врач РФ, Москва

Байда А.П. – главный внештатный специалист по ОВП Ставропольского края, зав. кафедрой ОВП (семейной медицины) ФПО СтГМА, Ставрополь

Бессонова В.И. – врач-невролог высшей категории, Липецк

Бритов А.Н. – профессор ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий», профессор кафедры кардиологии ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Гаджиев Р.С. – профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала

Гармаш В.Я. – заслуженный деятель науки РФ, профессор, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Горбань В.В. – профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ФПК и ППС «Скорая помощь» КубГМУ, Краснодар

Джумагазиев А.А. – профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины АСГМА, Астрахань

Жулина Н.И. – профессор, зав. кафедрой геронтологии и ОВП, декан ФПКВ НижГМА, Нижний Новгород

Захарова Т.Г. – профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Колбасников С.В. – профессор, главный терапевт и главный внештатный специалист по ОВП Тверской обл., зав. кафедрой семейной медицины факультета последипломного образования ФПДО, ПК и ППС ТвГМА, Тверь

Кудашов Н.И. – профессор ФГУ «НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Кузнецова О.Ю. – профессор, зав. кафедрой семейной медицины СПбМАПО, Санкт-Петербург

Куликов О.А. – главный внештатный специалист – эксперт по ОВП Ярославской обл., зав. курсом ОВП ФПО ЯГМА, Ярославль

Лаптева Г.Ф. – профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и ОВП (семейной медицины) НовГМА, Новосибирск

Лисицин Ю.П. – академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Мамедов А.А. – профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник НЦЗД РАМН, Москва

Ромодановский П.О. – профессор, зав. кафедрой судебной медицины и медицинского права МГМСУ, Москва

Розинова Н.Н. – профессор, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России, Москва

Салихов М.С. – профессор Международной Эко-энергетической Академии, врач высшей категории, зав. кафедрой семейной медицины Азербайджанского медицинского университета, Баку

Селькова Е.П. – профессор, главный эпидемиолог Центрального федерального округа РФ, зам. директора Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Семиголовский Н.Ю. – профессор, зав. отделением кардиореанимации Центральной МСЧ № 122, Санкт-Петербург

Сигитова О.Н. – профессор, зав. кафедрой ОВП КазГМУ, Казань

Уряшев О.М. – профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, общей физиотерапии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и военно-полевой терапии РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, Рязань

Черниенко Е.И. – заслуженный врач РФ, зав. отделом по изучению проблем семейной медицины НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Шевцова Н.Н. – главный специалист по ОВП Московской обл., доцент кафедры ОВП (семейной медицины) ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель

Кузнецов В.И. – профессор, зав. кафедрой ОВП РУДН, заслуженный врач РФ, Москва

Горшунова Н.К. – профессор, зав. кафедрой ОВП (семейной медицины) КурГМУ, Курск

Громова О.А. – профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ИвГМА, научный консультант Института микроэлементов ЮНЕСКО, Иваново/Москва

Добровольская Н.Е. – доцент кафедры судебной медицины и медицинского права МГМСУ, Москва

Елисеева Е.В. – профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ППС ВлГМУ, Владивосток

Загрямова Т.А. – главный внештатный специалист по ОВП, доцент кафедры ОВП (семейной медицины) ФПК и ППС СибГМУ, Томск

Заугольников Т.В. – доцент кафедры семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Нестеров Ю.И. – профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и ОВП КемГМА, Кемерово

Палеев Н.Р. – академик РАМН, профессор, лауреат Государственной премии СССР, зав. кафедрой терапии ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Попов В.В. – профессор, директор института семейной медицины, зав. кафедрой семейной медицины и внутренних болезней с курсом пропедевтики внутренних болезней ФПК и ППС СевГМУ, Архангельск

Шапорова Н.Л. – профессор, главный внештатный специалист по ОВП Ленинградской обл., зав. кафедрой ОВП (семейной медицины) СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Информационные партнёры

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Кафедра общей врачебной практики РУДН

Кафедра факультетской терапии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

журнал
«Земский Врач»

<http://logospress.ru>

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС 77-33230

Журнал включён в РИНЦ

Издательство «Логос Пресс»

Адрес: 127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

Тел.: +7 (495) 689-85-16, +7 (495) 220-48-16

Редакция журнала

директор ИД	Гейне М.В.
главный редактор	Шугурова И.М. , к.б.н.
зам. гл. редактора	Стуров Н.В. , к.м.н.
выпускающий редактор	Богданова Г.В.
руководитель	
отдела маркетинга	Лебедева Е.В.
дизайн, верстка	Курукина Е.И.

Перепечатка материалов возможна только по письменному согласованию с редакцией.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Псориатический артрит (обзор литературы)

А.Ю. Тяпкин

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань

Псориатический артрит (ПсА) является одним из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. Это заболевание ассоциировано с псориазом (Пс), характеризуется хроническим прогрессирующим течением, заинтересованностью опорно-двигательного аппарата с развитием эрозивного артрита, сакроилеита, анкилозирующего спондилоартрита, различных видов костной резорбции, множественных энтезитов, а также многочисленных общих и висцеральных проявлений.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, классификация, диагностика, лечение.

The current state of the problem of psoriatic arthritis. Topical questions

А.У. Tyapkin

Psoriatic arthritis (PsA) is one of the main inflammatory diseases of joints and spine. This disease is associated with psoriasis (Ps), characterized by chronic progressive course, interest of the musculoskeletal system with the development of erosive arthritis, ankylosing spondylitis, sakroileita, different types of bone resorption, multiple entezitis, as well as numerous General and visceral manifestations.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, classification, diagnosis and treatment.

В настоящее время большинство авторов склоняются к единому определению вышеуказанного термина. Псориатический артрит является одним из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. Это заболевание ассоциировано с псориазом, характеризуется хроническим прогрессирующим течением, заинтересованностью опорно-двигательного аппарата с развитием эрозивного артрита, сакроилеита, анкилозирующего спондилоартрита, различных видов костной резорбции, множественных энтезитов, а также многочисленных общих и висцеральных проявлений [1].

Первым обратил внимание на возможность сочетания псориаза и артрита выдающийся французский дерматолог L. Alibert (1818), но только в 1888 г. С. Bourdilon опубликовал обстоятельный труд, где отметил, что псориатический ревматизм не поражает сердце и плевру, редко развивается из острого ревматизма. В России впервые А.Г. Полотебнов — один из основоположников отечественной дерматологии, в 1887 г. описал разнообразную клиническую картину суставного синдрома у людей с псориазом — от легкой болезненности и опухания суставов до полной их неподвижности. В дальнейшем выявлялись лишь единичные

случаи сочетания псориаза с артритом, которые рассматривались как клиническая казуистика. Однако постепенно, хотя и медленно, количество наблюдений росло, а соответственно, расширялось представление об этом заболевании. В 1949 г. на международном конгрессе ревматологов в Нью-Йорке было сообщено о 115 случаях ПА, описанных к тому времени в мировой литературе, а уже в 1960 г. вышла работа из клиники Мейо, в которой был представлен анализ рентгенологических изменений у 155 пациентов, страдающих псориазом и артритом [1]. Несмотря на многолетнюю дискуссию о взаимоотношении псориаза и псориатического артрита, современное научное сообщество склоняется к единому мнению о наличии существенных этиопатогенетических различий, присущих ПСО и ПА, что позволяет считать их двумя самостоятельными заболеваниями, а не рассматривать ПА лишь как одну из форм псориаза. В то же время между ПА и псориазом существует тесная взаимосвязь и взаимообусловленность, которые прежде всего находят выражение в параллелизме кожного и суставного синдромов при ПА. Из этого следует, что при выборе терапевтической тактики у конкретных пациентов следует обращать внимание на кли-

ническую разновидность псориаза и стадию его развития и включать в лечебный комплекс мероприятия, направленные на уменьшение воспаления кожи и купирование прогрессирующей стадии дерматоза [2, 3].

Согласно данным федерального статистического наблюдения, в 2014 г. заболеваемость ПА в Российской Федерации составила 2,3 случая на 100 тыс. населения, распространенность — 12,6 случая на 100 тыс. населения.

По мнению различных авторов, ПА развивается в любом возрасте, но, по статистике, чаще выявляется у представителей трудоспособного возраста — 20–50 лет. Мужчины и женщины страдают одинаково часто, но, по некоторым данным, процент заболеваемости женщин несколько выше, а мужской пол и молодой возраст являются маркерами неблагоприятного течения ПА.

Социально-экономическая значимость ПА определяется, прежде всего, распространенностью в популяции и стоимостью, а также клинико-патогенетическими свойствами заболевания, степенью влияния на трудоспособность, продолжительность и качество жизни. Хроническое течение ПА является основной причиной нетрудоспособности пациентов. Наиболее значимыми факторами риска нетрудоспособности являются пожилой возраст, женский пол, длительное течение болезни, низкий уровень образования, ограничение физической активности, выраженный болевой синдром, работа, требующая значительных физических усилий, ручной труд, проживание в сельской местности, переохлаждения, большое количество рабочих дней в неделю, отсутствие помощи коллег. Установлено, что основными причинами смерти пациентов с ПА являются сердечно-сосудистые заболевания, патология органов дыхания, опухоли, травмы и отравления, причем данные причины смерти встречаются пациентов с ПА чаще, чем в общей популяции. Прогностическими факторами высокой смертности при ПА являются высокая активность заболевания, высокий уровень СОЭ и быстрая рентгенологическая прогрессия. Увеличение смертности пациентов в большей степени связано с коморбидностью, высоким риском развития при данной патологии сердечно-сосудистых осложнений, а именно раннего атеросклероза, приводящего к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, инсультам и тромбозам. Большое значение при ПА имеют традиционные факторы риска сердечно-сосудистой патологии (курение, повышенный индекс массы тела, высокие уровни ИЛ-6, С-реактивного белка, фибриногена, фактора Виллебранда и т.д.).

ПА является полигенным аутоиммунным заболеванием с неизвестной этиологией. Предполагают участие средовых, генетических, а также иммунологических и сосудистых факторов. Общеизвестным фактом является генетическая предрасположенность к развитию заболеваний из группы SpA. Маркером генетической предрасположенности к заболеваниям из группы SpA является носительство

HLA-B27 антигена. Частота носительства HLA-B27 при ПА составляет 20–40 %, при ПА с поражением позвоночника — 50–70 % по сравнению с 6–8 % в общей популяции. Отмечена значительная ассоциация псориаза и ПА и антигена HLA-Cw6, HLA-Cw0602, а также генами, регулирующими ИЛ-23, — IL23R, IL-23A, IL12B, генами, регулирующими ядерный фактор транскрипции (nuclear factor-kappaB), — TNIP1, TNFAIP3 и генами, модулирующими иммунный ответ посредством Т-хелперов 2 типа, — IL-4, IL-13. Существует семейная предрасположенность к псориазу и ПА. Если риск ПА у родственников первой линии выше в 40 раз по сравнению с популяционным, то риск кожного псориаза оказывается существенно ниже. В частности, если псориазом болен один из родителей, риск заболеть у ребенка составляет 8 %, если псориазом страдают и мать и отец, — 41 %. При ПА определенные аллели антигенов гистосовместимости ответственны также за характер течения и степень тяжести поражения суставов. Так, тяжелое течение ПА чаще бывает у пациентов — носителей HLA-B-17 и HLA-B-38,39 и/или DQw3, благоприятное течение заболевания отмечается у пациентов с HLA DR7, у пациентов — носителей HLA-B-27 чаще развивается аксиальное поражение, при наличии HLA-B-38, B-39 и DR-7 высока вероятность периферического артрита, наличие DR-4 и DR-3 свидетельствует о возможном раннем эрозивном процессе в суставах, носительство HLA-B-17 и Cw-6 предполагает развитие олигоартрита, а B-5 и B-7 — полиартрита [17]. Существуют три основные гипотезы патогенетической роли HLA-B27, основанные на важнейших свойствах этой молекулы, а именно специфичности презентации пептидов в комплексе с HLA-B27, неустойчивости конформационной структуры молекулы («мисфолдинг»), а также ее способности образовывать внутри молекулы ковалентные гомодимеры, ответственные за распознавание рецепторов различных клеток лейкоцитарного ряда. Однако ни одна из гипотез в отдельности не может удовлетворительно объяснить патогенез заболевания. Патогенетическая роль HLA-B27 может быть охарактеризована, исходя из общего понимания биологии этой молекулы, причем различные свойства молекулы HLA-B27, по-видимому, являются взаимозависимыми по отношению к развитию заболевания [5]. Большое значение в патогенезе ПА имеют внешнесредовые факторы, среди которых ведущую роль играют инфекционные агенты. Однако некоторые исследователи подвергают сомнению причинную роль инфекционных агентов при ПА. Доказано, что иммунновоспалительный ответ при ПА может быть результатом молекулярной мимикрии между стрептококковыми и эпидермальными антигенами. Использование различных лекарственных препаратов играет немаловажную роль не только в развитии псориаза (psoriasis de novo), но и в обострении патологического процесса при данном заболевании. Psoriasis

de novo может быть вызван применением Д-пенициллина, препаратов из группы бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, солей лития и др. Обострение кожного псориаза может возникнуть у пациентов, использующих НПВП, глюкокортикоиды, интерфероны, производные гидроксихлорохина, которые назначаются в том числе и для лечения суставного синдрома. Данный факт необходимо учитывать при назначении лекарственной терапии пациентам с ПА и при развитии обострения кожного синдрома на фоне лечения. Среди внешнесредовых этиологических факторов в развитии ПА имеют значение травматические воздействия. Установлено, что травма примерно в 10 % случаев является триггерным фактором ПА. Значительную роль играет нейроваскулярный механизм, связанный с экспрессией провоспалительных нейропептидов, определенный как Коебнер феномен, заключающийся в развитии псориаза в коже, раздражаемой механическими, физическими и химическими агентами [2, 5].

В развитии хронического воспалительного процесса при ПА доминируют нарушения клеточного иммунитета. Наибольшее значение при ПА имеют Т-лимфоциты. Активированные Т-лимфоциты вместе с тканевыми макрофагами и дендритными клетками составляют основу воспалительного инфильтрата кожи при псориазе и синовиальной оболочки при ПА. Основная роль в патогенезе ПА принадлежит CD8+ Т-лимфоцитам, возникает их независимая от CD4+ лимфоцитов клональная экспансия. Присутствие CD8+ лимфоцитов раньше всего выявляется в пораженной коже при псориазе, а уменьшение их количества под воздействием лечения коррелирует с клиническим улучшением. Доминирование CD8+ лимфоцитов в общей популяции клеток в синовиальной жидкости при ПА позволяет считать их наиболее важными в развитии иммунного ответа в суставах. Косвенно это подтверждается наличием тесной связи между развитием ПА и определенными HLA-антигенами I класса, а также селективным дефицитом CD4+. В настоящее время идентифицирован репертуар Т-клеточных рецепторов, наиболее часто экспрессируемый на CD8+ лимфоцитах в эпидермальных клетках, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости. При ПА изучается патогенетическая роль системы Toll-like рецепторов (TLR), которые служат для распознавания моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками, естественными киллерами и В-лимфоцитами бактериальных компонентов, вирусов, грибов, а также собственного антигенного материала, например белков теплового шока, фибриногена и др. При связывании с антигенами TLR способствуют активации в клетках ядерного фактора транскрипции NF-κB и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов. Наиболее важными являются TLR4, активация которых может индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-12, участвующих в развитии иммунного

воспаления. Изучается роль CD4+ CD28null-лимфоцитов, которые являются особой провоспалительной субпопуляцией CD4+Т-лимфоцитов, испытывают дефицит костимуляторных молекул CD28 и экспрессируют TLR, распознающие бактериальные липополисахариды. В ходе стимуляции липополисахаридами CD4+ CD28null Т-лимфоциты продуцируют перфорин, синтез которого усиливается под влиянием аутологичной сыворотки или рекомбинантного растворимого CD1 и блокируется антителами, направленными против CD14 или TLR4. Инкубация мононуклеарных клеток периферической крови с ФНО-α *in vitro* приводит к нарушению регуляции TLR4 и TLR2 на CD4+ CD28null Т-лимфоцитах, а лечение пациентов блокаторами ФНО-α приводит к уменьшению экспрессии TLR4 и TLR2 на CD4+ CD28null Т-лимфоцитах *in vivo*. В периферической крови пациентов с ПА обнаружено повышенное содержание циркулирующих Th17-лимфоцитов, имеющих высокую степень дифференцировки и являющихся полифункциональными в отношении синтеза цитокинов. Обнаружено высокое содержание ИЛ-17 позитивных CD4+ Т-лимфоцитов среди мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с ПА, установлена связь между количеством Th17-лимфоцитов и содержанием ИЛ-23R позитивных CD4+ Т-лимфоцитов, а также ИЛ-22 позитивных CD4+ Т-клеток. Установлено, что Th17-лимфоциты не только активируют воспаление посредством продукции провоспалительных хемокинов, но также при кожном псориазе ингибируют дифференцировку клеток эпителия, вызывают эпидермальный акантоз и паракератоз. Большое значение в иммунопатогенезе ПА имеют также CD4+Т-лимфоциты, в частности CD4+ CD28null Т-лимфоциты, которые экспрессируют Toll-like рецепторы, распознающие внешний и собственный антигенный материал. Th17-лимфоциты, изучению которых посвящены многочисленные исследования последних лет, не только участвуют в патогенезе заболевания, но и рассматриваются как объект воздействия медикаментозной терапии. Наблюдаемый дисбаланс популяций Т-лимфоцитов при ПА является причиной и одновременно следствием нарушения цитокинового баланса. Дисбаланс Th1/Th2 цитокиновой продукции при ПА является объектом многочисленных научных исследований, результаты которых достаточно противоречивы. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО-α, ИФН-γ и ИЛ-6 связаны с дифференцировкой Т- и В-лимфоцитов, хемотаксисом лимфоцитов и моноцитов, индукцией реактантов острой фазы воспаления. Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) блокируют продукцию моноцитами ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6. Несмотря на то что многие лейкоциты продуцируют данные цитокины, было доказано, что наибольшее значение в отношении цитокиновой продукции имеет активность разных субтипов CD4+ Т-лимфоцитов. Большинство результатов убедительно доказывают пре-

обладание при ПА Th1 цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ и др.). Однако многие авторы высказывают мнение о том, что при ПА имеет место относительная противовоспалительная поляризация цитокинового спектра с преобладанием ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. При этом исследователи утверждают, что уровень Th1 (ИФН- γ и ИЛ-1 β) цитокинов равен или ниже, чем у здоровых лиц. При изучении содержания цитокинов в синовиальной ткани при СпА выявлено повышение ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10 и ИФН- γ , однако не обнаружено увеличение содержания ИЛ-4 и ИЛ-5 [30]. Продукция ИЛ-1 β в синовиальной жидкости при СпА оказалась ниже, чем при РА, а уровни ФНО- α и ИЛ-6 при РА и СпА были практически одинаковыми. Указанные разногласия можно объяснить значительными сложностями в оценке цитокинового статуса при различных заболеваниях. Флюктуации уровней цитокинов в сыворотке крови могут быть связаны с коротким периодом их жизни, с гетерогенным распределением в организме, варьированием в зависимости от стадии заболевания, а также индивидуальных особенностей пациента. Регуляция продукции цитокинов является сложной и комплексной, существуют вариации локальной тканевой экспрессии цитокинов у пациентов с различной активностью воспаления. Известно, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов в очагах воспаления (синовиальной ткани, пораженной коже) не всегда сопровождаются их повышенным содержанием в сыворотке крови [2, 3, 5, 7].

Основными биомаркерами ПА являются разнообразные матриксные металлопротеиназы, их тканевые ингибиторы, цитокины и продукты катаболизма хряща. Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteases — ММР) представляют собой внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы, участвующие в пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, ремоделировании тканей, апоптозе, ангиогенезе, активации хемокинов. ММР, особенно ММР-3 (стромелизин 1), активно экспрессируются в синовиальной жидкости и в сыворотке крови. При ПА в синовиальной оболочке обнаружены в большом количестве матриксные металлопротеиназы, а уровень сывороточной ММР-3 является надежным биомаркером степени тяжести патологического процесса, в то время как ММР-1 тесно коррелирует с маркерами деградации коллагена. Поскольку гиперваскуляризация является специфической особенностью синовиальной оболочки при ПА, ведется поиск биомаркеров неоангиогенеза, на роль которых претендуют, прежде всего, сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor (VEGF)) и молекулы адгезии. При связывании с рецепторами VEGF стимулирует рост и пролиферацию эндотелиальных клеток сосуда. VEGF способствует ангиогенезу и выживанию незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), стимулирует проницаемость мелких кровеносных сосудов. Помимо ангиогенеза, VEGF способствует формированию лимфатических сосудов,

стимулирует хемотаксис. Большое значение в иммунопатогенезе ПА имеют и механизмы гуморального иммунитета, в частности продукция иммуноглобулинов и антител. Изучается содержание антител к широкому спектру антигенов. В роли аутоантигенов выступают некоторые компоненты протеогликанов, входящих в матрикс соединительной ткани. При ПА обнаружено повышенное содержание антител к декорину и корреляция между уровнями указанных антител и клинико-лабораторными признаками заболевания. Перспективными являются исследования возможности использования в качестве биомаркеров неоэпитопа коллагена II типа (C2C и C1-2C), С-пропептида коллагена II типа (СРП), эпитопа 846 агрекана и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). Примерно у 14 % пациентов с ПА выявлены антинуклеарные аутоантитела, у 3 % — антитела к двухспиральной ДНК, у 1 % — антитела к рибонуклеопротеинам [8].

В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на изучение роли антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в патогенезе ревматических заболеваний и возможностей использования данных антител в качестве их диагностического критерия. Антитела, направленные против белков, содержащих цитруллин, являются особо специфичными для РА. По данным разных исследователей, чувствительность метода составляет 68–82 %, а специфичность для РА равна 96 %, что превышает аналогичные показатели в отношении ревматоидного фактора (как IgM, так и IgA). Проводятся исследования уровней АЦЦП и при ПА. Диагностически значимые уровни АЦЦП выявлялись у 0,7 % пациентов с кожным псориазом, в группе пациентов с ПА уровень АЦЦП был повышен в 6,9 % случаев, а у здоровых лиц — в 2 %. Данный показатель не коррелировал с рентгенологическими изменениями и недостаточностью функции суставов. Несмотря на достаточно низкие уровни АЦЦП при ПА он оказался выше ожидаемого, учитывая высокую специфичность данного показателя для РА. Необходимо отметить, однако, что у большинства пациентов с ПА, продемонстрировавших высокие величины АЦЦП в течение динамического наблюдения, диагноз был изменен на РА, поскольку все они продемонстрировали АСР-критерии данного заболевания. Также исследователи не исключают сосуществование у ряда пациентов РА и ПА. В результате дальнейшего изучения был сделан вывод о том, что уровень определяемых АЦЦП позволяет разграничить такие заболевания, как РА и ПА, что особенно актуально в связи с гетерогенностью клинического течения ПА, а также развитием в ряде случаев тяжелого деструктивного артрита с прогрессирующим течением заболевания. При ПА обнаружение АЦЦП может предвосхитить начало РА. Эти антитела могут появиться за несколько лет до развития заболевания. Проводимая базисная терапия

по поводу ПА может препятствовать реализации клинической картины РА. Следовательно, пациенты с ПА, имеющие высокие уровни АЦЦП, должны подвергаться динамическому наблюдению с периодическим рентгенографическим и клиническим обследованием. В ходе дальнейших исследований было установлено, что 13 % пациентов с ПА имеют повышенное содержание АЦЦП. Однако у этих пациентов не были выявлены АСР критерии РА. Авторы высказали предположение, что существует разновидность ПА, при которой имеются повышенные уровни АЦЦП, однако за подобными пациентами необходимо устанавливать динамическое наблюдение.

Таким образом, псориатический артрит представляет собой значимую проблему современной ревматологии. Суставной синдром при данном заболевании ассоциирован с псориазом и является компонентом псориатической болезни [1, 2, 5].

Одним из ключевых звеньев возникновения воспалительного процесса при ПА является ФДЭ 4 типа — энзим, регулирующий метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирующий переход цАМФ в его неактивную форму — аденозинмонофосфат (АМФ). Ингибиторы ФДЭ4 тормозят разрушение цАМФ и способствуют поддержанию высокого внутриклеточного уровня цАМФ, что снижает активность провоспалительных функций клеток. Хотя семейство ФДЭ состоит из 11 изоформ, ФДЭ4 является цАМФ-специфической и преобладающей изоформой, которая экспрессируется иммунными и провоспалительными клетками. ФДЭ4 является основным регулятором метаболизма цАМФ практически во всех провоспалительных и структурных клетках, вовлеченных в хроническое воспаление при ПсА [4, 6].

Заключение

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиопатогенеза псориатического артрита, продолжают поиски маркеров воспалительного ответа, являющихся высокоспецифичными для данной патологии и позволяющих усовершенствовать диагностику и дифференциальную диагностику

заболевания, а также проводить адекватное динамическое наблюдение за пациентами и контролировать эффективность проводимого лечения.

Литература

1. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. — М.: Т-во научных изданий КМК. Авторская академия, 2007. — С. 197–275.
2. Бадюкин В.В. Псориатический артрит и псориаз: проблемы взаимосвязи и взаимообусловленности / Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. акад. РАМН В.А. Насоновой, д-ра мед. наук Н.В. Бунчука. — М., 2010.
3. Коротаева Т.В. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. — М., 2017.
4. Клиническая ревматология. Руководство для врача / под общ. ред. чл.-корр. РАМН профессора В.И. Мазурова. — СПб., 2005.
5. Кундер Е.В. Псориатический артрит: эпидемиология, социально-экономическая значимость, этиопатогенез (обзор литературы) // Вестник ВГМУ. — 2012. — Т. 11, № 4.
6. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов с псориатическим артритом // Современная ревматология. — 2017. — Т. 11, № 2. — С. 75–79.
7. Кундер Е.В. Псориатический артрит: классификация, активность, лабораторная и инструментальная диагностика // Вестник ВГМУ. — 2013. — Т. 12, № 2.
8. Коротаева Т.В. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии // Современная ревматология. — 2014. — № 2. — С. 71–75.

Сведения об авторе

Тяпкин Алексей Юрьевич — ординатор 2-го года обучения кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Влияние ожирения на системное воспаление у больных бронхиальной астмой

С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова, Э.С. Бельских

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Бронхиальная астма и ожирение является насущной проблемой практического здравоохранения ввиду их широкого распространения. Современные научные исследования доказали, что при сочетании этих, казалось бы, несхожих заболеваний патогенетические механизмы во многом взаимосвязаны, имеют определенное влияние друг на друга. В статье рассматриваются клинико-анатомические и иммунологические особенности фенотипа астмы с ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, лептин, коморбидность.

Influence of obesity on systemic inflammation in patients with bronchial asthma

S.V. Faletrova, L.V. Korshunova, E.S. Belskikh

Bronchial asthma and obesity is a serious problem of practical public health, due to their wide distribution. Modern scientific studies have shown that when combining these dissimilar diseases, the pathogenetic mechanisms are interrelated in many aspects and have a certain influence on each other. The article discusses the clinical, anatomical and immunological features of the obesity-asthma phenotype.

Keywords: bronchial asthma, obesity, leptin, comorbidity.

Известно, что коморбидная патология оказывает значимое влияние на клиническое течение, предполагает неоднозначные подходы к диагностике и лечению, является предиктором неблагоприятного течения заболеваний. Особое внимание заслуживает сочетание бронхиальной астмы и ожирения ввиду широкой распространенности в мире данных болезней [18, 21].

Установлено, что в странах с высоким уровнем экономического развития за последние 30 лет число больных и бронхиальной астмой и ожирением увеличилось почти в три раза, что, в силу высокой распространенности, предполагает значительный процент возможного сочетания данных заболеваний у одного пациента [1, 30].

Согласно глобальным оценкам ВОЗ, в настоящее время в мире зарегистрировано 235 млн человек, страдающих бронхиальной астмой [1]. Это одно из самых часто встречающихся заболеваний респираторного тракта. Ежегодно

в мире от астмы умирают около 400 тыс. больных [29]. Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, и в международных согласительных рекомендациях в 2018 г. выделены 5 фенотипов, одним из которых является бронхиальная астма с ожирением [5, 28]. Для данной категории больных характерно более тяжелое течение бронхиальной астмы, низкий уровень контроля, изменение в худшую сторону показателей качества жизни, увеличение частоты госпитализаций, неблагоприятный прогноз [14].

За последние десять лет значительно выросла заболеваемость ожирением. В мире с 1980 г., согласно выводам экспертов ВОЗ, число лиц, страдающих ожирением, выросло более чем в два раза [15]. По статистическим данным, в 2016 г. в мире избыточный вес имели более 1,9 млрд взрослого населения, из них страдали ожирением более 650 млн человек [2]. Предполагается, что к 2025 г. на земном шаре от ожирения уже будут страдать 40 % мужчин

и 50 % женщин [33]. В России же, по данным ВОЗ, уже в 2010 г. избыточную массу тела либо ожирение имели 46,5 % мужчин и 51,7 % женщин [38].

Уже в 2006 г. в материалах глобальной инициативы по бронхиальной астме отмечено, что избыточная масса тела и ожирение выступают независимыми факторами риска при БА [8].

На практике доказано, что ожирение негативно влияет на физиологию дыхания, даже при отсутствии патологии со стороны дыхательной системы.

Избыточная подкожная жировая ткань на грудной клетке значительно ограничивает ее экскурсии на вдохе и выдохе. Избыток жира в средостении уменьшает подвижность легких. Абдоминальный жир приводит к высокому стоянию и ограничению экскурсии диафрагмы. В итоге уменьшаются легочные объемы, происходит сужение дистальных дыхательных путей, нарушается физиология газообмена [4, 10, 16].

При ожирении меняется паттерн дыхания (структура дыхательного цикла и легочная вентиляция). Легочная вентиляция напрямую зависит от метаболических потребностей организма. Увеличение энергетических затрат для преодоления ригидности грудной клетки приводит к возрастанию нагрузки на дыхательную мускулатуру с последующим развитием утомления мышц. Дыхательные движения становятся поверхностными, увеличивается их частота. В итоге значительно нарушается легочная вентиляция, уменьшаются легочные объемы (особенно резервный объем выдоха ($PO_{\text{выд}}$) и функциональная резервная емкость) [23]. У пациентов с ожирением вследствие снижения вентиляционно-перфузионного показателя (ВПП) газовый состав артериальной крови характеризуется гипоксемией и гиперкапнией. Часть альвеол снабжается кровью, но не вентилируется, в результате в альвеолярном воздухе увеличивается парциальное давление PCO_2 и снижается парциальное давление PO_2 . Гиповентиляция осложняется гипоксией — дефицитом кислорода в тканях. Кроме того, при ожирении для обеспечения сокращения дыхательных мышц значительно увеличивается расход кислорода. В результате около 15 % полученного организмом кислорода не участвует в обмене веществ [23]. В дальнейшем тахипноэ (учащенное дыхание) в сочетании с одышкой приводит к декомпенсации физиологических процессов газообмена и кровообращения в легких. Доказано на практике, что при снижении массы тела достоверно увеличивается $ОФВ_1$, уменьшается потребность в бронхолитиках по требованию, улучшаются общие показатели здоровья, определяемые на основании опросников [9, 19].

Выделяют два типа ожирения:

1) абдоминально-висцеральный (подкожно-жировая клетчатка в области живота и жир вокруг внутренних органов);

2) бедренно-ягодичный (подкожный жир).

Отложение жировой клетчатки в абдоминальной области (верхний тип ожирения) сопровождается более высоким риском развития сопутствующих заболеваний, чем нижний тип, независимо от степени ожирения как таковой. Именно абдоминальное ожирение в большей степени приводит к снижению легочной функции [7, 12, 23].

Долгое время жировая ткань рассматривалась только как один из многих источников энергии в организме. В настоящее время установлено, что ожирение сопровождается хроническим субклиническим воспалением, так как адипоциты жировой ткани экспрессируют протеины (интерлейкины, лептин, ФНО- α , СРБ), являющиеся медиаторами воспаления, что приводит к локальной и системной воспалительной реакции в организме [3, 13, 22, 25].

Лептин продуцируется только жировой тканью. Интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), СРБ, ФНО- α синтезируются не только в жировой, но и в других тканях организма. Доказано, что при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением, провоспалительные цитокины, поддерживая и усугубляя системное воспаление, оказывают значимое влияние на патогенез каждого заболевания, что приводит к формированию особой клинической картины, формированию астмы, трудно поддающейся контролю [24].

Лептин — белковый гормон, находящийся в крови в свободной и связанной формах. Являясь фактором насыщения, подавляет аппетит, ингибируя синтез гипоталамического нейропептида Y, способствует увеличению расхода энергии посредством активации симпатической нервной системы и термогенеза жировой ткани. При избыточном весе уровень свободной фракции данного нейрогуморального медиатора повышен, но он не оказывает должного влияния на физиологический механизм регуляции пищевого поведения. Причина заключается в том, что лептин связывается с С-реактивным белком, уровень которого повышен при ожирении. В результате происходит инактивация лептина и повышение аппетита [6, 22, 26]. Кроме того, лептин является плеiotропным цитокином и играет важную роль в индукции и поддержании системного воспаления наряду с другими провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) [3, 13].

Лептин при бронхиальной астме влияет на уровень системного воспаления путем активации эозинофилов, нейтрофилов, активирует образование лейкотриенов и простагландинов макрофагами, что усугубляет бронхоспазм. Рецепторы к лептину находятся в ядрах гипоталамуса, в периферических органах и тканях, включая легкие. Воздействие на лептиновые рецепторы эпителиальных клеток бронхов приводит к дискринии, утолщению стенки бронхов. Тем самым лептин оказывает влияние на слагаемые обструктивного синдрома [11, 20, 37].



Фактор некроза опухоли (ФНО- α) осуществляет свою функцию ауто- и паракринным путем. Фракция данного цитокина, связанная с клеточной мембраной, в сотни раз превышает концентрацию в крови. Установлено, что ФНО- α повышен даже у лиц с избыточной массой тела, а не только при ожирении. Секретируемый адипоцитами и клетками стромы, ФНО- α реализует свои эффекты в месте синтеза. Но он может вызывать и системные эффекты, стимулируя экспрессию лептина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), уменьшая синтез адипонектина [3, 6, 11, 26]. ФНО- α поддерживает воспаление в стенке бронхов, являясь одним из основных, патогенетически значимых цитокинов при бронхиальной астме. Доказано, что его уровень у пациентов с бронхиальной астмой на фоне ожирением в 1,5 раза выше, чем у больных без него [2, 27]. Помимо CD4⁺ T-клеток, как основного источника Th2-цитокинов, обуславливающих воспаление в дыхательных путях при бронхиальной астме, потенциально важным источником цитокинов и, в частности, ФНО- α являются ILC2-клетки слизистой дыхательных путей [5]. Существует тесное взаимодействие между макрофагами и адипоцитами. Адипоциты способны влиять на продукцию ФНО- α , ИЛ-6 макрофагами — в сторону увеличения. В свою очередь, ФНО- α подавляет продукцию адипонектина адипоцитами. В итоге усиливается и поддерживается воспалительный процесс [34, 35].

Эозинофилы, являющиеся основными эффекторами, ответственными за воспаление в слизистой бронхов, способны синтезировать множество цитокинов, в том числе ФНО- α , ИЛ-10. В свою очередь, данные цитокины активно влияют на системное воспаление при ожирении.

ИЛ-6 — провоспалительный белок, синтезируемый моноцитами, фибробластами, адипоцитами. Особенность данного цитокина в том, что он является эндокринным цитокином, поэтому эффекты ИЛ-6 напрямую зависят от концентрации в сыворотке крови [37]. Около 30 % циркулирующего ИЛ-6 синтезируется активированными макрофагами в жировой ткани. Эта фракция классифицируется как адипокин и является аутокринным и паракринным регулятором функции адипоцитов. При нарастании степени ожирения уровень данного интерлейкина увеличивается. В свою очередь, ИЛ-6 приводит к снижению уровня адипонектина и стимулирует липолиз [11, 12, 22]. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень ИЛ-6 в 1,5–7,8 раза выше у пациентов бронхиальной астмой на фоне ожирения [2, 27]. Кроме того, данный цитокин влияет на гуморальный иммунный ответ, стимулирует реакции, контролируемые T-хелперами типа Th-2 (высвобождение медиаторов, участвующих в развитии симптомов заболевания при бронхиальной астме). Соответственно, при бронхиальной астме на фоне ожирения процессы с участием Th-2 хелперов усиливаются при повышенном уровне ИЛ-6 [2, 27, 32]. Циркулирующий ИЛ-6 регулирует образование

СРБ в печени, и с учетом увеличения концентрации ИЛ-6 при ожирении можно смело сделать вывод о существенном влиянии данного цитокина на системное воспаление [36].

Биологический фенотип бронхиальной астмы с нейтрофильным воспалением присущ пациентам с ожирением. Это бронхиальная астма с ИЛ-17-опосредованным воспалительным механизмом, характеризующимся нейтрофилией. ИЛ-17 привлекает нейтрофилы в зону воспаления, усиливает активность макрофагов, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 [5].

Интерлейкин 8 (ИЛ-8) — медиатор воспаления, относящийся к группе хемокинов. Также его называют фактором, активирующим нейтрофилы (NAF). Установлена зависимость между уровнем плазменного ИЛ-8 и длительностью обострения БА. Показатели ИЛ-8 можно использовать для прогнозирования продолжительности приступного периода при обострении бронхиальной астмы [17]. Данный хемокин вовлекается в воспалительный процесс и при ожирении.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) подавляет в организме продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α . Но при ожирении показатели ИЛ-10 снижены. В результате увеличивается степень выраженности системного воспаления и локальной воспалительной реакции в стенке бронхов, что является предиктором более тяжелого течения бронхиальной астмы на фоне избыточной массы тела [31].

Несомненно, избыточный вес оказывает значимое влияние на течение бронхиальной астмы не только с позиции механических факторов, нарушающих паттерн дыхания, но и отягощает патогенетические процессы в дыхательных путях. При бронхиальной астме цитокины инициируют и поддерживают не только местный воспалительный процесс в бронхах, но и системное воспаление. Персистирующее системное воспаление, как одно из важных составляющих патогенеза, присуще и ожирению. Воспалительные процессы, существующие в обоих случаях, оказывают взаимно усиливающее влияние.

Астма, ассоциированная с ожирением, — это фенотип, для которого характерны малоизученные патогенетические механизмы, особая клиническая картина. Неоспорима необходимость дальнейших популяционных, клинических исследований данной категории больных.

Литература

1. Астма. Информационный бюллетень ВОЗ. 31 августа 2017 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (дата обращения: 25.10.2018).
2. Ахмедов В.А., Шевченко А.А. Роль гормональных механизмов в формировании и течении бронхиальной астмы // Медицинский совет. — 2015. — № 16. — С. 108–112.



3. Белобородова Э.И., Акимова Л.А. Асанова А.В. и др. Циркулирующий лептин и трофологический статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. — 2010. — № 3. — С. 8–13.
4. Бойков В.А., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 86–92.
5. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 304 с.
6. Булатова И.А., Щёктова А.П., Карлышева К.Н. и др. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени // Пермский медицинский журнал. — 2014. — Т. 31, № 2. — С. 86–91.
7. Бурков С.Г., Ивлева А.Я. Избыточный вес и ожирение — проблема медицинская, а не косметическая // Ожирение и метаболизм. — 2010. — № 3. — С. 15.
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2006 г. / пер. с англ.; под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 106 с.
9. Игнатова Г.Л., Макарова Е.А. Бронхиальная астма и ожирение: клинико-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 4. — С. 88;
10. Лемешевская С.С. Значимость изучения компонентного состава тела при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) // Обзоры и лекции (УО «Белорусский государственный медицинский университет»). — 2014. — № 3. — С. 14–19.
11. Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга. — М.: МЕД-пресс-информ, 2007. — 224 с.
12. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы // Вестник ВолГМУ. — 2017. — Т. 61, № 1. — С. 134–140.
13. Ниязов Ф.И. Роль биологических маркеров воспаления в патологии хронической обструктивной болезни легких // Вестник педагогического университета. — 2015. — № 2–2 (63). — С. 149–153.
14. Огородова Л.М., Куликов Е.С., Тимошина Е.Л. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд // Терапевтический архив. — 2007. — № 10. — С. 32–35.
15. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. 16 февраля 2018 г. № 311 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения: 25.10.2018).
16. Перцева Т.А., Нудьга Н.П. Астма и ожирение: какова взаимосвязь // Украинский пульмонологический журнал. — 2011. — № 1. — С. 61–64.
17. Спирина М.М., Беднякова А.В., Воронина Л.П. и др. Анализ уровня интерлейкина-8 при бронхиальной астме // Астраханский медицинский журнал. — 2011. — Т. 2, № 2. — С. 139–142.
18. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинико-функциональные особенности // Земский врач. — 2013. — № 3. — С. 22–27.
19. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Влияние ожирения на клинико-функциональные показатели и эффективность противоастматической терапии у больных бронхиальной астмой // Наука молодых. — 2013. — № 4. — С. 81–90.
20. Фадеева А.А., Приступа Л.Н. Эффективность ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой и висцеральным ожирением // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 10, № 2. — С. 190.
21. Чучалин А.Г., Илькович М.М. Справочник по пульмонологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 928 с.
22. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 7). Немедикаментозное лечение // Проблемы эндокринологии. — 2012. — № 2. — С. 62–70.
23. Яшина Л.А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога // Здоровья України Квітень. — 2011. — С. 14–15.
24. Anderson W.J., Lipworth B.J. Does body mass influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? // Ann Allergy Asthma Immunol. 2012; 108 (4): 237–242. doi: 10.1016/j.anai.2011.12.006
25. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. // Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175 (7): 661-666. doi: 10.1164/rccm.200611-1717OC
26. Bremer A.A., Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome // Journal of Obesity 2013; 2013: 8. doi: 10.1155/2013/393192
27. Flaherman V., Rutherford G.W. A meta-analysis of the effect of high weight on Asthma // Arch Dis Child. 2006; 91 (4): 334–339. doi: 10.1136/ad.2005.080390



28. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: <https://www.ginasthma.org>.
29. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
30. Mannino D.M. et al. Surveillance for asthma — United States, 1988-1999 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2002; 5(SS01): 1: 1–13.
31. Pretolani M., Goldman M. Cytokines involved in the down-regulation of allergic airway inflammation // *Res. Immunol.* 1997; 148 (1): 33–38.
32. Scott H. et al. Airway Inflammation is Augmented by Obesity and Fatty Acids in Asthma // *European Respiratory Journal* 2011; 38 (3): 594–602. doi: 10.1183/09031936.00139810
33. Seidell J.S. The worldwide epidemic of obesity. In: *Progress in obesity research. 8 th International congress on obesity.* B.Guy-Grand, G.Aihaud, eds. London: John Libbey and Company Ltd. — 1999. — P. 47–53.
34. Vachharajani V., Granger D.N. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity // *IUBMB Life* 2009; 61 (4): 424–430. doi: 10.1002/iub.169.
35. Wellen K.E, Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue // *J Clin Invest.* 2003; 112 (12): 1785–1788. doi: 10.1172/JCI20514
36. Wisse B.E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity // *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(11): 2792–2800. doi: 10.1097/01.ASN.0000141966.69934.21
37. Wong C.K, Cheung P.F., Lam C.W. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation // *Eur. J. Immunol.* 2007; 37 (8): 2337–2348. doi: 10.1002/eji.200636866
38. World Health Organisation Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks (2009). Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.

Сведения об авторах

Фалетрова Светлана Васильевна — ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: faletrova@yandex.ru; +7 910 613 1747; 390005, г. Рязань, ул. Дзержинского, д. 68/70, кв. 49

Коршунова Людмила Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: post_luda@mail.ru; +7 910 645 4692.

Бельских Эдуард Сергеевич — ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: ed.bels@yandex.ru; +7 920 979 6846.

Faletrova S.V. — assistant of the Department of Faculty Therapy at Ryazan State Medical University, e-mail: faletrova@yandex.ru. tel. +79106131747, home address: 390005, Ryazan, Dzerzhinsky 68/70-49.

Korshunova L.V — Ph. D., associate professor of the department of Faculty Therapy at Ryazan State Medical University, e-mail: post_luda@mail.ru. tel. + 79106454692.

Belskikh E.S. — assistant of the Department of Faculty Therapy at Ryazan State Medical University. e-mail: ed.bels@yandex.ru. tel. + 79209796846.



Курение как один из факторов развития бронхиальной астмы

С.А. Куликов, Л.В. Коршунова, Ю.Б. Урясьева

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Бронхиальная астма является актуальной проблемой общественного здоровья и здравоохранения во всем мире. Независимо от уровня доходов и развития, возраста и социального статуса этим заболеванием страдают люди во всех странах. Доказано, что провоцирующими факторами развития являются аллергены, инфекционные заболевания, наследственная предрасположенность, лекарственные вещества и внешние факторы окружающей среды. Одной из этиологических причин, способствующих развитию и отягощению бронхиальной астмы, является курение табака и табачный дым.

Ключевые слова: бронхиальная астма, курение, глюкокортикостероиды.

Smoking is considered one of the factors of bronchial asthma development

O.M. Uryasev, L.V. Korshunova, S.A. Kulikov

Ryazan State Medical University

Bronchial asthma is an actual problem of social health all over the world. Regardless of income and development, age and social status, people in all countries suffer from the disease. Allergens, infectious diseases, hereditary predisposition, medicines and external environmental factors are proved provocative factors. Tobacco smoking is one of the etiological factors leading to development and burden of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, tobacco smoking, corticosteroids.

Неинфекционным заболеванием, занимающим лидирующие позиции, является бронхиальная астма (БА). По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 300 млн. больных БА. По мнению экспертов, к 2025 г. эта цифра увеличится и достигнет 400 млн [1, 2].

По распространенности БА превосходит такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, рак легкого, рак молочной железы, инсульт и ВИЧ-инфекция [2, 3].

В России заболеваемость составляет около 7 млн человек. По статистике, в нашей стране 34 % случаев заболевших БА приходится на возраст до 10 лет, от 10 до 20 лет — 14 %, от 20 до 40 лет — 17 %.

В возрасте от 40 до 50 лет заболеваемость выявляется в 10 % случаев, старше 60 лет — 2 %. По оценкам ВОЗ, суммарная заболеваемость мужчин и женщин примерно одинакова, но по возрастным группам есть различия: в первые 10 лет жизни чаще болеют мальчики, с 10 до 60 лет — женщины, старше 60 лет — мужчины [1–3].

Количество смертельных случаев составляет 28,6 на 100 тыс. населения. Это означает, что около 43 тыс.

человек в нашей стране ежегодно погибают от БА. Россия занимает второе место в мире после Китая по количеству летальных исходов от данного заболевания.

Бронхиальная астма является глобальной проблемой здравоохранения, что связано с устойчивым ростом заболеваемости и социальными потерями при данной патологии [4, 5].

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в формировании которого участвует множество клеток, медиаторов, цитокинов и хемокинов. Их активация происходит под воздействием различных факторов внутренней и внешней среды [6].

Основные причины астмы полностью не выяснены. Внутренними факторами развития астмы являются генетическая предрасположенность, пол, ожирение. К факторам окружающей среды относятся аллергены (клещи домашней пыли, шерсть и эпидермис домашних животных, аллергены тараканов, грибковые аллергены; пыльца растений, грибковые аллергены); инфекционные агенты (преимущественно вирусные); профессиональные



факторы; аэрополлютанты (озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др.); табачный дым (активное и пассивное курение);

Другие провоцирующие факторы включают в себя холодный воздух или крайнее эмоциональное возбуждение (гнев, страх, физические упражнения).

Астму могут спровоцировать и некоторые лечебные средства (аспирин и другие нестероидные противовоспалительные лекарства, а также β -блокаторы) [4, 5].

Одной из важных этиологических причин, способствующих развитию и отягощению течения БА, является курение табака и табачный дым.

Употребление табака — одна из самых значительных угроз для здоровья всего человечества. По данным ВОЗ, около 1,25 млрд человек в мире являются активными курильщиками. Во многих развитых странах табак курит каждый четвертый взрослый. Ежегодная смертность от курения во всём мире составляет почти 7 млн человек. Потребление табака также несет и экономическое бремя, лишает семью доходов, повышает стоимость медицинской помощи и препятствует экономическому развитию [1, 7, 8].

Согласно исследованиям Росстата, от никотиновой зависимости страдают более 60 % мужчин и 30 % женщин. Средний возраст курящего человека составляет 19–45 лет. Наша страна занимает лидирующее место по употреблению табака в подростковом возрасте (8–9 лет). На рабочих и общественных местах от пассивного курения страдает более 35 % людей [9].

С учетом того что за последние несколько десятилетий отмечен существенный рост хронических бронхо-легочных заболеваний, проблема курения представляется чрезвычайно актуальной. Употребление табака на протяжении 7–10 лет сокращает продолжительность жизни в среднем на 15 лет.

В 2012–2013 гг. курение в России достигло своего пика. В этот период правительство РФ присоединилось к политике ВОЗ и Рамочной конвенции. Благодаря этому вышел антитабачный закон, который направлен на защиту некурящих граждан от воздействия табачного дыма [2, 3].

Табачный дым содержит две фракции: газообразную (формальдегид, бензопирен, нитрогенаоксидаза, никотин, уретан, N-нитрозоникотин, винилхлорид) и корпускулярную (бензопирен, никотин, N-нитрозоникотин, никель, кадмий, полоний). Токсические химические вещества, содержащиеся в табачном дыме, постепенно накапливаются в организме: никотин, угарный газ, цианистый водород, деготь, формальдегид и бензол. Никотин является природным компонентом и является основным веществом, приводящим к привыканию. Угарный газ выделяется при сгорании табака. При вдыхании газа происходит снижение способности эритроцитов к передаче кислорода жизненно важным органам, таким как сердце, мозг и скелетные мышцы. Цианистый водород при соединении со слюной превращается в кислоту, которая повреждает эпителий и ворсинки в легких.

При систематическом поступлении это вещество через табачный дым может привести к слабости, головокружению, одышке и учащению дыхания. Деготь представляет собой черное и липкое органическое вещество, именно он окрашивает зубы в желтый цвет и является основной причиной развития рака легких и горла. Формальдегид — ядовитый органический химикат, который, кроме рака легких, способен раздражать слизистую глаза, носа и горла. Бензол является высокотоксичным органическим веществом, в любых концентрациях он оказывает токсическое воздействие и приводит к развитию лейкоза и рака легких. Также стоит рассмотреть механизм действия табачного дыма на дыхательные пути: с одной стороны, сигаретный дым активизирует альвеолярные макрофаги и CD8+ -клетки (Tc1), с другой стороны, эпителиальные клетки и нейтрофилы. В общей сложности это вызывает поражение мелких дыхательных путей и альвеолярную деструкцию с развитием фиброза легочных структур [6–8].

Как показали исследования многих авторов, курение приводит к снижению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия слизистой и нарушает работу мукоцилиарного транспорта. Снижается биотрансформация химических соединений, и в первую очередь — токсических веществ табачного дыма клетками клара. Это нецилиарные эпителиальные клетки, которых особенно много в терминальных отделах дыхательных путей. В таких условиях кадмий и формальдегид оказывают выраженное токсическое действие на все клетки аппарата дыхания.

Кроме того, табачный дым стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лейкотриен В₄, простагландин Е₂, эотаксин-1 и др.), повышает проницаемость эпителия и увеличивает количество нейтрофилов в слизистой бронхов. Всё это приводит к формированию нейтрофильного типа воспаления слизистой оболочки дыхательных путей [20].

Особую тревогу и опасения вызывает тот факт, что многие люди, страдающие БА, намеренно усугубляют свое состояние активным употреблением табака. Но не только активное, но и пассивное курение отрицательно влияет на течение и прогноз БА.

Распространенность табакокурения среди больных бронхиальной астмой в России составляет от 25 до 35 % [1, 2, 4].

В клиническом исследовании M. Broekema et al., включавшем 147 больных БА, был продемонстрирован более выраженный процесс ремоделирования бронхиальной стенки у курящих пациентов по сравнению с некурящими или бросившими курить больными. Также отмечено, что выраженность процесса ремоделирования коррелировала с выраженностью клинических симптомов БА. Проведенная бронхиальная биопсия выявила, что в слизистой оболочке дыхательных путей курящих больных, по сравнению с некурящими пациентами, количество тучных клеток было значительно больше, а количество эозинофилов меньше [10].



Исследования M. Contoli et al. доказали, что курение приводит к воспалительным изменениям и ремоделированию дыхательных путей независимо от наличия обструктивного синдрома. Следовательно, курение больных с БА связано с индукцией воспаления (преимущественно нейтрофильного) в дыхательных путях и развитием ремоделирования дыхательных путей (в том числе дистальных), формированием воздушных ловушек и гетерогенностью вентиляции легких [11].

Курение табака является фактором риска развития БА и у подростков. Существуют исследования, доказывающие, что курение ухудшает контроль БА. В исследовании, проведенном у подростков, показана высокая распространенность курения среди подростков с БА (55 % против 44,3 % в среднем у подростков). У курящих подростков с БА чаще отмечены жалобы со стороны органов дыхания, повышенный уровень оксида углерода в выдыхаемом воздухе и котинина в моче [12].

Исследование, проведенное F.D. Gilliland et al. (2006), включало 2609 детей и подростков без анамнеза БА, показало, что дети и подростки с анамнезом курения 300 и более сигарет в год имели в 3,9 раза более высокий риск развития БА, чем некурящие. Среди куривших подростков более высокий риск заболевания БА имели «неаллергики» по сравнению с детьми с аллергией [13].

Было изучено влияние активного курения в прошлом (бывшие курильщики) и настоящим на развитие БА у взрослых. Доказано, что случаи заболевания БА у активных курильщиков встречались значительно чаще по сравнению с лицами, никогда не курившими. Среди бывших курильщиков заболеваемость БА также была в 1,5 раза выше. Также отмечено, что у женщин влияние курения на развитие БА оказалось еще значительнее: частота развития БА была в 2,43 и 2,38 раза выше у курящих пациенток и бывших курильщиц соответственно. Результаты данного исследования подтверждают, что курение может быть причиной БА у взрослых, с особым риском развития у женщин [4, 5, 21].

В одном зарубежном исследовании, проведенном C. Raheison et al., была выявлена взаимосвязь между курением, в частности, возрастом его начала и разными фенотипами БА. Было доказано, что астма, которая развивалась до начала курения, чаще всего является атопической, а БА, развившаяся после начала активного курения, чаще бывает ассоциирована с низким показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [14].

В проведенном сравнительном исследовании течения БА у 100 взрослых больных, имеющих частый контакт с табачным дымом вследствие пассивного курения, и 100 пациентов, не имеющих такой экспозиции, было показано, что частота экстренных обращений за медицинской помощью, обострений БА, потребность в глюкокортикостероидах (ГКС) были статистически значимо выше у пассивных курильщиков, страдающих БА [15].

Как видно из приведенных исследований, активное и пассивное курение существенно ухудшает контроль БА, увеличивает количество обострений и нарушает функцию легких. Но не только эти проблемы являются следствием курения. У пациентов с данным недугом и пагубным воздействием табака развивается резистентность к препаратам первой помощи и базисной терапии.

Основу длительной и поддерживающей терапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), однако их эффективность существенно снижена у курящих пациентов. Впервые этот факт был описан в исследовании В. Pedersen в 1996 г. Изучалось влияние низкой и высокой дозы будесонида или перорального теофиллина на легочную функцию, бронхиальную гиперреактивность (БГр) и воспалительные маркеры крови у 85 пациентов с БА. Анализ данных показателей у курящих и некурящих больных позволил сделать следующие выводы. Проведенная терапия будесонидом и в низкой, и в высокой дозах на протяжении 9 месяцев не привела к улучшению ОФВ₁, БГр, уменьшению содержания эозинофилов и эозинофильного катионного белка в крови у курящих пациентов с БА. У курящих пациентов с БА, как и у бывших курильщиков, не улучшались функция легких и показатели контроля БА в ответ на короткий курс перорального приема высокой дозы преднизолона, в отличие от некурящих пациентов, что свидетельствует о формировании кортикостероидной резистентности у этих пациентов [16].

Наиболее эффективным путем решения проблемы стероидной резистентности у курящих пациентов с БА является отказ от курения. В нескольких клинических исследованиях показано, что отказ от курения приводит к улучшению контроля БА, восстановлению эффективности ИГКС, уменьшению симптомов, увеличению функции легких в ответ на терапию ГКС [17–19].

Назначение комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и β_2 -агонистов длительного действия вместе с отказом от курения является эффективной стратегией преодоления стероидной резистентности у данного контингента больных благодаря таким свойствам, как оптимальное распределение препарата в малых дыхательных путях, выраженный бронхолитический и противовоспалительный эффект, улучшение функции легких и контроля БА [17, 18].

Также назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов в сочетании с ИГКС является еще одной эффективной комбинацией у курящих пациентов с БА.

Выводы

Курение табака, как активное, так и пассивное, оказывает негативное влияние на течение бронхиальной астмы,

затрудняет лечение данных пациентов. Основным и эффективным способом преодоления является полный отказ от курения. Вместе с отказом от курения на сегодняшний день существуют комбинации лекарственных средств, способных поддерживать и контролировать бронхиальную астму.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2011. Available on www.ginasthma.org.
2. Гурина Н.А. и др. Экономические последствия курения для системы здравоохранения. Вклад профилактики // Рос. семейный врач. — 2005. — Т. 9, № 4. — С. 24–28.
3. Фетисов Н.Н., Мусихин М.В. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2004. — № 2. — С. 3–9.
4. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания и табакокурение // Терапевтический архив. — 2009. — Т. 81, № 3. — С. 5–9.
5. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 21. — С. 904–910.
6. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и курение // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 10. — С. 4–14.
7. Ненашева Н.М. Клиническое значение фармакологического влияния на воспаление в малых дыхательных путях при бронхиальной астме // Фарматека. — 2012. — № 15. — С. 49–55.
8. Ненашева Н.М. Терапия бронхиальной астмы согласно современным национальным и международным руководствам // Фарматека. — 2015. — № 4. — С. 42–48.
9. Луняков В.А. и др. Профессиональная бронхиальная астма в Рязанском регионе // Тенденции, стратегии и развитие медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара: сб. науч. тр., посвящ. 25-летию ГУЗ «Ряз. обл. клинич. Больница» / ГУЗ «Ряз. обл. клинич. Больница», РязГМУ. — Рязань, 2007. — С. 201–205.
10. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma / M. Broekema [et al.] // Am. J. Respir. crit. care med. 2009; 180 (12): 1170–1178.
11. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof / M. Contoli [et al.] // Clin. Exp. Allergy. 2012; 42 (8): 1150–1160.
12. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Влияние табакокурения на течение бронхиальной астмы у подростков // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — № 3. — С. 108–115.
13. Regular smoking and asthma incidence in adolescents / F.D. Gilliland [et al.] // Am. J. Respir. crit. care med. 2006; 174 (10): 1094–1100.
14. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults / C. Raheison [et al.] // Int. J. Tuberc. lung Dis. 2003; 7 (1): 84–92.
15. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma / G.W. Chalmers [et al.] // Thorax. 2002; 57 (3): 226–230.
16. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking / B. Pedersen [et al.] // Am. J. Respir. crit. care med. 1996; 153 (5): 1519–1529.
17. Коршунова Л.В. и др. Российские препараты в лечении больных бронхиальной астмой // Объединенный мед. журн. — 2007. — № 1 (13). — С. 20–22.
18. Чучалин А.Г. и др. Фармакотерапия бронхиальной астмы с точки зрения медицины, основанной на доказательствах // Терапевтический архив. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 73–77.
19. Драволлина О.А. и др. Никотиновая зависимость: поиск новых средств фармакотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2010. — Т. 110, № 7. — С. 73–79.
20. Балмасова И.П. и др. Патогенез бронхиальной астмы и генетический прогноз ее развития // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2014. — № 3. — С. 60–67.
21. Урясьев О.М., Григорьева И.В., Коновалов О.Е. Медико-социальная характеристика пациентов с бронхиальной астмой // Сочетанная патология в клинической практике: сб. науч. тр., посвящ. 70-летию кафедры факультетской терапии / редкол.: О.М. Урясьев, А.В. Соловьева, Ю.А. Панфилова; РязГМУ. — Рязань, 2013. — Вып. 2. — С. 113–115.

Сведения об авторах

Куликов Сергей Алексеевич — ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: Kulikov_sergey88@mail.ru; +7 915 597 4230.

Кошунова Людмила Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: Post_luda@mail.ru; +7 910 645 4692.

Урясьева Юлия Борисовна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения, Рязанская областная клиническая больница; E-mail: uryasev08@yandex.ru; +7 929 066 1981.

Взаимозаменяемость лекарственных средств: нормативный аспект

И.А. Комаров

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Одним из острых вопросов в российской системе здравоохранения на сегодняшний день остается определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Воспроизведенные препараты в ходе процедуры регистрации с недавних пор оцениваются на предмет взаимозаменяемости по отношению к референтному лекарственному препарату. Кроме того, уже зарегистрированные в нашей стране воспроизведенные препараты также проходили подобную процедуру в течение 2017 г. в добровольном или принудительном порядке. Ввиду отсутствия в нашей стране нормативного ориентира в виде аналога «Оранжевой книги» (Orange book) и других особенностей отечественной системы здравоохранения данный вопрос имеет определенные характерные особенности. Для их описания прежде всего необходимо ориентироваться на законодательную основу, речь о которой пойдет в настоящей статье.

Ключевые слова: лекарственный препарат, лекарственное средство, здравоохранение, организация, лекарственное обеспечение, выбор ЛП, взаимозаменяемость, невзаимозаменяемость, Оранжевая книга, конкуренция, Федеральная антимонопольная служба, ФАС, законодательство, федеральный закон, обращение лекарственных средств, защита конкуренции, ингаляционные ЛС, Российское респираторное общество, фармакоэкономика.

Interchangeability of medicines: regulatory aspect

Ilya Komarov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

One of the acute issues in the Russian health care system today is the determination of interchangeable drugs. Reproduced drugs during the registration procedure have recently been evaluated for interchangeability in relation to the reference medication. In addition, reproductions already registered in our country also underwent a similar procedure during 2017 in voluntary or compulsory order. This issue has certain characteristic features in view of the absence in our country of a normative reference in the form of the Orange book analogue and other features of the domestic health care system. For their description, first of all, it is necessary to focus on the legislative basis, which will be discussed in this article.

Keywords: medicine, medication, health care, organization, pharmacological support, choice of medicine, interchangeability, non-interchangeability, Orange book, competition, Federal Antimonopoly Service, FAS, legislation, federal law, drug circulation, protection of competition, inhalant drugs, Russian respiratory society, pharmacoeconomics.

Введение

Одним из острых вопросов в российской системе здравоохранения на сегодняшний день остается определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Воспро-

изведенные препараты в ходе процедуры регистрации с недавних пор оцениваются на предмет взаимозаменяемости по отношению к референтному лекарственному препарату. Кроме того, уже зарегистрированные в нашей стране воспроизведенные препараты также проходили подобную



процедуру в течение 2017 г. в добровольном или принудительном порядке. Ввиду отсутствия в нашей стране нормативного ориентира в виде аналога «Оранжевой книги» (Orange book) и других особенностей отечественной системы здравоохранения данный вопрос имеет определенные характерные особенности. Для их описания прежде всего необходимо ориентироваться на законодательную основу, речь о которой пойдет в настоящей статье.

Понятие взаимозаменяемости с позиции федерального закона от 26.07.2006 № 135-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О защите конкуренции»

Федеральный закон от 26.07.2006 № 135-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О защите конкуренции» содержит в себе следующее определение взаимозаменяемости: «взаимозаменяемые товары — товары, которые могут быть сравнимы по их функциональному назначению, применению, качественным и техническим характеристикам, цене и другим параметрам таким образом, что приобретатель действительно заменяет или готов заменить один товар другим при потреблении (в том числе при потреблении в производственных целях)» [1].

Как видно из определения и в целом из данного нормативного документа, федеральный закон № 135 «О защите конкуренции» является общим по отношению к различным сферам деятельности. Лекарственные средства для данной законодательной позиции — это вид товаров, среди которых регламентируются также продукция сельского хозяйства, оборонная промышленность, легкое и тяжелое машиностроение и пр. Важность представленного федерального закона подчеркивается тем, что в ходе различных процессов на него ссылаются органы Антимонопольной службы. При этом в тексте закона мы не найдем конкретных подходов к определению взаимозаменяемости товаров, в особенности лекарственных средств. В связи с этим необходимо обратить внимание после «общей» трактовки вопроса на «частную», более преваляющую. Для сферы обращения лекарственных средств — это федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств».

Понятие взаимозаменяемости с позиции федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств»

Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств» освещает проблему взаимозаменяемости лекарственных средств более подробно. Так, согласно тексту

нормативного документа, существует не только определение взаимозаменяемых лекарственных препаратов, но и даны критерии, по которым они могут быть признаны таковыми. Согласно определению взаимозаменяемый лекарственный препарат — лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [2].

Согласно нормативной документации, для лекарственных препаратов для медицинского применения взаимозаменяемость определяется в соответствии с процедурой, установленной на основании следующих параметров:

1) эквивалентность (для биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) — сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций (использование различных солей, эфиров, комплексов, изомеров, кристаллических форм и других производных одного и того же действующего вещества не является препятствием для взаимозаменяемости лекарственных препаратов, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или в случае невозможности проведения этого исследования при проведении исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) безопасности и эффективности лекарственного препарата для медицинского применения);

2) эквивалентность лекарственной формы. Под эквивалентными лекарственными формами понимаются разные лекарственные формы, имеющие одинаковые способ введения и способ применения, обладающие сопоставимыми фармакокинетическими характеристиками и фармакологическим действием и обеспечивающие также достижение необходимого клинического эффекта. Различия лекарственных форм не являются препятствием для их взаимозаменяемости, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или в случае невозможности проведения этого исследования при проведении исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) безопасности и эффективности лекарственного препарата для медицинского применения;

3) эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ лекарственного препарата для медицинского применения. Различия состава вспомогательных веществ лекарственного препарата для медицинского применения не являются препятствием для их взаимозаменяемости, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения или в случае невозможности проведения этого исследования





при проведении исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) безопасности и эффективности лекарственного препарата для медицинского применения. При этом различия состава вспомогательных веществ не должны приводить к риску возникновения серьезных нежелательных реакций у отдельных групп пациентов или повышения частоты их возникновения;

4) идентичность способа введения и применения;

5) отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или в случае невозможности проведения этого исследования отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности. Данный параметр не применяется в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов, указанных в ч. 10 ст. 18 настоящего федерального закона. В отношении биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности лекарственного препарата по результатам проведения клинических исследований предоставляются в порядке, установленном настоящей частью;

б) соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики [2].

Далее в законе представлено, что сравнение параметров регистрируемых лекарственных препаратов для медицинского применения осуществляется комиссией экспертов экспертного учреждения при проведении экспертизы таких лекарственных препаратов в процессе их государственной регистрации. Выводы экспертов о взаимозаменяемости или невзаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, сделанные в результате этого сравнения, оформляются в виде приложения к заключению экспертов по форме, утвержденной уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [2].

Особо стоит отметить, что положения данной статьи не распространяются на референтные лекарственные препараты, лекарственные растительные препараты, гомеопатические лекарственные препараты и лекарственные препараты, которые разрешены для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет и в отношении которых невозможно проведение исследования их биоэквивалентности [2].

Сроки и результаты

Что касается процедуры определения взаимозаменяемости, то в добровольном порядке держатели или владельцы регистрационных удостоверений лекарственных препаратов

могли подать заявления об определении взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения в порядке, установленном ст. 30 (в ред. от 22.12.2014), до 31 декабря 2016 г. (федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ). Начиная с 2017 г. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации в обязательном порядке определяет взаимозаменяемость всех воспроизведенных лекарственных препаратов, за исключением отмеченных выше.

Как результат, информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения подлежит включению в государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 г. (федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ).

Что касается ожидаемых решений, то по состоянию на март 2017 г. структура выводов по результатам определения взаимозаменяемости зарегистрированных ЛП носила довольно интересный характер. Так, вывод о том, что рассматриваемый лекарственный препарат взаимозаменяем референтному, был сделан в 60 % случаев, в то время как противоположная трактовка наблюдалась лишь в 4 % случаев. Остальные выводы распределились между невозможностью установить взаимозаменяемость и взаимозаменяемостью за исключением отдельных групп пациентов.

В настоящий момент на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств для каждой записи добавлена отдельная строка «взаимозаменяемость» с соответствующим результатом. В случае если лекарственный препарат признан взаимозаменяемым по отношению к референтному, здесь же содержится дополнительная строка «Соответствующие референтные лекарственные препараты» со ссылками на номер регистрационного удостоверения или реестровой записи взаимозаменяемых препаратов. При этом стоит отметить, что данная дополнительная строка появилась недавно, т.е. внешний вид отображения результатов взаимозаменяемости лекарственных препаратов на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств продолжает претерпевать изменения. Более того, с течением времени могут изменяться сами результаты в отношении конкретных лекарственных препаратов, что еще раз подтверждает тот факт, что на сегодняшний день в реестре продолжают приводить в соответствие результаты экспертизы и внешний вид их отображения.

Обсуждение

Вопрос об установлении взаимозаменяемости лекарственных препаратов может иметь решающее значение не столько с научной точки зрения на данную проблему, сколько для практического лекарственного обеспечения





населения. При формировании аукционов на поставку лекарственных препаратов в документации указывается международное непатентованное наименование (МНН), которое, в случае признания взаимозаменяемости препаратов в рамках одного такого наименования, будет говорить о том, что заказчику будет поставлен товар с наименьшей стоимостью. В большинстве случаев речь идет о воспроизведенном препарате.

При этом существует множество примеров, где замена в рамках МНН только на основании стоимости может привести к негативным последствиям для пациентов. Так, согласно рекомендациям экспертов Российского респираторного общества, медицинское сообщество выражает свою обеспокоенность потенциальным риском замены ингаляционных препаратов для терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ при ряде случаев ведения пациентов, в которые входят одинаковые действующие вещества, но в качестве средства доставки используются разные ингаляционные устройства, без согласования с пациентом и без его предварительного обучения технике использования ингалятора [3].

Характеристики ингаляторов, такие как отмеренная и доставленная доза лекарственного препарата, постоянство доставленной дозы, респираторная фракция, внутреннее сопротивление ингалятора, необходимость координации вдоха, не только значительно отличаются у различных ингаляторов, но и влияют на эффективность терапии [3].

В реальной практике особый случай — закупка препарата, для которого существует ряд дженериков. Для пациентов, использующих ингаляционные препараты, это может стать настоящей проблемой из-за разных устройств доставки: учреждение планирует закупить один препарат, но в результате закупки приходит другой — с тем же действующим веществом, но в другом ингаляторе. В итоге из-за вынужденной смены устройства доставки возрастает риск ошибок и, как следствие, дополнительных обострений заболевания и повторных госпитализаций. Данная тенденция приведет не только к ухудшению состояния здоровья пациентов, но и к дополнительным бюджетным расходам из-за дополнительной нагрузки на систему здравоохранения.

Представляется полезным учет фармакоэкономических данных при построении выводов о взаимозаменяемости лекарственных препаратов. На представленном выше примере можно отметить, что кроме медицинских и фармацевтических параметров имеет смысл оценить, не приведет ли потенциальная замена препарата к расходу дополнительных средств в системе здравоохранения. Подобный расход бюджета может перекрыть в негативном отношении ту ожидаемую «экономия» в виде более низкой стоимости курсового лечения воспроизведенным препаратом.

Наконец, необходима доработка нормативно-правовой базы для того, чтобы использовать результаты определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов в практических целях. К примеру, на сегодняшний день ни федеральный закон № 44, ни постановление правительства РФ № 1380 не содержат упоминаний о взаимозаменяемости.

Библиографический список

1. Федеральный закон от 26.07.2006 № 135-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О защите конкуренции».
2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).
3. Рекомендации экспертов Российского респираторного общества [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-1975/> (дата обращения: 29.03.2017).

Сведения об авторе

Комаров Илья Александрович — канд. фарм. наук, доцент кафедры организационно-правового обеспечения медицинской и фармацевтической деятельности с курсом клинической фармакологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского.

Тел.: 8-903-510-00-43; E-mail: iliya_komarov@mail.ru



Исследование маркеров митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов крови у больных с хронической обструктивной болезнью легких

Э.С. Бельских, О.М. Урясьев, В.И. Звягина, С.В. Фалетрова, Н.А. Попко, С.Р. Ахмедова

Целью исследования было изучение показателей энергетического обмена и окислительного стресса моноядерных лейкоцитов как маркеров митохондриальной дисфункции у больных с неинфекционным обострением ХОБЛ. Установлено, что у больных с ХОБЛ в мононуклеарах периферической крови происходило нарушение функций митохондрий, что подтверждалось срывом антиоксидантной защиты, интенсификацией окислительной модификации белков и снижением активности сукцинатдегидрогеназы.

Ключевые слова: ХОБЛ, митохондриальная дисфункция, окислительная модификация белков, мононуклеарные лейкоциты.

Study of markers of mitochondrial dysfunction of mononuclear blood leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.S. Belskikh, O.M. Uryas'ev, V.I. Zvyagina, S.V. Faletrova, N.A. Popko, S.R. Achmedova

Ryazan State Medical University, Vysokovol'tnaja, 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

The aim of the study was to investigate the indicators of energy metabolism and oxidative stress of mononuclear leukocytes as markers of mitochondrial dysfunction in patients with non-infectious acute exacerbation of COPD. It was found that in patients with COPD in the mononuclear cells of peripheral blood, mitochondrial dysfunction occurred, which was confirmed by the breakdown of antioxidant protection, the intensification of the oxidative modification of proteins and a decrease in the activity of succinate dehydrogenase.

Keywords: COPD, mitochondrial dysfunction, oxidative modification of proteins, mononuclear leukocytes.

Введение

В настоящее время в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) активно изучается роль нарушения функционирования митохондрий [6, 9, 10]. Предполагается, что митохондриальная дисфункция тканей

легких связана с персистирующим воспалением дыхательных путей и может стать новой терапевтической целью у больных с ХОБЛ [7, 9, 10]. Для оценки выраженности митохондриальной дисфункции, обусловленной, например, дыхательной недостаточностью, может использоваться активность ферментов митохондриальной дыхательной

цепи и концентрация их субстратов [7, 11]. Под действием табачного дыма нарушения функций митохондрий развиваются в клетках различных тканей и органов, в том числе в клетках крови, что обуславливает системный характер заболевания [2]. При этом оценка выраженности нарушения функционирования митохондрий в мононуклеарных лейкоцитах крови более доступна по сравнению с исследованием клеток эпителия или гладкой мускулатуры стенки бронхов [6, 8, 12].

Целью данного пилотного исследования стало изучение показателей энергетического обмена и маркеров окислительного стресса моноядерных лейкоцитов для оценки митохондриальной дисфункции в лимфоцитах и моноцитах у больных с неинфекционным обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

Проведение научной работы было одобрено ЛЭК РязГМУ (протокол от 07.10.2016 № 2). Критериями включения в группу больных ХОБЛ служили возраст от 40 до 75 лет, исходный постбронходилатационный модифицированный индекс Тиффно $\leq 0,7$. Критериями исключения для всех групп служили хирургические вмешательства на легких в анамнезе, злоупотребление алкоголем и наркотиками, пациенты с легочными заболеваниями, отличными от ХОБЛ, или имеющие значимые воспалительные заболевания, другие хронические заболевания внутренних органов в фазе декомпенсации, моноцитоз ($> 11\%$) в результатах общего анализа крови. В исследование было включено 47 мужчин-курильщиков в возрасте от 40 до 75 лет (медиана — 66 [61; 70] лет), которые были разделены на две группы. Первая группа служила контролем и включала 10 здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 63 [56; 71] года. После определения функции внешнего дыхания (спирометр MicroLab, MicroMedical, Великобритания) 37 больных с ХОБЛ, госпитализированных по поводу неинфекционного обострения, были разделены на группы ХОБЛ 2 (группа 2, $n = 17$, $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$) и ХОБЛ 3 (группа 3, $n = 20$, $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($\rho_{1-2} = 0,84$; $\rho_{1-3} = 0,98$, $\rho_{2-3} = 0,62$).

Мононуклеарные лейкоциты получали с помощью пробирок с разделительным гелем и фиколлом (BD Vacutainer СРТ, США) из венозной крови, которую забирали на второй день госпитализации утром до еды. Полученные клетки подвергали троекратной отмывке раствором 0,9 % NaCl с центрифугированием при 3000 оборотах в минуту в течение 5 минут.

Выделенные мононуклеары ресуспендировали в 1 мл дистиллированной воды. В суспензии подсчитывали количество клеток с последующим добавлением детергента

(10 мкл Triton X-100) и заморозкой. После разморозки суспензию использовали для определения биохимических показателей с последующим пересчетом на 10^6 кл/мл суспензии.

В качестве показателя антиоксидантной защиты определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу Костюка В.А. [1]. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), относящейся ко II комплексу дыхательной цепи митохондрий, определяли по реакции восстановления гексацианоферрата (III) калия [3]. С помощью набора Succinate Colorimetric Assay Kit (Sigma-Aldrich, США) изучали концентрацию янтарной кислоты, субстрата СДГ. Для оценки окислительной деструкции белков использовали метод, основанный на реакции взаимодействия карбонильных групп и аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином в модификации Фоминой М.А., Абаленихиной Ю.В. Резервно-адаптационный потенциал окислительной модификации белков (РАП ОМБ) рассчитывался по формуле

$$1 - \frac{S_{\text{СП ОМБ}}}{S_{\text{МК ОМБ}}} (\%),$$

где $S_{\text{СП ОМБ}}$ — площадь под кривой спектра поглощения спонтанно окисленно-модифицированных белков;

$S_{\text{МК ОМБ}}$ — площадь под кривой спектра поглощения белков окисленных с помощью реактива Фентона [4, 5].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ StatPlus 6.0. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли посредством критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение в выборках носило характер, отличный от нормального, применялся критерий Манна-Уитни для попарного сравнения исследуемых групп, для множественных сравнений — критерий Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми считали отличия при вероятности нулевой гипотезы об отсутствии различий $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У больных с обострением ХОБЛ (таблица) в мононуклеарах по сравнению с показателями контрольной группы наблюдалось значительное увеличение содержания спонтанно окислительно модифицированных белков (в 2,94 раза, $p = 0,0075$), выраженное снижение активности СОД (в 3,3 раза, $p = 0,000014$) и СДГ (в 2,96 раза, $p = 0,0088$), уменьшение количества янтарной кислоты (в 1,93 раза, $p = 0,004$). Исследование РАП ОМБ выявило снижение показателя у больных с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой (в 2,84 раза, $p = 0,0091$).

Таблица

Биохимические показатели мононуклеарных лейкоцитов крови исследуемых групп

Исследуемый показатель	Здоровые добровольцы (группа 1) (n = 10)	ХОБЛ (n = 37)	ХОБЛ 2 (n = 17)	ХОБЛ 3 (n = 20)
Активность СОД, у.е./ 10 ⁶ клеток в 1 мл суспензии	66 [43; 67] ($p_{1-ХОБЛ} = 0,000014$ $p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,006$)	20 [16; 26] ↓ _{1-ХОБЛ} в 3,3 раза	19,5 [16,48; 25,49] ↓ ₁₋₂ в 3,38 раза	20,85 [15,54; 26,96] ↓ ₁₋₃ в 3,16 раза
Активность СДГ, нмоль сукцината/ мин × 10 ⁶ клеток в 1 мл суспензии	77 [67; 163] ($p_{1-ХОБЛ} = 0,0088$ $p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,03$)	26 [12; 43] ↓ _{1-ХОБЛ} в 2,96 раза	16,88 [10,30; 40,54] ↓ ₁₋₂ в 4,56 раза	30,67 [14,20; 43,20] ↓ ₁₋₃ в 2,51 раза
Концентрация сукцината, нмоль на 10 ⁶ клеток в 1 мл суспензии	559 [463; 763] ($p_{1-ХОБЛ} = 0,004$ $p_{1-2} = 0,013$ $p_{1-3} = 0,01$)	290 [237; 419] ↓ _{1-ХОБЛ} в 1,93 раз	273 [241; 446] ↓ ₁₋₂ в 2,05 раз	296 [381; 361] ↓ ₁₋₃ в 1,89 раз
S СП ОМБ	51 [45; 62] ($p_{1-ХОБЛ} = 0,0075$ $p_{1-2} = 0,018$ $p_{1-3} = 0,017$)	150 [70; 291] ↑ _{1-ХОБЛ} в 2,94 раза	124,65 [72,85; 206,25] ↑ ₂₋₁ в 2,44 раза	149,55 [65,80; 297,75] ↑ ₃₋₁ в 2,93 раза
S МК ОМБ	167 [150; 189]	182 [99; 231]	232 [225; 239]	146 [87; 211]
РАП ОМБ, %	65,9 [64,51; 66,33] ($p_{1-ХОБЛ} = 0,0091$)	23,2 [3,63; 33,6] ↓ _{1-ХОБЛ} в 2,84 раза	46,7 [17,2; 67,64] $p_{2-3} = 0,045$ ↓ ₁₋₂ в 1,4 раза	23,1 [0,9; 26,2] ↓ ₁₋₃ в 2,9 раз ↓ ₂₋₃ в 2,02 раза

Результаты представлены в форме: медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]; СОД — супероксиддисмутаза, СДГ — сукцинатдегидрогеназа; S — значение площади под кривой спектра светопоглощения, СП ОМБ — спонтанные окисленно модифицированные белки, МК ОМБ — металл-катализируемые окисленные производные белков, РАП — резервно-адаптационный потенциал окислительной модификации белков; n — количество больных в группе исследуемых.

Увеличение уровня окислительно поврежденных белков, вероятно, было связано повреждением мононуклеарных лейкоцитов вследствие срыва антиоксидантной защиты клеток, что подтверждалось снижением уровня активности СОД. Снижение концентрации янтарной кислоты и уменьшение активности СДГ, играющих важную роль в обеспечении адаптации митохондрий к гипоксии, указывало на нарушение процессов энергообмена и развитие митохондриальной дисфункции в моноцитах и лимфоцитах периферической крови у больных с обострением ХОБЛ.

При сравнении исследуемых показателей мононуклеаров крови больных групп ХОБЛ 2 и ХОБЛ 3 наблюдалось

статистически значимое уменьшение РАП ОМБ в группе ХОБЛ 3 по сравнению с ХОБЛ 2 ($p_{1-ХОБЛ} = 0,0091$), что, возможно, указывало на более тяжелое течение заболевания.

Выводы

У больных с обострением ХОБЛ в мононуклеарах периферической крови наблюдается нарушение функций митохондрий, что подтверждается срывом антиоксидантной защиты и интенсификацией окислительной модификации белков. Выраженное снижение РАП ОМБ в мононуклеар-

ных лейкоцитах периферической крови больных с обострением тяжелой ХОБЛ создает предпосылки для нарушения их функциональной активности при обострении заболевания.

Исследование выполнено в рамках реализации внутривузовского гранта ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России № 2/17 «Исследование митохондриальной дисфункции лимфоцитов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких как возможного предиктора тяжести заболевания».

Авторы выражают благодарность коллективу пульмонологического отделения ГБУ РО ОКБ г. Рязани за помощь в проведении исследования.

Литература

1. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. — 1990. -и.№ 2. — Р. 88–91.
2. Ли Л. А., Лебедев О.А., Козлов В. К. Оценка дисфункции митохондрий при внебольничной пневмонии у детей // Дальневосточный медицинский журнал. — 2015. — № 2. — Р. 30–36.
3. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М.И. Прохоровой. — Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. — 327 с.
4. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Окислительная модификация белков тканей при изменении синтеза оксида азота. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 192 с.
5. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации // ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. — Рязань: РИО РязГМУ, 2014. — 60 с.
6. Agrawal A., Mabalirajan U. Rejuvenating cellular respiration for optimizing respiratory function: targeting mitochondria // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2016; 310 (2): 103–113. DOI: 10.1152/ajplung.00320.2015
7. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // Biochemical Journal. 2011; 437 (3): 297–312. DOI: 10.1042/BJ4370575u
8. Gayan-Ramirez G., Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD // Journal of Applied Physiology 2013; 114 (9): 1291–1299. DOI: 10.1152/jappphysiol.00847.2012
9. Hoffmann R.F., Zarintan S., Brandenburg S.M. et al. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells // Respiratory Research. 2013; 14 (1): 97. DOI: 10.1186/1465-9921-14-97
10. Lerner C. A., Sundar I. K., Rahman I. Mitochondrial redox system, dynamics, and dysfunction in lung inflammation and COPD // International Journal of Biochemistry and Cell Biology 2016; 81: 294–306. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.07.026
11. Lukyanova L. D., Kirova Y. I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia // Frontiers in Neuroscience 2015; 9: 320. DOI: 10.3389/fnins.2015.00320
12. Zinellu E., Zinellu A., Fois A.G. et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // Respiratory Research 2016; 17 (1): 150. DOI: 10.1186/s12931-016-0471-z

Сведения об авторах

Бельских Эдуард Сергеевич — аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 398000, г. Липецк, ул. Ибаррури, д. 6, кв. 74: +7 920 979 6846; E-mail: ed.bels@yandex.ru.

Урясьев Олег Михайлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Звягина Валентина Ивановна — канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО болезней, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Фалетрова Светлана Васильевна — ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Попко Наталья Анатольевна — студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Ахмедова Сабина Руслановна — студентка 3 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Фармакоэпидемиологические и нормативно-правовые аспекты льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан

Е.С. Манеева, Е.В. Елисеева, Ю.В. Феоктистова, Е.А. Поддубный

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

Проведено изучение законодательной базы и фармакоэпидемиологическое исследование потребления лекарственных препаратов в рамках Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами. Проведение аудита выявило значительные, не всегда обоснованные финансовые затраты на препараты, не являющиеся жизненно важными, что позволяет рекомендовать сокращение приобретения или полный отказ от закупок лекарств, не являющихся приоритетными в лечении серьезных заболеваний.

Ключевые слова: льготное обеспечение, нормативно-правовая база, организация льготного лекарственного обеспечения.

Pharmacoepidemiological and regulatory aspects of preferential provision of certain categories of citizens

E.S. Maneeva, E.E. Eliseeva, Yu.V. Feoktistova, E.A. Poddubny

Pacific national medical University

The study of the legal framework and pharmacoepidemiological study of drug consumption in the framework of the Program to provide certain categories of citizens with the necessary medicines. The audit revealed significant, not always reasonable financial costs for drugs that are not vital, which makes it possible to recommend a reduction in the purchase or complete rejection of the purchase of drugs that are not a priority in the treatment of serious diseases.

Keywords: preferential provision, regulatory framework, organization of preferential drug provision.

Введение

Основной целью социальной политики в Российской Федерации является повышение доступности и качества медицинской помощи для всех слоев населения. Структура номенклатуры лекарственных препаратов (ЛП) для льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) должна отражать потребность в лечении социально значимых неинфекционных заболеваний. С этой целью отбор препаратов в перечни для закупок должен быть продиктован

принципами доказательной медицины. На сегодняшний день правовое поле ЛЛО несовершенно, механизмы отбора лекарств нуждаются в доработке. Наряду с препаратами, эффективность которых доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях, в данных перечнях имеются ЛП с низким уровнем доказательности [12]. Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС), более известная как Программа дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО), позволяющая пациентам получить



доступ к ЛП, базируется на целом ряде законодательных, нормативно-правовых и организационных документов [5]. В настоящее время существует ряд правовых коллизий в области регулирования мер социальной поддержки, порождающих проблемы в остальных сферах — медицинской, экономической, социальной, политической. В основе льготного лекарственного обеспечения лежат нормы права, начиная с международных и конституциональных, согласно которым пациент, имеющий право на льготу, которому назначен ЛП (врачом или врачебной комиссией), вправе получить его бесплатно [13]. Поддержка данной системы со стороны государства выражается в разработке, внедрении и финансировании государственных программ по обеспечению ЛП населения страны, которые периодически пересматриваются и дорабатываются [2, 14]. Одним из разделов клинической фармакологии, с помощью которых можно определить эффективность, безопасность и перспективы применения лекарств при актуальных заболеваниях, а также фармакоэкономические аспекты лечения, является фармакоэпидемиология [1].

Материал и методы

Целью исследования явилось проведение фармакоэпидемиологического аудита потребления ЛП в виде клинико-экономического анализа и его прикладного ABC-VEN-анализа структуры закупок препаратов в рамках государственной программы льготного лекарственного обеспечения — ОНЛС для трех субъектов (регионов) Дальневосточного федерального округа Российской Федерации (регион I, регион II, регион III), за период 2014–2016 гг. и соотнесение результатов с законодательными и нормативно-правовыми документами, регламентирующими работу льготного сегмента лекарственного обеспечения. Проанализированы официальные данные государственного портала <http://zakupki.gov.ru> о приобретении препаратов в рамках государственных программ льготного лекарственного обеспечения для трех субъектов Дальневосточного федерального округа Российской Федерации (регион I, регион II, регион III) за период 2014–2016 гг. [15].

ABC-анализ основан на законе Вильфредо Парето «80/20», который гласит, что 80 % результатов определяется использованием 20 % ресурсов. В области лекарствоведения препараты классифицируются на три группы (А, В и С): группа (класс) А включает 10–20 % ЛП, на которые затрачивается 70–80 % финансовых средств; группа (класс) В — 10–20% ЛП, на которые расходуется 15–20% средств; группа (класс) С — 60–80 % препаратов, на которые расходуется не более 5–10 % бюджета. Данные о лекарственных препаратах — международное непатентованное наименование (МНН), торговые наименования, стоимость упаковки, объем закупок, общая

стоимость вносились в компьютер в формате электронной таблицы Excel, где они ранжировались по стоимости закупок в убывающем порядке. ABC-анализ проводился совместно с VEN-анализом, в соответствии с которым лекарства классифицировались на три категории (класса): V (Vital — жизненно важные), E (Essential — необходимые), N (Non-essential — неважные, второстепенные) [9, 11].

Определение приоритета ЛП осуществляли на основании Федерального руководства по использованию лекарственных средств XVII выпуска (2016) [7].

Результаты исследования

В исследовании законодательной и нормативно-правовой базы установлено, что основным документом, регулирующим отношения, возникающие в сфере охраны здоровья, является федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором присутствует ряд положений, касающихся обеспечения ЛП. Так, в п. 4 и 5 ст. 10 настоящего закона указано, что доступность и качество медицинской помощи обеспечивается применением порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи; предоставлением медицинской организацией гарантированного объема медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [8].

Пункт 12 ч. 1 ст. 14 гласит: «К полномочиям федеральных органов государственной власти в сфере охраны здоровья относятся: организация безвозмездного обеспечения донорской кровью и (или) ее компонентами, а также организация обеспечения ЛП, специализированными продуктами лечебного питания, медицинскими изделиями...». В п. 10 ч. 1 ст. 16 прописано: «К полномочиям органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья относятся: организация обеспечения граждан лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания для лечения заболеваний, включенных в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или инвалидности...» [8]. Дополнительно в соответствии с п. 21 ч. 2 ст. 14, на федеральные органы государственной власти возложена обязанность организации обеспечения «лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей лекарственными препаратами» (п. 21 введен федеральным законом от 26.04.2016 № 112-ФЗ) [8].



С 1 января 2017 г. ч. 1 ст. 14 федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ дополнена новыми пунктами 19 и 20. На основании этих пунктов федеральным органам государственной власти дополнительно переданы полномочия по организации обеспечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в том числе в сочетании с вирусами гепатитов В и С, антивирусными лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в соответствии с федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и по организации обеспечения лиц, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, антибактериальными и противотуберкулезными лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в вышеуказанный перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в соответствии с 61-ФЗ [8].

Распоряжением правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р «Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» введен новый Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2016 г., а также перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций; перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации [12].

Проведен анализ приложения 2 к распоряжению правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р, включающий перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций [3]. Установлено, что приложение содержит 336 ЛП, из которых 275 наименований отнесены к классу V, 43 — к классу E и 18 — к классу N. В класс E включены следующие препараты: висмута трикалия дицитрат; мебеверин, платифиллин, дротаверин, метоклопрамид, урсодезоксихолевая кислота; бетагистин, лактулоза, макрогол, смектит диоктаэдрический; лоперамид, панкреатин, ретинол, тиамин, аскорбиновая кислота; пиридоксин, кальция глюконат, диоксометилтетрагидропиримидин + сульфадиметоксин + тримеканн + хлорамфеникол; мометазон, солифенадин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, пеницилламин, ботулинический токсин

типа A; ботулинический токсин типа A-гемагглютинин комплекс; баклофен, тизанидин, ксилеметазолин, йод + калия йодид + глицерол; кромоглициевая кислота; фенспирид, амброксол, ацетилцистеин, дифенгидрамин, хлоропирамин, цетиризин, лоратадин, пилокарпин, дорзоламид, тимолол, бутиламиногидроксипропоксифеноксиметилметилоксадиазол; тропикамид.

К классу N отнесены ЛП: фосфолипиды + глицерризиновая кислота; бисакодил, сеннозиды A и B; бифидобактерии бифидум; адеметионин, тиоктовая кислота; мельдоний, салициловая кислота; имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты; кагоцел, умифеновир, винпоцетин, парацетам, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон; церебролизин, холина альфосцерат, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота; этилметилгидроксипиридина сукцинат.

При проведении фармакоэпидемиологического аудита лекарственного потребления и ретроспективного исследования — клинко-экономического анализа и прикладного ABC VEN-анализа структуры закупок для препаратов в рамках государственной программы льготного лекарственного обеспечения (ОНЛС) для трех субъектов (регионов) Дальневосточного федерального округа Российской Федерации установлен ряд закономерностей. Финансовые затраты на ЛП класса E в регионе I за 3 года составили 13 807 602,16 руб. В регионе II за этот же период времени на препараты класса E затрачено 8 181 793,11 руб. В регионе III на приобретение лекарств данного класса израсходовано 49 399 790,06 руб.

Финансовые затраты на ЛП класса N в регионе I за три года составили 7 952 010,52 рублей. За этот же период времени на закупку препаратов класса N в регионе II выделено 13 433 734,83 руб. В регионе III за указанное время на лекарственные средства класса N затрачено 18 606 326,80 руб.

В табл. 1–6 представлены показательные примеры пяти наиболее затратных лекарственных препаратов классов E и N за периоды 2015–2016 гг., когда осуществлялись наиболее дорогостоящие закупки ЛП данных классов.

Таблица 1
Экономические затраты на препараты классов E и N в регионе I за период 2015 г., руб.

МНН	Класс	Общая стоимость
Адеметионин	N	2 148 959,00
Фосфолипиды + глицерризиновая кислота	N	1 013 242,00
Этилметилгидроксипиридин	N	429 670,00
Дорзоламид	E	196 711,20
Ацетилцистеин	E	169 709,56

Таблица 2

Экономические затраты на препараты классов Е и N в регионе I за период 2016 г., руб.

МНН	Класс	Общая стоимость
Ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс	Е	6 180 449,08
Урсодезоксихолевая кислота	Е	3 799 397,50
Адеметионин	N	1 602 461,00
Тамсулозин	Е	1 256 442,90
Фосфолипиды + глицирризиновая кислота	N	956 877,00

Таблица 3

Экономические затраты на препараты классов Е и N в регионе II за период 2015 г., руб.

МНН	Класс	Общая стоимость
Церебролизин	N	3 374 601,46
Ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс	Е	1 213 628,20
Фосфолипиды + глицирризиновая кислота	N	864 836,58
Тиоктовая кислота	N	825 676,00
Урсодезоксихолевая кислота	Е	637 647,87

Таблица 4

Экономические затраты на препараты классов Е и N в регионе II за период 2016 г., руб.

МНН	Класс	Общая стоимость
Ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс	Е	1 371 354,03
Фосфолипиды + глицирризиновая кислота	N	887 728,69
Тиоктовая кислота	N	656 658,66
Урсодезоксихолевая кислота	Е	640 432,54
Церебролизин	N	390 884,96

Таблица 5

Экономические затраты на препараты классов Е и N в регионе III за период 2015 г., руб.

МНН	Класс	Общая стоимость
Комплекс ботулинический токсин типа А — гемагглютинин	Е	11 866 122,13
Панкреатин	Е	2 390 851,60
Урсодезоксихолевая кислота	Е	2 267 946,00
Фосфолипиды + глицирризиновая кислота	N	1 776 911,40
Адеметионин	N	1 638 773,97

Таблица 6

Экономические затраты на препараты классов Е и N в регионе III за период 2016 г., руб.

МНН	Класс	Общая стоимость
Урсодезоксихолевая кислота	Е	3 055 121,2400
Фосфолипиды + глицирризиновая кислота	N	2 919 394,5785
Панкреатин	Е	4 059 855,1030
Тиоктовая кислота	N	914 178,0000
Бетагистин	Е	466 096,9880

Приводим доказательные исследования и рекомендации для наиболее часто закупаемых дорогостоящих ЛП классов Е и N. Ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс является нейротропным средством, влияет на нервно-мышечную передачу и обладает миорелаксирующим действием. Показано его применение при выраженной, ограничивающей двигательную активность и самообслуживание пациента спастичности после инсульта, травмы, при детском церебральном параличе, рассеянном склерозе. Уровень убедительности доказательств А: «доказательства основаны на законченных и хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ); использован совершенный математический аппарат. Доказательства

позволяют делать рекомендации для применения в определенной популяции. Необходимо проводить исследования с вовлечением большого числа центров». Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что по степени жизненной важности указанный препарат граничит между классами E и V. Закупки его для пациентов с вышеуказанными патологиями, на наш взгляд, являются вполне обоснованными [6, 7, 10].

Урсодезоксихолевая кислота — гепатопротектор, оказывает цитопротекторное, иммуномодулирующее, антиапоптотическое, литолитическое и желчегонное действие. Уровень убедительности доказательств — A в отношении эффективности препарата в разрешении внутрипеченочного холестаза при первичном билиарном циррозе печени, склерозирующем холангите. Последняя подтверждена результатами многочисленных клинических двойных слепых рандомизированных мультицентровых исследований, в которых было доказано повышение уровня выживаемости больных в сравнении с плацебо-контролем [6, 7]. Препарат граничит между классами E и V; закупки его должны проводиться в основном для пациентов, страдающих первичным билиарным циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом, токсическим поражением печени, холестериновыми (рентгенонегативными) камнями в желчном пузыре размером до 15–20 мм при сохранной функции желчного пузыря и проходимости желчных протоков.

Дорзоламид — ингибитор карбоангидразы, снижающий внутриглазное давление за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости, препарат показан при глаукоме. Уровень убедительности доказательств — B: «доказательства получены на основе РКИ. Доказательства ограничены, так как в конечной части исследования было недостаточное количество больных. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию» [6, 7]. Относится к классу E. Закупки его рациональны для пациентов с диагнозом «глаукома».

Ацетилцистеин — муколитический препарат, назначаемый для облегчения откашливания мокроты при хроническом бронхите, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, бронхоэктатической болезни легких. Категория доказательности — B [6, 7]. Относится к классу E. Закупки его рациональны для пациентов с вышеуказанными патологиями, сопровождающимися образованием мокроты повышенной вязкости.

Бетагистин — агонист гистаминовых H_1 - и антагонист / частичный обратный агонист H_3 -рецепторов. Улучшает микроциркуляцию во внутреннем ухе, увеличивает кровоток в базилярных артериях (уровень убедительности доказательств B); регулирует давление эндолимфы в лабиринте (уровень убедительности доказательств B). Снижает частоту и интенсивность головокружения, уменьшает шум в ушах, способствует улучшению слуха. Показаниями к применению являются лечение синдрома Меньера, характеризующегося головокружением (сопровождающееся тошнотой и рвотой),

снижением слуха и шумом в ушах; симптоматическое лечение вестибулярного головокружения (вертиго), являющегося фактором риска падений, особенно в пожилом возрасте [6, 7]. Отнесен к категории E. Закупки бетагистина считаем рациональными.

Тамсулозин — α_1 -адреноблокатор, применяемый для фармакотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (лечение дизурических расстройств). Позволяет значительно уменьшить жалобы пациента, улучшить нарушенное мочеиспускание, создать условия для нормализации качества жизни (уровень доказательности A), хотя и не позволяет излечить доброкачественную гиперплазию предстательной железы и не показана пациентам с осложненным ее течением. Относится к классу E [6, 7]. Препарат вошел в пять наиболее дорогостоящих ЛП в регионе I в 2016 г., что не является рациональным в связи с тем, что затрачена значительная сумма финансовых затрат на лекарство, оказывающее влияние только на качество жизни и не улучшающее прогноз заболевания. В будущем рекомендовано пересмотреть закупки данного препарата.

Панкреатин (панкреатический энзим), применяемый для коррекции недостаточности функции поджелудочной железы, обладает уровнем убедительности доказательств B: «доказательства получены на основе рандомизированных клинических исследований. Доказательства ограничены, рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию». Качественных фармакоэкономических исследований по оценке панкреатина на сегодняшний день мало [6, 7]. Препарат включен в класс E. Панкреатин не должен закупаться и назначаться в значительных объемах и служить пациентам заменой диетических рекомендаций и коррекцией погрешностей в питании.

Тиоктовая кислота (α -липоевая кислота) — антиоксидантный препарат, показанный при сосудистых заболеваниях головного мозга, сахарном диабете и диабетической нейропатии. Эффективен в лечении ишемического инсульта у пациентов на фоне сахарного диабета и диабетической нейропатии. По данным исследований, депонированным в Medline и Cochrane central register, тиоктовая кислота обладает уровнями доказательств A, B. Однако нерешенными остаются вопросы об адекватных дозах препарата и длительности его применения, критериях эффективности, а также о том, при каком уровне гликемии можно достичь максимального эффекта препарата [6, 7]. В связи с этим данный ЛП по степени жизненной важности VEN-анализа находится на грани E и N. Приобретение и назначение его должно проводиться согласно официальной инструкции на ЛП — при диабетической и алкогольной полинейропатии, исключая необоснованное рутинное применение при любых цереброваскулярных нарушениях, а также при подозрениях на них.

Адеметионин — гепатопротектор; оказывает антиоксидантное действие, является донатором метильных групп,



обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации. К показаниями по его применению относятся внутрипеченочный холестаза при циррозах и циррозических заболеваниях печени; внутрипеченочный холестаза у беременных; симптомы депрессии; нетяжелые формы алкогольного гепатита. Хорошо спланированных качественных РКИ не проведено. Имеются исследования эффективности препарата, основанные на клиническом опыте, данных описательных исследований, проведенные на небольшой популяции пациентов. Уровень доказательств при заболеваниях печени не установлен; для лечения депрессии В [6, 7]. Считаем, что препарат с большей долей вероятности можно отнести к классу N. Приобретение адеметионина во всех трех регионах на столь значительные суммы, вероятнее всего, связано с его рутинными назначениями, что является нерациональным решением. Необходимо ввести мониторинг применения препарата с четким определением показаний согласно официальной инструкции производителя.

Механизм действия комбинированного препарата «глицирризиновая кислота + эссенциальные фосфолипиды» до конца не изучен: предполагается, что он влияет на липидный и углеводный обмен, улучшает состояние печени и ее детоксикационную функцию. В Кокрейновской библиотеке есть материалы всего по 7 рандомизированным контролируемым исследованиям эффективности эссенциальных фосфолипидов с 1992 г., что в 10–50 раз меньше, чем по другим затратно-эффективным ЛП. Клинических свидетельств эффективности этих соединений в большинстве случаев получено не было [6, 7, 9]. Уровень доказательств при заболеваниях печени не установлен. С большой долей вероятности можно отнести указанное лекарственное средство к категории N.

Фармакодинамика этилметилгидроксипиридина обусловлена его антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторным действием. Согласно официальной инструкции производителя показания его многочисленны, что позволяет применять его при последствиях острых нарушений мозгового кровообращения; черепно-мозговых травмах; энцефалопатиях различного генеза; синдроме вегетативной дистонии; легких когнитивных расстройствах атеросклеротического генеза; тревожных расстройствах при невротических и неврозоподобных состояниях; ишемической болезни сердца; купировании абстинентного синдрома при алкоголизме; состояниях после острой интоксикации антипсихотическими средствами; астенических состояниях и воздействии экстремальных (стрессорных) факторов. Однако качественные РКИ, доказывающие высокую эффективность препарата, отсутствуют. Уровень доказательности — С: «доказательства основаны не на РКИ; источник доказательств — нерандомизированные исследования» [6, 7]. С высокой вероятностью этил-

метилгидроксипиридин отнесен к классу N. Учитывая множественные показания, наличие указанного препарата в приложении 2, допускающем возможность закупок по программе ОНЛС, не исключаются злоупотребления в назначении ЛП с низким уровнем доказанной эффективности. В связи с этим рекомендовано сократить его приобретение для льготного лекарственного обеспечения с возможным отказом от данного лекарственного средства, не являющегося приоритетным в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Особое внимание следует обратить на церебролизин (класс N), закупавшийся во всех трех регионах и вошедший в пять наиболее затратных препаратов в регионе II за два года, при этом в 2015 г. в данном субъекте он занял первую позицию среди препаратов классов E и N. Согласно официальной инструкции производителя церебролизин содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступают к нервным клеткам. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, обеспечивает метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность. Показания его многочисленны: болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, хроническая цереброваскулярная недостаточность, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии — при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. Уровень доказательности — В. Предполагается положительное влияние препарата на когнитивные функции и общее состояние лиц с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести. Однако предоставить однозначные выводы на основе имеющихся исследований невозможно из-за небольших выборок и короткого периода наблюдения. В одном метаанализе, объединившем шесть рандомизированных контролируемых исследований, показано положительное влияние церебролизина по шкале общего клинического впечатления при болезни Альцгеймера. Найдены также сведения о 73 РКИ, из них — 11 релевантных работ с уровнем доказательности II (в том числе 7 с участием пациентов с ишемическим инсультом) [6, 7]. Наибольший интерес представляет исследование 1070 клинических наблюдений ишемического инсульта, где отмечено положительное влияние церебролизина на краткосрочный и долгосрочный прогноз заболевания, а также статистически значимое снижение показателя общей смертности к 90-му дню наблюдения. В одном релевантном исследовании установлено положительное влияние данного ЛП на когнитивные функции у пациентов с деменцией. В двух работах отмечены положительные эффекты церебролизина по сравнению с донепизилом при болезни Альцгеймера. При изучении дозозависимости этого





ЛП наибольшая эффективность зарегистрирована для 10 и 30 мг. В рандомизированном контролируемом исследовании при черепно-мозговой травме отмечены положительные изменения у пациентов, получавших церебролизин, по шкалам общего клинического впечатления и Глазго и краткому синдромному тесту. Однако ввиду небольшой выборки (44 случая) достоверность работы невысока. Большинство исследователей считают, что церебролизин обладает уровнем убедительности доказательств III: «эффективность основывается на мнении авторитетных специалистов, клиническом опыте, данных описательных исследований, сообщениях об отдельных случаях, заключениях экспертных комиссий» [6, 7, 16]. Наличие церебролизина в приложении 2, предполагающим его приобретение для льготополучателей по программе ОНЛС, назначение препарата при заболеваниях, не всегда соответствующих инструкции, и в дозах ниже эффективных, предпочтения пациентов в отношении препарата («врачу проще назначить ЛП, чем отказать пациенту в выписке лекарства») — всё это создает условия для излишней фармакотерапии с применением в том числе церебролизина. Считаю, что необходим строгий отбор критериев для лечения указанным препаратом согласно официальной инструкции, результатам доказательных исследований и исключение случаев его необоснованного назначения. Рекомендовано пересмотреть приобретение церебролизина и возможность его замены на другое ноотропное средство — цитиколин, обладающий принципиально другим механизмом действия: являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия — способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Оказывает нейропротективное действие при ишемическом поражении мозга (уровень убедительности доказательств А), а также положительное влияние на память и поведение у больных пожилого возраста с хроническими мозговыми расстройствами (уровень убедительности доказательств В). Цитиколин включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г., утвержденный постановлением правительства РФ от 28.12.2016 № 2885-р, действующим в настоящее время [4, 7].

Обсуждение

Проведение КЭА и прикладного ABC VEN-анализа льготного сегмента лекарственного обеспечения позволяют выявить закупки второстепенных препаратов класса N

с низкими уровнями доказательности — С и D согласно Федеральному руководству по использованию лекарственных средств XVII выпуска (2016) и предоставить рекомендации по снижению приобретения вышеперечисленных ЛП. Это позволит перераспределить финансовые ресурсы на приоритетные лекарства класса V с высокими уровнями доказательности — А и В, эффективность которых доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях. В работе установлено, что наряду с лекарствами, относящимися к классу жизненно важных, закупаются второстепенные препараты, эффективность которых не доказана в крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях, а безопасность — зачастую сомнительна. Несовершенства в законодательстве позволяют закупать указанные ЛП, а значит, распределять финансовые средства и назначать фармакотерапию нерационально. Проведение фармакоэпидемиологического аудита, направленного на установление взаимосвязи между структурой заболеваемости и качеством медикаментозного лечения, а также перераспределение ресурсов на закупку приоритетных лекарств позволит в будущем создать алгоритм обеспечения бесплатной лекарственной помощи пациентам из числа льготных категорий граждан и гарантировать назначение им рациональной медикаментозной помощи.


Выводы

Несмотря на достаточно продуманные и взвешенные подходы к механизмам правового сопровождения льготного лекарственного обеспечения, отмечается ряд вопросов, решение которых поможет создать стройную систему доступной лекарственной помощи отдельных категорий граждан. Это создание прозрачных обновляемых перечней препаратов, отпускаемых в рамках федеральных и региональных программ льготного лекарственного обеспечения; включение в них высокоэффективных и безопасных рецептурных препаратов; выведение из них препаратов, обладающих сомнительной доказательной базой; формирование механизмов, способствующих сохранению пациентами лекарственной льготы; решение проблемы преемственности лечения пациентов-льготополучателей в стационаре и на амбулаторном этапе.

Литература

1. Клиническая фармакология. Национальное руководство / Белоусов Ю. Б., Кукес В. Г., Лепехин В. К., Петров В. И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 965 с.



- 
2. Отчет о результатах мониторинга системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации от 29.10.2014. — М.: Экстра-М, 2015. — 71 с.
 3. Приложение 2 к распоряжению правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р «Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
 4. Распоряжение правительства РФ от 28.12.2016 № 2885-р «Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год».
 5. Солодовников В.В., Гайнуллина Ю.И., Елисева Е.В. и др. Программа дополнительного лекарственного обеспечения: методические рекомендации для врачей. — Владивосток: Медицина ДВ, 2007. — 107 с.
 6. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://rspor.ru/index.php?mod1=preparats&mod2=db2&cmd=list&simbol>.
 7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII. — М.: Видокс, 2016. — 1045 с.
 8. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (в ред. от 29.07.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
 9. Фролов М.Ю., Барканова О.Н., Шаталова О.В. Методика проведения ABC VEN-анализа // Лекарственный вестник. — 2012. — № 6. — С. 3–6.
 10. Хатькова С.Е. Современные тенденции в лечении постинсультной спастичности с использованием ботулинотерапии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 8. — С. 92–99.
 11. Шайдуллина Л.Я. Рационализация лекарственной помощи в больнице на основе совершенствования подходов к ее клинико-фармакологической оценке: дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2013. — 130 с.
 12. Юргель Н.В., Тельнова Е.А. ДЛО-ОНЛС, «7 нозологий», а что дальше? // Вестник Росздравнадзора. — 2008. — № 5. — С. 4–21.
 13. Юргель Н.В., Тельнова Е.А. Совершенствование лекарственного обеспечения населения (история вопроса, зарубежный опыт, перспектива совершенствования системы // Ремедиум. — 2009 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.remedium-journal.ru/archiv/detail.php?ID=24561&num=%B93&sec_id=3520.
 14. Ягудина Р.И., Голоенко Н.Г. Анализ результатов социологического опроса специалистов по оценке организации лекарственного обеспечения населения // Современная организация лекарственного обеспечения. — 2015. — № 4. — С. 12–18.
 15. <http://zakupki.gov.ru>

Сведения об авторе

Манеева Елена Сергеевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, тел.: +7 (924) 008 37 93; E-mail: alena_nice_angel@mail.ru.

Случай развития вторичного антифосфолипидного синдрома у больной системной красной волчанкой

О.М. Урясьев, О.Ю. Лазарева, Е.А. Долженкова, Е.В. Огорельцева

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
ГБУ РО «ОКБ»

Описано клиническое наблюдение развития вторичного антифосфолипидного синдрома у больной системной красной волчанкой. У пациентки с иммунологическими маркерами антифосфолипидного синдрома заболевание манифестировало акушерской патологией, рецидивирующими тромбозами, которые стали причиной летального исхода, несмотря на проводимую терапию антикоагулянтами.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела.

The case of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus

O. M. Uryasev, O. Yu. Lazareva, E. A. Dolzhenkova, E. V. Ogoreltseva

Ryazan State Medical University
State budgetary institution of the Ryazan region «Regional clinical hospital»

The clinical observation of the development of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus is described. In a patient with immunological markers of antiphospholipid syndrome, the disease manifested obstetric pathology, recurrent thrombosis, which caused death, despite the ongoing therapy with anticoagulants.

Keywords: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — симптомо-комплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связанный с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипиновых антител (аКЛ), и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к β_2 -гликопротеин I (анти- β_2 -ГП I).

АФС — это антителоиндуцированный тромбоз, основой диагноза которого наряду с клиническими проявлениями

является обязательное наличие серологических маркеров. Акушерскую патологию при АФС следует рассматривать как тромботическое осложнение. Акушерская патология одна из крупных аспектов АФС и является критериальным признаком АФС. Акушерская патология АФС включает материнские тромбозы, рецидивирующие спонтанные аборт до 10 недель гестации, поздние нежелательные исходы беременности (например, внутриутробная гибель плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность, за-



держка внутриутробного развития плода, преждевременные роды). Даже при проведении оптимальной терапии согласно существующим рекомендациям неблагоприятные исходы у женщин с АФС до сих пор варьируют в пределах 20–30 % случаев.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов за короткий период времени. Гистологическая картина проявляется наличием окклюзии мелких сосудов, и лабораторными маркерами в крови являются антифосфолипидные антитела (аФЛ). С точки зрения патофизиологии КАФС — тромботическая микроангиопатия, характеризующаяся диффузной тромботической микроваскулопатией. И хотя частота КАФС составляет 1 % из всех случаев АФС, они обычно представляют собой жизненно-угрожающие состояния в 30–50 % случаев со смертельным исходом.

Дифференциальный диагноз АФС зависит от имеющихся клинических проявлений. Имеется ряд генетически детерминированных и приобретенных заболеваний, которые приводят к рецидивирующей потере беременности, тромбозам или осложнениям или одновременно к тем и другим. Однократное исследование аФЛ не позволяет верифицировать или исключить АФС.

Пациентам с венозным тромбозом и аФЛ, даже если они не набирают лабораторные критерии для диагноза АФС, назначают гепарины: нефракционированный, или низко-молекулярные, или пентасахариды, с последующим переводом на прием антагонистов витамина К (варфарин). Больным системной красной волчанкой (СКВ) с положительным ВА или стойко положительными аКЛ в средних или высоких титрах рекомендуется первичная тромбопрофилактика гидроксихлорохином (ГХ) и низкие дозы аспирина. ГХ, кроме противовоспалительного действия, обладает антитромботическим эффектом, ингибируя агрегацию тромбоцитов и высвобождение арахидоновой кислоты из активированных тромбоцитов.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 24 года, поступила в ГБУ РО ОКБ с диагнозом: системная красная волчанка, острое по началу течение, активность 1 ст., гломерулонефрит с неактивным мочевым осадком, со снижением фильтрационной и азотвыделительной функции. Синдром Рейно, иммунологические нарушения (анти-ДНК+, АНФ+). Вторичный АФС, состояние после перенесенного ОНМК по ишемическому типу с геморрагическим пропитыванием в бассейне левой средней мозговой артерии, мультифокального ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии, поражение митрального клапана с формировани-

ем недостаточности 2–3 ст., эпилептиформные припадки, древовидное сетчатое ливедо, положительные АФЛ-АТ (аКЛ IgG, аβ₂-ГП IgG). Хронический пиелонефрит. ХБП 1 ст. Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга. Артериальная гипертензия 3 ст. Эндокардит от мая 2011 г. с формированием недостаточности МК 2–3 ст. Дислипидемия 2А. Синкопальные состояния неясного генеза. Риск ССО очень высокий. ХСН 1 ст. ФК 1–2. Неразвивающаяся беременность 10 недель, состояние после вакуум-аспирации полости матки.

При поступлении предъявляла жалобы на нарушение речи, боли в поясничном отделе позвоночника при длительных нагрузках.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка больна с июля 2005 г., начало заболевания с эритемы на лице в виде «бабочки», лихорадки до 39 °С, изменений в моче (гематурия, протеинурия, лейкоцитурия), ложноположительная реакция Вассермана. Получала преднизолон 50 мг в сутки до 2008 г. с постепенным снижением дозы до 10 мг в сутки, циклофосфан 400 мг в/м 1 раз в неделю, плаквенил 200 мг в сутки. В ноябре 2008 г. — ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии (ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием). В мае 2010 г. отмечалось клинико-лабораторное ухудшение, в лабораторных анализах отмечалось ускорение СОЭ до 58 мм/ч, протеинурия 1,97 г/л, креатинин сыворотки 0,18 ммоль/л, LE-клетки (+), АНФ (Нер-2) 1:640, анти-ДНК 106, 4 Ед/мл, аКЛ IgG 24,6 (норма до 23), аβ₂-ГП IgG 26,1 (норма до 9 Ед/мл). Назначен метипред 32 мг в сутки, циклофосфан 400 мг в/м 1 раз в неделю, плаквенил 200 мг в сутки, начата терапия варфарином, антиагрегантами.

В 2014 г. в связи с наступлением беременности самостоятельно прекратила лечение. При сроке беременности 10 недель остро нарушилась речь, доставлена в РСЦ ОКБ с диагнозом: повторный ишемический кардиоэмболический инсульт в обоих каротидных бассейнах с моторной афазией, умеренным левосторонним гемипарезом, псевдобульбарный синдром. Неразвивающаяся беременность 10 недель. При обследовании СОЭ 45 мм/ч, протеинурия, лейкоцитурия, креатинин сыворотки 0,102 ммоль/л.

При осмотре: температура тела 36,6 °С. Состояние средней тяжести, положение активное. Сознание ясное. Афазия. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Отеков нет. Кожные покровы чистые, слизистые влажные, розовые. Экссудативных явлений в суставах нет. Пальпация суставов безболезненна. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Пульс ритмичный, 76 в минуту, сердечные тоны ясные, АД 130/80 мм рт. ст. Живот безболезненный при пальпации. Печень перкуторно по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется, дизурии нет. Симптом поколачивания по пояснице — отрицательный.



Проведены диагностические обследования: ОАК: эр. $4,1 \times 10^{12}$ /л, Нь 123 г/л, Л. $5,3 \times 10^9$ /л, э 2 %, п 6 %, с 57 %, л 29 %, СОЭ 36 мм/ч; ОАМ: цвет светло-желтый, реакция кислая, прозрачная, белок 0,066 г/л, эпителиальные клетки 6–8 в поле зрения, лейкоциты 3–4 в поле зрения; биохимический анализ крови: билирубин общий 8,0 мкмоль/л, прямой 1,7 мкмоль/л, непрямой 6,3 мкмоль/л, АСТ 61 Е/л, АЛТ 125 Е/л, мочевина 4,0 ммоль/л, остаточный азот 15,7 ммоль/л, креатинин 0,128 ммоль/л; холестерин 6,16 ммоль/л, СРБ 1,3 мг/л, сиаловая кислота 3,17 ммоль/л, серомукоид 0,13 Ед, РФ 8,6 МЕ/мл; анализ крови на общий белок и его фракции: общий белок 75 г/л, альбумины 48,5 %, глобулины α_1 8,5 %, α_2 12,0 %, β 15,0 %, γ 16,0 %, а/г 0,94; глюкоза крови 5,3 ммоль/л; ЭКГ: ритм синусовый, горизонтальное положение ЭОС, метаболические нарушения миокарда.

Пациентка осмотрена неврологом, диагноз: повторный ишемический кардиоэмболический инсульт в обоих каротидных бассейнах с моторной афазией, умеренным левосторонним гемипарезом, псевдобульбарный синдром.

Осмотрена гинекологом, диагноз: неразвивающаяся беременность 10 недель, состояние после вакуум-аспирации полости матки.

Назначена терапия: метипред 8 мг в сутки, плаквенил 200 мг в сутки, варфарин 3,75 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, терапия антигипоксантами, противосудорожными препаратами, гипотензивная терапия, терапия статинами.

Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога, невролога, гинеколога.

При последующем наблюдении отмечались повторные нарушения мозгового кровообращения, которые стали причиной летального исхода.


По данным литературы, развитие АФС на фоне СКВ уменьшает выживаемость больных СКВ. Прогностически неблагоприятными признаками являются рецидивирующие тромбозы, выявление аФЛ (аКЛ, анти- β_2 -ГП I), артериальная гипертензия, гиперлипидемия, быстрая отмена антикоагулянтной терапии. Долгосрочный прогноз для АФС определяется в основном рецидивом тромбоза, который

может возникнуть у 29 % больных, несмотря на проводимую антитромботическую терапию.

В клиническом наблюдении описано развитие АФС у больной СКВ. У пациентки с положительными иммунологическими маркерами АФС отмечалась акушерская патология, рецидивирующие тромбозы. На фоне наступившей беременности и быстрой отмены терапии антикоагулянтами и гидроксихлорохином развился повторный ишемический кардиоэмболический инсульт. Была диагностирована неразвивающаяся беременность. У пациентки отмечались также другие факторы риска неблагоприятного прогноза — артериальная гипертензия, гиперлипидемия. После выписки из стационара даны рекомендации по приему антикоагулянтов, антиагрегантов, однако, несмотря на проводимую терапию, отмечались рецидивы тромбозов, которые стали причиной летального исхода.

Литература

1. Антифосфолипидный синдром / под ред. Е.Л. Насонова. — М.: Литтерра, 2004. — 424 с.
2. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295–306.
3. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies D. Erkan and S.S. Pierangeli (eds.), DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7_17, © Springer Science+Business Media New York 2012.
4. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection // *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 1737–40.
5. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome // *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 237–42.



Клинический случай сложной диагностики крупноклеточной лимфомы с поражением желудка, подчелюстных лимфоузлов, ВГЛУ, сигмовидной кишки

О.М. Урясьев, Е.М. Шурпо, И.Н. Никитина

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

На конкретном клиническом примере показано, что данное онкологическое заболевание практически невозможно обнаружить на ранних стадиях заболевания, потому что нет четко выраженной симптоматики и проявлений. Целый ряд различных патологических состояний может иметь сходства с лимфомой, поэтому интерпретация результатов исследования — достаточно трудная задача, требующая участия всех специалистов.

Таким образом, данное клиническое наблюдение подтверждает известное мнение о том, что неходжкинская лимфома требует использования комплексного подхода к клинико-лабораторной, лучевой и морфологической диагностике.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, желудочно-кишечный тракт, онкодиспансер.

A clinical case of difficult diagnosis of large-cell carcinoma and lymphoma with a lesion of the stomach, submandibular lymph nodes, ugly, sigmoid colon

O.M. Uryasev, E.M. Surpo, I.N. Nikitina

Specific clinical example shows that this cancer is almost impossible to detect in the early stages of the disease, because there is no clearly defined symptoms and manifestations. A number of different pathological conditions may have similarities with the lymphoma, so the interpretation of the results of the study — quite a difficult task, requiring the participation of all professionals.

Thus, this clinical observation confirms the well-known view that non-Hodgkin's lymphoma requires the use of an integrated approach to clinical, laboratory, radiological and morphological diagnosis.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, gastrointestinal tract, Oncology center.

В настоящее время проблема неходжкинских лимфом (НХЛ) является одной из наиболее актуальных в клинической онкогематологии. Гетерогенность неходжкинских лимфом по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу обоснованно привлекает внимание [1–3]. В последние годы характерной особенностью эпидемиологии

НХЛ в западных странах и в России является неуклонный рост заболеваемости. Хотя современная медицина располагает обширным арсеналом исследований, тестов и анализов, важно понимать, что все, даже лучшие современные методы исследований небыстречны и в совокупности не всегда помогают поставить абсолютно точный диагноз, результаты их не всегда бывают четкими и определенными. Почти всегда

в процесс вовлечен желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [4–6].

Клиническое наблюдение

Больной Г., 1947 г.р., находился на лечении в гастроэнтерологическом отделении РОКБ с 13.10.2017 по 01.11.2017 с основным диагнозом «хронический гастрит Н.р — неуточненный в фазе обострения».

Сопутствующие соматические заболевания: анемия смешанного генеза; диффузная В-крупноклеточная лимфома IVBE с поражением желудка, подчелюстного лимфоузла справа, ВГЛУ, не исключается поражение левого легкого, сигмовидной кишки. Гидроторакс слева. ИБС: стенокардия напряжения III ФК. ПИКС 2010 г. Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск 4. ХСН II ст. ЦВБ: последствия ОНМК 2007 г. Сахарный диабет 2 типа, тяжелое течение. ДГПЖ 2 ст. Гидроцеле слева.

Поступил в отделение с жалобами на кашель с отхождением небольшого количества светлой мокроты, одышку при минимальной физической активности, слабость, абдоминальных болей не отмечает.

Язвенный анамнез отрицает. Наблюдается длительное время по поводу СД, ГБ, ИБС. Около месяца назад стал отмечать кашель, за медпомощью не обращался. В конце сентября усиление кашля, выросла слабость. 30.09.2017 доставлен в ОКБ, диагностирован плеврит, госпитализирован в отделение торакальной хирургии. 30.09.2017 — «черный» стул. ФГДС — язва области угла желудка. Форрест 2с. Эндоскопический гемостаз. Проводилась гемостатическая, а/секреторная терапия. Дообследован: РКТ легких — центральный тумор слева с ателектазом н/д. УЗИ брюшной полости — утолщение ст. сигмовидной кишки. Контроль ФГДС — положительная динамика: язва уменьшилась до 0,8 см в д. Биопсия — фрагмент слизистой желудка с диффузной инфильтрацией, подозрительной по неходжкинской лимфоме. Онкологом не консультирован, дообследование к-ка не проводилось, для дальнейшего лечения по поводу язвы желудка переведен в гастроэнтерологическое отделение.

Обследование в отделении

Общий анализ крови (16.10.2017): эр.- $3,5 \times 10^{12}$ /л, ЦП — 0,89, Нт — 0,32, ретикул — 42%, Нб — 104 г/л, тромб. 398×10^9 /л, лейкоц. — $14,9 \times 10^9$ /л, б — %, э — 2 %, п — 2 %, с — 70 %, л — 17 %, м — 9 %, СОЭ — 46 мм/ч.

Общий анализ мочи (16.10.2017): цвет — с/желтый, удельный вес — , прозрачная, белок — 0, эпит. клетки — 1–2 в п/зр., лейкоц. — 1–2 в п/зр., эр — 0–1 в п/зр., бактерии+.

Диастаза — 16 ед.

Группа крови АВ (IV), резус (–) отрицательный (30.09.2017).

Коагулограмма 16.10.2017: тромбиновое время 16,4//, фибриноген — 4,32 г/л, АЧТВ — 26,9//, МНО 1,0, протромбиновый индекс 1,0.

Биохимический анализ крови (16.10.2017): общий белок — 69 г/л; альбумин — 35 г/л, билирубин общий — 16,5 мкмоль/л; прямой — 2,1 мкмоль/л; непрямой — 14,4 мкмоль/л; АсАТ — 36 Е/л; АлАТ — 27 Е/л; ЦФ — 102 ед/л, ГГТП — 21 ед/л, креатинин — 0,15 мкмоль/л; холестерин — 3,82 ммоль/л; глюкоза — 6,3 ммоль/л; мочевины — 10,9 ммоль/л, ост. азот — ммоль/л, амилаза — 6,4 гч/л, железо — 5,0 мкм/л, СРБ — отр.

АТ к ВИЧ 1,2 — не обнаружены 16.10.2017.

RW — отр 17.10.2017.

HBsAg, aHCV — не обнаружено 16.10.2017.

Копрограмма 17.10.2017 — р-ия на кровь пол., я/г, прост. не обнар.

Анализ мокроты общ. 18.10.2017 — жел.-сер., сл.-гной, вязк., эпит. кл. — 1–2 в п/зр., л — 10–12 в п/зр., эр — 1–2 в п/зр. АК, ВК не обнаружены.

Гликемический профиль 18.10.2017: 6:00 — 3,5 ммоль/л, 10:00 — 3,8 ммоль/л, 13:00 — 4,6 ммоль/л, 16:00 — 5,2 ммоль/л, 22:00 — 8,7 ммоль/л.

ЭКГ 24.10.2017: синусовый ритм. С 29.09.2017 снижение зубца Т в V5, инверсия Т V6.

ПСА общ. — 1,9 нг/мл, ПСА св. — 0,6 нг/мл.

УЗИ органов брюшной полости 05.10.2017: печень однородна, ум. уплотнена, КВР 146 мм. Желчный пузырь 67 × 20 мм, сокращен после еды, стенка до 4 мм, с двойным контуром. Поджелудочная железа однородна, умеренно уплотнена, диаметр головки — 29 мм — Вирсунгов проток, селезеночная вена, воротная вена — не расширены. селезенка б/о. Почки средних размеров, ТСП дост., ЧЛС не расшир. Увеличенных л/у не выявлено. Пневматоз толстого к-ка. Обращает внимание утолщение стенки сигмовидной кишки до 11 мм, на протяжении 70 мм в левой плевр. полости около 1 литра однородной жидкости, справа — б/о.

УЗИ м/таза 18.10.2017: в мочевом пузыре около 250 мл мочи, стенка ровная 4 мм. Пр. ж-за 53 × 37 × 59 мм, V 60,7 см³, симметрично умеренно выбухает в просвет моч. пузыря, неоднородна, эхог-ть снижена, со мн. кальцинатов: до 10 мм; семенные пузырьки — б/о. V ост. мочи 139 мм.

В правой подчелюстной области гипоехогенное неоднородное образование 39 × 27 × 43 мм, представлено измененным л/узлом, вероятно, вторичного характера.

ФГДС 30.09.2017: пищевод свободно проходим, слизистая оболочка не изменена. Кардия смыкается полностью. Желудок содержит большое количество бурого содержимого



без примеси свежей крови, расправляется воздухом хорошо. Складки умеренно выражены, извиты. Перистальтика прослеживается. Видимая слизистая оболочка отечна, гиперемирована. В области угла желудка по большой кривизне ближе к передней стенке дефект слизистой 1,2 см и 0,1 см глубиной, в дне обильный бурый налет. В целях профилактики рецидива кровотечения произведено обкалывание язвы 10 мл 0,01% р-ра адреналина. Привратник проходим. Луковица ДПК не изменена. Постбульбарный отдел без особенностей. Заключение: язва области угла желудка. Форрест 2с. Эндоскопический гемостаз.

ФГДС контроль 12.10.2017: по сравнению с ФГС от 30.09.2017 отмечается положительная динамика: язва в области угла желудка по большой кривизне уменьшилась до 0,8 см в дм, дно покрыто фибрином, вокруг воспалительный вал. Биопсия, мазок.

Биопсия № 45949/50 (12.10.2017): фрагмент слизистой желудка с диффузной лимфоидной инфильтрацией, подозрительной по неходжкинской лимфоме, рекомендована консультация онкоморфолога.

УЗИ плевральной полости (26.10.2017): в левой плевральной полости около 1 литра однородной жидкости. Разметка. Справа — 6/о.

Консультация онкоморфолога (24.10.2017): проведено ИГХ-исследование с антителами к ОЦК, ОЛА, CD20, CD3, Ki-67. Реакция с АТ к ОЛА, CD20-положительная в клетках опухоли. Реакция с АТ к ОЦК, CD3-отрицательная в клетках опухоли. Индекс Ki — 67–80%. Заключение: с учетом фенотипирования — неходжкинская диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

ФКС (25.10.2017): аппарат с техническими трудностями (извитая сигма) проведен в купол слепой кишки. Подготовка на отдельных участках очень плохая. В сигме приподнятое полиповидное образование до 1,0 см с эрозированной втянутой верхушкой. Биопсия. Мазок. На мелких сосудах видны варикозные узелки до 0,2–0,3 см. Сосудистый рисунок прослеживается во всех отделах, на отдельных участках выражен. Видимая слизистая умеренно отечна и гиперемирована. Просвет кишки сохранен. Тонус снижен. Других дополнительных внутрипросветных образований не выявлено. Заключение: Полиповидное образование сигмовидной кишки. Контроль результатов биопсии.

Биопсия № 47954 от 31.10.2017: некротические массы с мелкоклеточной инфильтрацией, подозрительной на нейроэндокринную опухоль. Рекомендована консультация онкоморфолога.

Rg-грамма легких (24.10.2017) На контрольной Rg-грамме ОГК слева легкое уменьшенное в объеме, в плевральной полости экссудат по переднему отрезку IV ребра.

Консультация торакального хирурга (16.10.2017): д-з: Сг левого легкого. Экссудативный плеврит слева. Рекомендовано: ФБС с целью верификации процесса.

Консультация колопроктолога (19.10.2017): RRS на 18 см, слизистая розовая, дополнительных образований не выявлено. Рекомендовано: ирригоскопия, колоноскопия.

Консультация уролога (23.10.2017): д-з: ДГПЖ II ст. Гидроцеле слева. Рекомендовано: омник 1к*1 р в день внутрь, плановое оперативное лечение по поводу гидроцеле слева.

Консультация радиотерапевта (27.10.2017): д-з: диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома IV BE с поражением желудка, подчелюстных л/у справа, ВГЛУ, не исключается, левого легкого, сигмовидной кишки. Состояние после желудочного кровотечения. Рекомендовано: ФБС (верифицировать опухолевый процесс в левом легком), получить гист. заключение — поражение сигмы, гемостимулирующая терапия, явка в онкодиспансер (ОД) с результатами обследования + свежие анализы (ОАК, ОАМ, б/х).

ФБС № 1335 от 01.11.2017: бронхи правого легкого: слизистая оболочка бронхов легких умеренно отечна и гиперемирована. Просветы всех бронхов в пределах видимости свободны. Умеренное количество слизистого отделяемого. Слева: просвет левого правого бронха в в/3 его сужен до 3 ст., стеноза (щелевидно) за счет сдавления извне (стенки ригидны) без явных признаков инфильтрации, биопсия, мазок (2 кусочка), кроме того признаки сдавления извне определяются и в устье левого главного бронха, в области бифуркации и в н/3 трахеи больше по левой половине. Заключение: перибронхиальный тумор (сдавление извне) левого главного бронха с переходом на обл. бифуркации и н/3 трахеи. Контроль результатов биопсии.

В отделении проводилось следующее лечение: режим № 2, диета № 1.

Внутрь: нольпаза, де-нол, амоксициллин, кларитромицин. п/к: инсулинотерапия.

На фоне лечения отмечается улучшение состояния: боли в животе не беспокоят, диспепсии нет, слабость менее выражена.

Общий анализ крови (25.10.2017): эр. — $3,4 \times 10^{12}$ /л, ЦП — 0,82, Нб — 94 г/л, лейкоц. — $11,9 \times 10^9$ /л, б — %, э — 3 %, п — %, с — 66 %, л — 20 %, м — 11 %, СОЭ — 50 мм/ч.

ОАМ 25.10.2017: с/ж, р-к, б — 0, эпит. кл. — ед в п/зр., л — 2–3 в п/зр.

Б.х. крови 26.10.2017: мочевины — 9,7 ммоль/л, ост. азот — 27,8 ммоль/л, креат. — 0,12 ммоль/л.

Выписывается в удовлетворительном состоянии, с продолжением лечения, обследования на базе онкодиспансера.



Обсуждение полученных результатов

Приведенный клинический случай является показательным в нескольких аспектах.

Во-первых, диагностика лимфом весьма затруднительна, поскольку клиническое течение процесса может имитировать самые разнообразные состояния, и очень часто установка окончательного точного диагноза занимает несколько лет.

Во-вторых, интерпретация результатов исследования — достаточно трудная задача, требующая участия всех специалистов.

В-третьих, данное клиническое наблюдение подтверждает известное мнение о том, что неходжкинская лимфома требует использования комплексного подхода к клинико-лабораторной, лучевой и морфологической диагностике.

Литература

1. Балакирева Ю.Н. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при первичных экстранодальных неходжкинских лимфомах: дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — С. 100–101.
2. Волкова М.А. Онкогематология. Неходжкинские лимфомы. — М., 2001. — С. 236.
3. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза // Гематология и трансфузиология. — 1998. — Т. 43, № 5. — С. 6–12.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и в странах СНГ в 2006 г. — М., 2005. — С. 4–26.
5. Новак А.А. Эволюция представлений о злокачественных лимфомах и современные взгляды на их классификацию / Мат-лы науч. конф. «Диагностика и лечение злокачественных лимфом». — СПб., 1997. — С. 7–17.
6. Пивник А.В. Лечение злокачественных лимфом // РМЖ. — 1999. — Т. 7, № 10. — С. 465–469.
7. Поддубная И.В., Дёмина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирования) неходжкинских лимфом // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 176–184.

Сведения об авторах

Урясьев Олег Михайлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: uryasev08@yandex.ru; +7 920 953 6981.

Шурпо Екатерина Михайловна — врач-гастроэнтеролог, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: shurpo_87@mail.ru; +7 910 905 2268.

Никитина Ирина Николаевна — ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: irina_nikitina1984@mail.ru; +7 906 546 0875.



Острые интоксикации в клинике профессиональных болезней

В.А. Луняков, Ю.А. Панфилов, В.И. Самохина, О.М. Урясьев

Среди профессиональных заболеваний встречаются острые и хронические формы интоксикаций. Острыми формами чаще являются производственные интоксикации, произошедшие вследствие несчастных случаев на производстве или нарушения правил техники безопасности. Представлены клинические случаи острых профессиональных отравлений.

Ключевые слова: острая интоксикация, профессиональное заболевание, вещества раздражающего действия, монооксид углерода.

Acute intoxications in occupational diseases

V.A. Lunyakov, YU.A. Panfilov, V.I. Samohina, O.M. Uryasiev

Occupational diseases include acute and chronic intoxications. Acute forms are industrial one as usual and occur due to accidents or safety rules violations. Clinical cases of acute poisonings are presented.

Keywords: acute poisoning, occupational diseases, irritating agents, carbon monoxide.

Профессиональная патология — раздел общей патологии и клинической медицины, изучающий вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, лечения, профилактики, реабилитации, экспертизы профессиональной пригодности патологии, развивающейся вследствие воздействия на работников вредных факторов производственной среды и трудового процесса. Охрана здоровья работающего населения — важнейшая задача медицины труда. Эта проблема включает в себя медицинские, социальные, экономические, правовые и другие аспекты [1, 3].

Есть формулировки следующих определений. Опасность — потенциальный источник возникновения ущерба. Безопасность — отсутствие недопустимого ущерба. Риск — сочетание вероятности нанесения ущерба и тяжести этого ущерба. Ущерб — нанесение физического повреждения или вреда здоровью людей [1].

Любой вид трудовой деятельности в производственной среде сопряжен с потенциальными опасностями и вредностями. Их количественная мера — риск. Профессиональный риск это вероятность повреждения, утраты здоровья (профессионального заболевания) или смерти застрахованного, связанная с исполнением им обязанностей по трудовому договору или контракту [1, 2].

Сроки развития профессиональной патологии зависят от уровня и длительности воздействия вредных и опасных факторов производственной среды и трудового процесса. Острое профессиональное заболевание возникает после однократного (в течение одного рабочего дня или одной рабочей смены) воздействия на работника вредного производственного фактора, повлекшего временную или стойкую утрату трудоспособности [1, 7].

Острая профессиональная патология органов дыхания развивается вследствие ингаляции веществ раздражающего действия. К ним относятся вещества раздражающего действия. Это соединения хлора (хлористый водород, хлорпикрин, фосген), серы (серная кислота, сернистый газ, сероводород), азота (оксиды азота, гидразин, азотная кислота), фтора (плавиковая кислота и ее соли), хрома (хромовый ангидрид), бихроматы натрия, и калия), растворимые соединения бериллия (хлорид бериллия, сульфат бериллия), карбонильные соединения металлов (карбонил лития, карбонил никеля) [1, 3, 5].

При аварийных ситуациях и нарушении правил техники безопасности во время работы с этими соединениями развиваются острый назофаринголаринготрахеит, острый токсический бронхит, острый токсический бронхиолит,

токсический отек легких, токсические пневмонии. Токсический отек легких относится к капилляротоксическому типу, когда происходит первичное повреждение и распад альвеоцитов, всасывание продуктов их распада, изменение проницаемости стенки легочных капилляров и развитие легочного дистресс-синдрома. Выделяют три клинические формы токсического отека легких: развитую, abortивную и «немой» отек [1, 5].

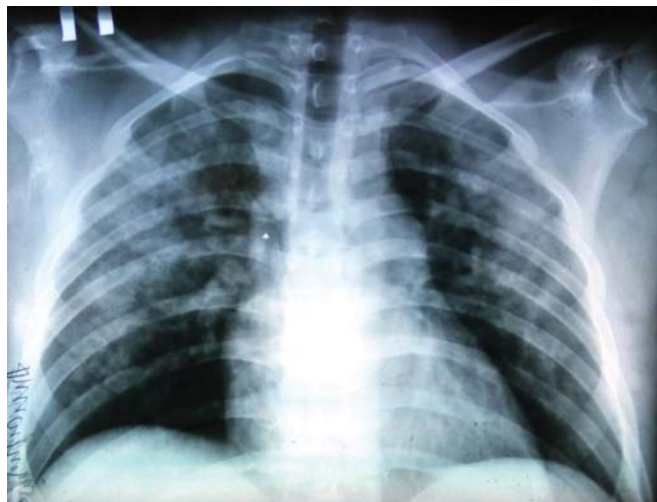
Приведем случай токсического «немого» отека легких, когда клинические проявления скудные и минимальные, а на рентгеновских снимках видна характерная картина отека легких.

Клиническое наблюдение 1

09.06.2007 в 23 часа 30 минут монтажник ремонтно-аварийной бригады на ЗАО «РНПК» А. 23 лет при устранении аварийной ситуации, работая без средств индивидуальной защиты, подвергся при аварийном выбросе воздействию смеси углеводородов. Впоследствии была получена информация о том, что в смеси находились вещества раздражающего действия — сероводород и сернистый газ. Появились жалобы на кашель и першение в горле, чувство нехватки воздуха. Сотрудниками медсанчасти предприятия и бригадой скорой помощи пострадавшему введено 20 мл 40 % глюкозы с 6 мл 5 % аскорбиновой кислоты и 400 мл физиологического раствора. Пациент свободно передвигался, с момента отравления режим полного покоя не соблюдал.

Больной был доставлен в областную клиническую больницу в 3 часа 5 минут 10.06.2007 с теми же жалобами и осмотрен дежурным врачом. Жалобы были прежними. Отмечался цианоз губ. В легких больного выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание, небольшое количество рассеянных сухих хрипов. Число дыхательных движений 18–20 в минуту. Тоны сердца были несколько ослаблены, ритм правильным, число сердечных сокращений 92 в минуту. Артериальное давление 80/30 мм рт. ст. В анализах крови: лейкоциты — $16,4 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 146 г/л. На ЭКГ: синусовый ритм, горизонтальное положение ЭОС, умеренные метаболические изменения миокарда. Состояние расценено как относительно удовлетворительное, режим покоя не соблюдался. По дежурству проведена инфузионная терапия в объеме 1200 мл с введением 90 мг преднизолона, 10 мл 7,5 % раствора КСI.

При осмотре в 8 часов в отделении профпатологии положительной динамики не отмечено. Клиническая картина была прежняя. На рентгенограмме легких: с обеих сторон прозрачность всех легочных полей неоднородно снижена за счет очаговоподобных теней, сливающихся между собой, корни бесструктурны, расширены, диафрагма и



синусы очерчены, срединная тень в норме. Заключение: рентгенологическую картину можно расценивать как отек легких (рисунок). У больного А. в отделении: лейкоцитоз — $24,6 \times 10^9/\text{л}$, ЭКГ без динамики. Пациенту установлен диагноз: острое ингаляционное отравление смесью газов (сероводород, сернистый газ, смесь углеводородов), средней степени тяжести, острый токсический отек легких, ДН II ст.

Больной наблюдался в течение 6 дней. Первые 3 дня для пациента был установлен постельный режим. Проводилось лечение: эуфиллин 2,4 % 10 мл внутривенно струйно, преднизолон 120 мг внутривенно струйно, фуросемид 80 мг внутримышечно, панангин 20 мл, гентамицин 160 мг в день внутримышечно, хлористый кальций 10 % 10 мл внутривенно, ингаляции увлажненного кислорода.

Больной выписан без жалоб 15.06.2007 с нормальной аускультативной картиной, без признаков отека легких при контрольном рентгенологическом исследовании.

Невнимательность рабочего и несоблюдение им техники безопасности привели к острой интоксикации веществами раздражающего действия, а незнание тактики ведения подобных больных — к развитию токсического «немого» отека легких. Рациональная терапия и правильная тактика ведения больного в отделении помогла избежать завершенной формы токсического отека легких у пострадавшего.

Жара лета 2010 года стала главной причиной необычной вспышки сильнейших лесных пожаров в Рязанской области. Для людей, участвующих в ликвидации пожара и его последствий, большую опасность представляет отравление продуктами горения, и в первую очередь — монооксидом углерода (СО). Концентрация его в очаге пожара может в несколько раз превышать ПДК, которая составляет 20 мг/м³. Поскольку угарный газ совершенно не имеет запаха, отравление может произойти очень незаметно, что препятствует своевременной постановке диагноза и быстрому началу терапии.



По токсическому действию СО относится к группе ядов крови, вызывающих образование патологического деривата гемоглобина — карбоксигемоглобина (НЬСО), что приводит к развитию гемической гипоксии с поражением нервной системы [1, 3, 4].

Клиническое наблюдение 2

В профпатологическое отделение ГУЗ РОКБ 05.08.2010 из очага пожара в Клепиковском районе поступил пациент К. 43 лет. При поступлении предъявлял жалобы на слабость, головные боли сжимающего характера («обручем»), головокружение, тошноту, учащенное сердцебиение, кратковременные приступы потери сознания. Больной был оглушен, дезориентирован. Из анамнеза заболевания известно, что в течение 10 дней работал на тушении пожара бульдозеристом. В день поступления появились вышеописанные жалобы. При обследовании выявлено содержание НЬСО — 36,7%. Пациент осмотрен неврологом, выявлены токсическая энцефалопатия, астено-невротический синдром. Таким образом, учитывая анамнез, жалобы, характер расстройства сознания и поражения нервной системы и превышение допустимых значений концентрации в крови НЬСО и СО, больному был установлен диагноз «острое отравление монооксидом углерода средней тяжести».

Проведено лечение: сеансы гипербарической оксигенации, цитохром С, витамины групп В, С, мексидол, пирацетам, рибоксин — со значительным положительным эффектом. Выписан без жалоб в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, можно сделать вывод, что ранняя диагностика и своевременное лечение — это залог быстрого восстановления всех функций организма и предупреждения возможных последствий даже в случаях отравления в средней и тяжелой форме.

Литература

1. Профессиональная патология. Национальное руководство / под. ред. Н.Ф. Измерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 777 с.
2. Олещенко А.М., Захаренков В.В., Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Оценка риска

нарушения здоровья работников промышленных предприятий // Медицина труда и промышленная экология. — 2016. — № 5. — С. 36–39.

3. Профессиональные болезни: руководство для врачей / В.В. Косарев, С.А. Бабанов. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. — 422 с.
4. Полозова Е.В., Шилов В.В., Богачева А.С., Давыдова Е.В. Динамика изменений газового состава и кислотно-основного состояния крови у больных с острыми отравлениями угарным газом // Медицина труда и промышленная экология. — 2015. — № 11. — С. 13–16.
5. Токсические поражения органов дыхания: учебное пособие / О.М. Урясьев, Е.Г. Чунтыжева, Ю.А. Панфилов. — М.: Издательство «Спутник+», 2015. — 99 с.
6. ГОСТ Р 51897-2011/Руководство ИСО 73:2009 Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Термины и определения.
7. Федеральный закон от 24.07.1998 № 125-ФЗ (с изм. и доп.) «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний».

Сведения об авторах

Урясьев Олег Михайлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: uryasev08@yandex.ru; +7 920 953 6981.

Луныков Вадим Анатольевич — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: lunyakov62@mail.ru; +7 910 622 6880.

Панфилов Юрий Андреевич — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; E-mail: panfilov.rzgmu@gmail.com; +7 920 638 0036.

Самохина Вера Ивановна — асс. кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; +7 915 607 3468.



<http://logospress.ru/zvrach>

ISSN: 2077-8392