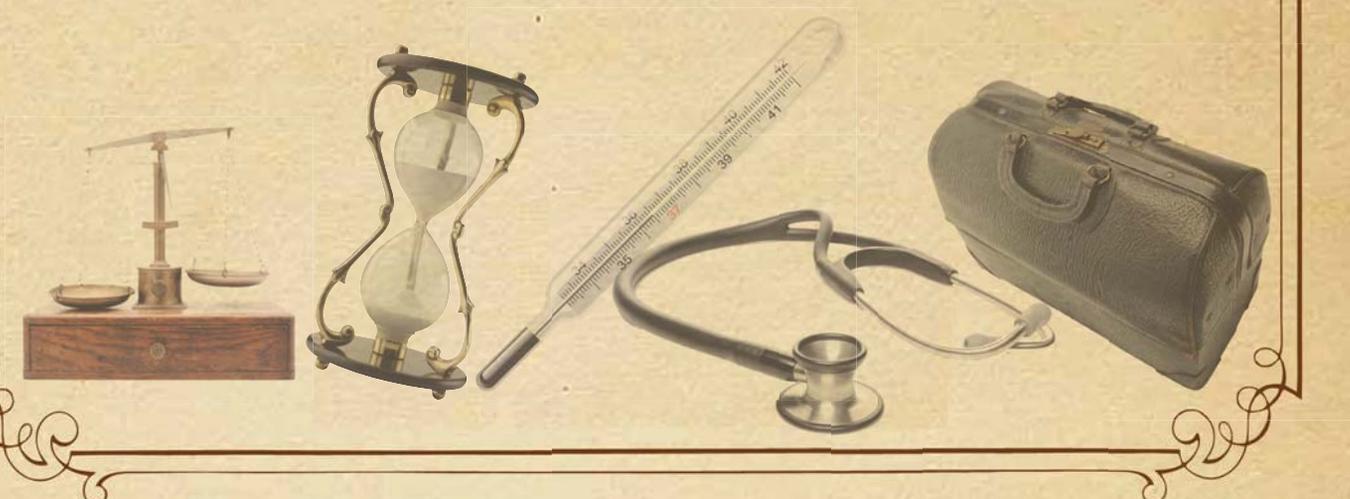


# Земский Врач

Журнал для врача

АЛЬМАНАХ / 2020





**ОБЗОР**

Эндотелиальная дисфункция как важное звено патогенеза хронических болезней / *Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis*.....5  
 О.М. Урясьев, И.Н. Никитина, Т.А. Павлюченкова / O.M. Uryasev, I.N. Nikitina, T.A. Pavluchenkova

ХОБЛ и внелегочная патология / *Chronic obstructive pulmonary disease and extra pulmonary pathology* ..... 9  
 О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов, В.А. Луныков, Я.Н. Гринькова / O.M. Uryasyev, Y.A. Panfilov, V.A. Lunyakov, Y.N. Grinkova

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Оценка митохондриальной дисфункции при обострении хобл с помощью катионного красителя jс-1 методом проточной цитофлуориметрии / *Evaluation of mitochondrial dysfunction during exacerbation of copd using cationic dye jс-1 by flow cytometry* ..... 13  
 Э.С. Бельских, О.М. Урясьев, В.И. Звягина, О.Н. Журина, В.Г. Демихов / E.S. Belskikh, O.M. Uryasev, V.I. Zvyagina, O.N. Zhurina, V.D. Demikhov

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Антибиотикотерапия при обострении хронической обструктивной болезни легких / *Antibiotic therapy for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease* ..... 19  
 С.А. Куликов, А.О. Филатова, А.В. Дорофеев / S. A. Kulikov, A.O. Filatova, A.V. Dorofeev

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Дифференциальная диагностика пароксизмальных и непароксизмальных тахикардий / *Differential diagnostics of paroxysmal and non-paroxysmal tachyarrhythmias* ..... 22  
 Н.М. Артемова, Н.П. Павлова, Е.А. Максимцева, О.М. Урясьев / N.M. Artemova, N.P. Petrova, E.A. Maksimtseva, O.M. Uryasiev

Удлинение и укорочение интервала qt-предикторы внезапной сердечной смерти / *Qt prolongation and shortening — predictors of sudden cardiac death* .....27  
 О.М. Урясьев, Л.А. Жукова, С.И. Глотов, Е.А. Алексеева, Е.А. Максимцева / O.M. Uryasev, L.A. Zhukova, S.I. Glotov, E.A. Alexeeva, E.A. Maksimtseva

**РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Реабилитация в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава / *Application of the non-medicinal treatment methods in the early postoperative period after total hip arthroplasty* .....33  
 И.А. Исаева, А.П. Мальчук / I.A. Isaeva, A.P. Malchuk

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Репродуктивное здоровье женщин красноярского края. Состояние и перспективы / *Reproductive health of women of krasnoyarsk region. Condition and perpectives* .....37  
 Т.Г. Захарова, Л.Г. Попова, С.А. Ветушенко / T.G. Zakharova, L.G. Popova S.A. Vetushenko

Медико-организационные мероприятия по улучшению здоровья новорожденных у женщин с туберкулезом / *Medical and organizational measures to improve the health of newborn infants born to women with tuberculosis* .....45  
 Т.Г. Захарова, С.А. Ветушенко, Л.Г. Попова, М.Н. Старцева / T.G. Zakharova, S.A. Vetushenko, L.G. Popova, M.N. Startseva

## 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

**Урясов 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

**Елисева 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](mailto: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.  
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.

# Эндотелиальная дисфункция как важное звено патогенеза хронических болезней

О.М. Уряшев<sup>1</sup>, И.Н. Никитина<sup>1</sup>, Т.А. Павлюченкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань, Россия

<sup>2</sup>ГБУ РО «ОКБ», г. Рязань, Россия

Сосудистый эндотелий — уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ. Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. В обзоре приведены данные о функциях и дисфункции сосудистого эндотелия. Рассмотрены формы эндотелиальной дисфункции. Представлена современная концепция эндотелиальной дисфункции как центрального звена патогенеза многих хронических болезней. Эндотелиальная дисфункция предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому перспективным представляется исследование состояния эндотелия на ранних стадиях развития заболеваний, что имеет большое диагностическое и прогностическое значение.

**Ключевые слова:** эндотелий сосудов, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, оксидативный стресс.

## Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis

O.M. Uryasev<sup>1</sup>, I.N. Nikitina<sup>1</sup>, T.A. Pavluchenkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

<sup>2</sup>GBU RO "OKB", Ryazan, Russia

Endothelium is the unique «endocrine tree» lining absolutely all cardiovascular system organs of the body. Endothelial cells form a barrier between the blood and tissues, perform a number of important regulatory functions, synthesizing and releasing a wide range of biologically active substances. The strategic location of the endothelium allows it to be sensitive to haemodynamic changes as well as to the signals carried by the blood and signals of underlying tissues. The review provides data on the functions of vascular endothelium and its dysfunction. Types of endothelial dysfunction are described. Modern concept of endothelial dysfunction as the key link of pathogenesis of many chronic diseases is presented. Endothelial dysfunction precedes the development of clinical manifestations of diseases, so the study of the endothelium condition at early stages of the diseases is promising and could be of great diagnostic and prognostic value.

**Keywords:** vascular endothelium, endothelial dysfunction, nitric oxide, oxidative stress.

**П**роблема эндотелиальной дисфункции привлекает в настоящее время многих исследователей, поскольку является одним из предикторов морфологических изменений в сосудистой стенке при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, хронической болезни

почек и др. [9]. Эндотелиальная дисфункция при этом, как правило, носит системный характер и обнаруживается не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле [8]. Сосудистый эндотелий, по классическому определению, представляет собой однослойный пласт плоских клеток



мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей [12]. По современным представлениям эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана, а активный эндокринный орган, самый большой в теле человека. Большая площадь сосудов, их проникновение во все органы и ткани создают предпосылки для распространения влияния эндотелия на все органы, ткани и клетки [7]. Важнейшие функции эндотелия — поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. Кроме того, в эндотелии обнаружена собственная ренин-ангиотензиновая система. Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса [8, 11]. Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путём синтеза и выделения большого количества различных биологически активных веществ [3, 15]. Основная задача эндотелия состоит в сбалансированном выделении биологически активных веществ, определяющих целостную работу системы кровообращения. Существует два варианта секреции эндотелием биологически активных веществ — базальная, или постоянная, и стимулированная секреция, то есть выделение биологически активных веществ при стимуляции или повреждении эндотелия [3]. К основным факторам, стимулирующим секреторную активность эндотелия, относятся: изменение скорости кровотока, циркулирующие и/или «внутристеночные» нейроромоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин) и гипоксия [10]. К факторам риска повреждения эндотелия относятся: гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов-1 $\beta$  и -8, фактора некроза опухоли альфа) [4]. По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) вещества эндотелиального происхождения можно разделить на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (оксид азота, простагландин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа — ICAM-1, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа — VCAM-1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой активатор плазминогена — t-РА), либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С). В физиологическом состоянии эндотелий обладает способностью поддерживать баланс между выполняемыми им разнонаправленными функциями: синтезом про- и противовоспалительных факторов, вазодилатирующих и вазоконстриктивных веществ, про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, факторов пролиферации и ингибиторов роста [8].

Таким образом, эндотелиальная функция — это баланс противоположно действующих начал: релаксирующих и констриктивных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [10].

К изменению физиологического баланса в организме могут привести такие причины, как нарушение кровотока, гипоксия, повышение системного и внутривисцерального давления, гипергомоцистеинемия, усиление процессов перекисного окисления липидов [1]. Эндотелий сосудов чрезвычайно раним, но, с другой стороны, исследователи отмечают его огромные компенсаторные возможности при нарушении физиологических условий [5]. Эндотелиальная дисфункция впервые была описана в 1990 г. на сосудах предплечья человека при гипертонической болезни и определялась как нарушенная вазодилатация при действии специфических стимулов, таких как ацетилхолин или брадикинин. Механизмы, участвующие в уменьшении вазодилатационных ответов при эндотелиальной дисфункции, включают снижение синтеза оксида азота, оксидативный стресс, а также уменьшение продукции гиперполяризующего фактора [20].

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, которые синтезирует эндотелий — с другой. Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия [4]. Способствовать формированию эндотелиальной дисфункции могут гемодинамические причины, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидемия, гиперцитокинемия, гипергомоцистеинемия, экзогенные и эндогенные интоксикации [8]. Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов. Однако функциональные изменения эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим



изменениям в сосудистой стенке [3, 8, 10]. Выделяют четыре формы эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [12].

Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма. Одни типы рецепторов опосредуют сосудосуживающие реакции, другие — сосудорасширяющие [13].

Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки. Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов происходит при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, опухолевых заболеваниях [12–14].

Адгезивная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия — постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На люминальной поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии Р- и Е-селективов осуществляются задержка и неполная остановка лейкоцитов, а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию [19].

Ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции связана с нарушением неангиогенеза — процесса, в котором выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. [12].

Современное представление об эндотелиальной дисфункции, по мнению отечественных учёных, можно отразить в виде трёх взаимодополняющих процессов: смещение равновесия регуляторов-антагонистов, нарушение реципрокных взаимодействий в системах с обратной связью, образование метаболических и регуляторных «порочных кругов», изменяющих функциональное состояние эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению функций тканей и органов [6, 13, 18]. Эндотелиальная дисфункция как ти-

повой патологический процесс является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений [2, 6]. При длительном воздействии повреждающих факторов на эндотелий (таких, как гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии [1]. Чем дольше сохраняется патологический ответ на раздражающие стимулы, тем быстрее происходят хронизация процесса и стабилизация необратимых явлений. Таким образом, хроническая активация эндотелия может приводить к формированию «порочного круга» и эндотелиальной дисфункции [13]. Маркерами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурию и др. [8].

К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний [13].

Основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играют оксидативный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов, а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию оксида азота (NO) [23].

Оксидативный (окислительный) стресс — один из наиболее широко изученных механизмов эндотелиальной дисфункции [23]. Окислительный стресс определяется как нарушение баланса между избыточным образованием свободных радикалов и недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты [22]. Оксидативный стресс является важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования различных заболеваний. Доказано участие свободных радикалов в инактивации оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции [17].

Таким образом, сосудистый эндотелий представляет собой активную динамическую структуру, контролирующую множество важных функций организма. Основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играют оксидативный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов, которые подавляют образование оксида азота. Эндотелиальная дисфункция предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому оценка функций эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Дальнейшее изучение роли эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний необходимо для разработки новых терапевтических подходов.

## Литература

1. Бобкова И.Н., Чеботарёва И.В., Рамеев В.В. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности её коррекции // Терап. архив. — 2005. — Т. 77, № 6. — С. 92–96.
2. Болевич С.Б., Войнов В.А. Молекулярные механизмы в патологии человека. — М.: МИА, 2012. — 208 с.
3. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consil. med. Ukraina*. — 2010. — №11. — С. 38–39.
4. Группа компаний «БиоХимМак». Маркёры дисфункции эндотелия / В кн.: Каталог Группы компаний «БиоХимМак». — М., 2005. — С. 49–50.
5. Коных Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия // *Ж. ГрГМУ*. — 2010. — №2 (30). — С. 149–151.
6. Курапова М.В., Низямова А.Р., Ромашева Е.П., Давыдкин И.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек // *Известия Самар. науч. центра РАН*. — 2013. — Т. 15, №3–6. — С. 1823–1826.
7. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц. и др. Эндотелий. Функция и дисфункция. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.
8. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркёров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита // *Вопр. соврем. педиатр.* — 2006. — Т. 5, №3. — С. 22–30.
9. Маргиева Т.В., Смирнов И.Е., Тимофеева А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей // *Рос. педиатр. ж.* — 2009. — №2. — С. 34–38.
10. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения // *Рос. кардиол. ж.* — 2005. — №4 (54). — С. 94–98.
11. Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А., Гребёнкина И.А. Ранние маркёры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста // *Казанский мед. ж.* — 2009. — Т. 90, №1. — С. 32–37.
12. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // *Нефрология*. — 2007. — Т. 11, №4. — С. 28–46.
13. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции // *Омск. науч. вестн.* — 2005. — №13 (1). — С. 20–22.
14. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — 438 с.
15. Урясьев О.М., Дубинина И.И., Берстнева С.В., Никифоров А.А. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и гипотиреоз. // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014. №3. С. 143–147.
16. Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек // *Нефрол. и диализ*. — 2004. — Т. 6, №2. — С. 138–139.
17. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // *Нефрология*. — 2009. — Т. 13, №3. — С. 42–48.
18. Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. — М.: Бином, 2013. — 208 с.
19. Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями 665 *Казанский медицинский журнал*, 2015 г., том 96, №4 почек // *Нефрология*. — 2005. — Т. 9, №2. — С. 16–22.
20. Шишкин А.Н., Линдина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // *Артериал. гипертенз.* — 2008. — Т. 14, №4. — С. 315–319.
21. Annuk M., Zilmer M., Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 2747–2750.
22. Guzik T.J., Harrison D.G. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies // *Drug Discovery Today*. — 2006. — Vol. 11–12. — P. 524–526.
23. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Circulation J.* — 2009. — Vol. 3. — P. 411–415.

## Сведения об авторах

Урясьев Олег Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (uryasev08@yandex.ru).

Никитина Ирина Николаевна, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (irina\_nikitina1984@mail.ru).

Павлюченкова Татьяна Александровна, врач эндокринологического отделения, ГБУ РО Областная клиническая больница, 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, 3-а

# ХОБЛ и внелегочная патология

О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов, В.А. Луняков, Я.Н. Гринькова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань, Россия

В статье представлены современные данные по системным проявлениям хронической обструктивной болезни легких и возможности оценки состояния данной группы пациентов. Приведены особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики и оценки прогноза пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии внелегочной патологии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, внелегочная патология, полифункциональное мониторингирование.

## Chronic obstructive pulmonary disease and extra pulmonary pathology

O.M. Uryasyev, Y.A. Panfilov, V.A. Lunyakov, Y.N. Grinkova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

The article discusses problems of systemic manifestation of chronic obstructive pulmonary disease and possibilities in it's diagnosis. The pathogenesis, clinic, diagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease and associated extra pulmonary diseases are reviewed.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, extra pulmonary pathology, polyfunctional monitoring.

### Введение

Сопутствующие заболевания, в особенности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) все чаще рассматриваются в контексте внелегочных проявлений ХОБЛ и имеют намного больше общих механизмов, чем просто наличие факторов риска, таких как курение сигарет.

Коморбидный фон пациентов с ХОБЛ отягощен отнюдь не меньше, чем у «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОБЛ в свою очередь по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний [3].

В последние годы были выявлены сложные механизмы взаимодействия сопутствующих патологий при ХОБЛ. Они не ограничиваются структурными, сосудистыми и генетическими факторами, а связаны с хроническим системным воспалением (ХСВ).

ХСВ — это типовой мультисиндромный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах — и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях.

Основная причина распространения воспаления у пациентов с ХОБЛ — недостаточное ограничение очага воспаления, в связи с многолетним триггерным воздействием на бронхи и легкие повреждающих агентов и, в частности, табачного дыма.

**Цель работы:** расширить представления врачей о внелегочной патологии при ХОБЛ.

### ХОБЛ и артериальная гипертензия (АГ)

Наибольшее число дебюта заболеваемости изолированной ХОБЛ выявлено в возрасте 50–59 лет, тогда как дебют заболеваемости ХОБЛ + АГ пришелся на возраст 60–69 лет. Средний возраст начала заболевания ХОБЛ составил  $59,0 \pm 8,3$  лет, ХОБЛ + АГ —  $66,9 \pm 8,0$  лет. Средняя длительность заболевания у пациентов с ХОБЛ была  $6,7 \pm 3,5$  лет, ХОБЛ + АГ —  $6,5 \pm 3,0$  лет [1].

У больных ХОБЛ наблюдается средний, высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (РРССО) с преобладанием последнего. У больных ХОБЛ с АГ встречаются те же категории рисков с преобладанием очень высокого, который присутствует значительно чаще, чем у больных ХОБЛ без АГ [2].

Коморбидное течение ХОБЛ с АГ имеет свои клинические особенности. Сопутствующая патология, являясь одной



из составляющих полиморбидного комплекса, отражает, с одной стороны, патогенетическую связь ХОБЛ и АГ, а с другой — оказывает взаимоотношающее влияние. Поэтому при коморбидном течении ХОБЛ и АГ необходимо не только прогнозировать возможность наличия большого количества сопутствующих заболеваний, но и учитывать РССО и общий прогноз, особенно при III степени АГ.

### **ХОБЛ и атеросклероз**

В последние годы получены новые данные о патофизиологических связях между атеросклерозом и ХОБЛ, в основе которых лежат такие явления, как персистенция системного воспалительного ответа, оксидативный стресс и гипоксемия. Гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции в условиях недостаточной оксигенации, способствует еще большему повышению потребности миокарда в кислороде и дальнейшему ухудшению микроциркуляции.

У больных ХОБЛ, имеющих 5 и более обострений в течение года, риск инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается примерно в 5 раз [10], однако данных о том, какие именно категории больных ХОБЛ имеют наибольший риск развития ИМ и по какой причине, в литературе недостаточно.

### **ХОБЛ и сердечная недостаточность**

Впервые выявленная левожелудочковая сердечная недостаточность после комплексного обследования диагностируется у каждого пятого пациента с ХОБЛ. При этом, каждый третий пациент с сердечной недостаточностью страдает обструктивными нарушениями функции легких [17]. Сопутствующие обструктивные вентиляционные расстройства при острой сердечной недостаточности полностью обратимы в половине случаев через шесть месяцев. Однако начальная гиперинфляция имеет прогностическое значение для диагностики ХОБЛ [5]. Повышенные концентрации мозгового натрийуретического пептида выше 500 пг/мл с большей вероятностью могут быть причиной левожелудочковой сердечной недостаточности. В то время как дифференциальная диагностика легочных заболеваний связана с уровнем мозгового натрийуретического пептида ниже 100 пг/мл. Оценка истории болезни пациента, а также клинических признаков может быть полезна при дифференциальной диагностике. Например, острые обострения ХОБЛ часто приводят к апикальным и вентральным хрипам. Напротив, альвеолярный отек из-за декомпенсации левого отдела сердца приводит к появлению мелких крепитаций, а также хрипов в нижних отделах легких.

### **ХОБЛ и диабет**

При ХОБЛ увеличивается риск развития диабета, о чем свидетельствуют данные исследования здоровья

медсестер — перспективное клиническое исследование, с относительным риском 1,8 (95 % CI 1,1–2,8), и относительным риском 1,21 (95 % CI 1,20–1,23) в других популяционных исследованиях [14]. Увеличение возникновения диабета связано с использованием стероидов, в том числе ингаляционных, что подтверждается данными исследования [15], показывающих риск развития диабета у больных с высокими дозами стероидов. Наличие диабета у больных с ХОБЛ увеличивает риск смерти в три раза (HR 3,02; 95 % CI 1,69–5,40) [11].

### **ХОБЛ и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

Частота развития ГЭРБ выше у больных с ХОБЛ, чем у населения в целом. Интерес к этой коморбидности растет из-за ее постоянной связи с более частыми обострениями ХОБЛ, более высокими затратами [8] и снижением качества жизни пациентов в разных исследованиях [6, 9, 16]. Существует много потенциальных, но не доказанных механизмов развития данной коморбидности. Причиной может быть хроническая микроаспирация, изменение трансдиафрагмального давления, патологические модели глотания и подвижность пищевода [7]. Другой интересный механизм, но не доказанный — изменения в микробиоме легких [12]. Можно сделать вывод, что фармакологическое лечение данной коморбидности может привести к лучшим исходам ХОБЛ.

### **ХОБЛ и истощение**

Кахексия — частый спутник больных ХОБЛ. «Необъяснимое» снижение массы тела встречается у 10–15 % больных с легкими и среднетяжелыми стадиями ХОБЛ и у 50 % больных — с тяжелыми (т.е. при наличии хронической гипоксемии). Основная причина этого — потеря мышечной массы, в то время как уменьшение жировой массы имеет меньшее значение. Считается, что в развитии кахексии недостаточное потребление пищи играет относительно небольшую роль (за исключением эпизодов обострения заболевания). Более важное значение имеет увеличение базального метаболического уровня. Причиной повышенного базального метаболического уровня может быть увеличение потребления кислорода ( $V_{O2}$ ) дыхательными мышцами вследствие возрастания работы дыхания. Однако и другие, «нереспираторные», скелетные мышцы также характеризуются высоким  $V_{O2}$ . Среди причин высокого  $V_{O2}$  обсуждается роль системного воспаления, гипоксии, некоторых лекарственных препаратов, которые часто принимают больные ХОБЛ ( $\beta_2$ -агонисты).

Снижение индекса массы тела (ИМТ) является независимым фактором риска смерти больных ХОБЛ, т. к. прямо пропорционально падению тощей (т. е. свободной от жира)



массы тела уменьшаются сила и выносливость скелетных мышц, а также сократимость диафрагмы. В связи с этим для больных ХОБЛ разработан индекс BODE, который для определения прогноза у данной категории пациентов, кроме таких показателей, как объем форсированного выдоха за первую секунду, тест 6-минутной ходьбы, балл шкалы одышки mMRC, учитывает ИМТ. Таким образом, остается открытым вопрос: до какого значения ИМТ под влиянием проводимой терапии целесообразно снижать вес больным ХОБЛ, имеющим ожирение? Ведь эти пациенты более чем в 70 % случаев длительно принимают сахароснижающие препараты, способствующие потере веса. До какого показателя безопасно снижать массу у больных, ИМТ которых находится в пределах нормальных значений? Ответить на эти вопросы смогут клинические исследования, результатом которых должны стать создание и внедрение комплексного алгоритма контроля над изменением веса коморбидных пациентов с ХОБЛ на фоне проводимой терапии.

### ХОБЛ и остеопороз

Частота встречаемости остеопороза при ХОБЛ, согласно официальным данным Российского респираторного общества, составляет 28–34 %.

Патофизиологические аспекты костного ремоделирования и формирования остеопенического синдрома при ХОБЛ связаны с рядом цитокинов «раннего ответа» (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и адипокинов, синтезируемых жировой тканью (лептин, адипонектин). Доказано, что ИЛ-6 играет центральную роль в патогенезе остеопороза с повышенной резорбцией костной ткани [13]. Цитокины, подобные ИЛ-6, играют важную роль в гомеостазе костной ткани, стимулируя развитие остеокластов. Избыточный синтез остеокластов на фоне системного воспаления и повышенных титров ИЛ-6 приводит к недостаточной для заполнения костных полостей пролиферации остеобластов. Доказано, что ИЛ-1, ИЛ-11 и макрофагальный колониестимулирующий фактор являются более сильными триггерами костной резорбции, чем паратиреоидный гормон.

Говоря о цитокинах, не стоит забывать о дефиците массы тела, миопатиях, ограничении физической активности (гипомобильности и гиподинамии), а также курении — все эти факторы вносят дополнительный вклад в развитие «пульмогенной» остеопении.

Для своевременного предупреждения переломов у всех пациентов с ХОБЛ и БА необходимо проводить оценку факторов риска остеопороза и падений, выполнять расчет 10-летней вероятности переломов по методу FRAX с целью принятия решения о начале терапии и рекомендовать больным проведение денситометрии, при доступности данной методики [4].

### Возможности оценки статуса пациента с ХОБЛ и внелегочной патологией

При наличии внелегочной патологии для оценки состояния пациента необходимо использовать комплексные инструменты:

— Анкетирование (mMRC, CAT, одышка по шкале Борга, Saqol). В настоящее время выраженность симптомов ХОБЛ имеет большую прогностическую значимость. Известно, что прогностическое значение имеет также выраженность одышки по модифицированной шкале (modified Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC), а количество баллов по вопроснику оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT) позволяет не только определить степень влияния ХОБЛ на качество жизни, но и связана с дальнейшим прогнозом.

— Инструментальное исследование (полифункциональное мониторирование, спирометрия, мониторирование ЭКГ по Холтеру, СМАД, пульсоксиметрия, исследование силы дыхательных мышц, динамометрия).

— Функциональные тесты (тест 6-минутной ходьбы, Glitter ADL-тест, динамическая динамометрия). Среди применяемых методик для оценки функционального статуса больных ХОБЛ наиболее изученным является 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). При этом известно, что выраженность десатурации при выполнении 6-МШТ влияет на смертность, потерю легочной функции и риск обострений ХОБЛ.

Также известно, что пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ позволяет прогнозировать летальность у больных легочными заболеваниями, в т.ч. ХОБЛ.

Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6MWD), измеряют в метрах и сравнивают с должным показателем, который вычисляют по нижеприведённым формулам, которые учитывают возраст в годах, массу тела в килограммах, рост в сантиметрах, ИМТ.

Значение 6-МШТ для мужчин =  $7,57 \times \text{рост} - 5,02 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{масса} - 309$ ; или  $6\text{-МШТ} = 1140 - 5,61 \times \text{ИМТ} - 6,94 \times \text{возраст}$ .

Значение 6-МШТ для женщин =  $2,11 \times \text{рост} - 2,29 \times \text{масса} - 5,78 \times \text{возраст} + 667$  или  $= 1017 - 6,24 \times \text{ИМТ} - 5,83 \times \text{возраст}$ .

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) результаты пробы с 6-минутной ходьбой коррелируют с ФК сердечной недостаточности и параметрами потребления кислорода.

— Производные методы оценки (индекс BODE, DOSE, комбинированное мониторирование).

### Заключение

По мере увеличения продолжительности жизни проблема системных проявлений ХОБЛ и коморбидности будет только расти. В условиях наличия нескольких заболеваний

у пациентов затрудняется диагностика и дифференциальная диагностика основного заболевания, что требует комплексного подхода с использованием разнообразных подходов: анкетирование, лабораторные, инструментальные и полифункциональные методы исследования.

## Литература

1. Игнатова Г.Л., Пустовалова И.А. Оценка качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне артериальной гипертензии // Вестник Челябинской областной клинической больницы. — 2014. — Т. 3. — № 26. — С. 48-50.

2. Смирнова Л.Е., Смирнова Е.Н., Шехаб Л.Х. Клинические особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии // Верхневолжский медицинский журнал. — 2018. — Т. 17. — С. 7-10.

3. Урясьев О.М., Варварин В.М. К вопросу о патогенезе нарушений сердечного ритма при обструктивных заболеваниях лёгких // Наука молодых — Eruditio juvenum. — 2008.

4. Урясьев О.М., Шаханов А.В. Остеопороз При Бронхообструктивных Заболеваниях // Наука молодых — Eruditio juvenum. — 2013. — № 3. — С. 60-67.

5. Brenner S [et al.]. Airway obstruction in systolic heart failure-COPD or congestion? // International journal of cardiology. — 2013. — Vol. 168. — № 3. — P. 1910-6.

6. Kim J. [et al.]. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. // BMC pulmonary medicine. — 2013. — Vol. 13. — P. 51.

7. Secombe J. [et al.]. Esophageal motor disease and reflux patterns in patients with advanced pulmonary disease undergoing lung transplant evaluation. // Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. — 2013. — Vol. 25. — № 8. — P. 657-63.

8. Ajmera M. [et al.]. Explaining the increased health care expenditures associated with gastroesophageal reflux disease among elderly Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-decomposition analysis. // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. — 2014. — Vol. 9. — P. 339-48.

9. Martinez C.H. [et al.]. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort. // Respiratory research. — 2014. — Vol. 15. — P. 62.

10. Donaldson G.C. [et al.]. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. // Chest. — 2010. — Vol. 137. — № 5. — P. 1091-7.

11. Gudmundsson G. [et al.]. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. — 2012. — Vol. 7. — P. 571-6.

12. Martinez F.J., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. Significance of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. // Annals of the American Thoracic Society. — 2013. — Vol. 10 Suppl. — P. S170-9.

13. Coin A. [et al.]. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index. // The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male. — 2010. — Vol. 13. — № 2. — P. 142-7.

14. Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. // European heart journal. — 2011. — Vol. 32. — № 19. — P. 2365-75.

15. Suissa S., Kezough A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. // The American journal of medicine. — 2010. — Vol. 123. — № 11. — P. 1001-6.

16. Hurst J.R. [et al.]. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. // The New England journal of medicine. — 2010. — Vol. 363. — № 12. — P. 1128-38.

17. Macchia A. [et al.]. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. // The European respiratory journal. — 2012. — Vol. 39. — № 1. — P. 51-8.

## Сведения об авторах

Урясьев Олег Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (uryasev08@yandex.ru)

Панфилов Юрий Андреевич, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (panfilov.rzgmu@gmail.com)

Луныков Вадим Анатольевич, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (lunyakov62@mail.ru)

Гринькова Яна Николаевна, ординатор кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (yana.grinkova2014@yandex.ru).

# Оценка митохондриальной дисфункции при обострении ХОБЛ с помощью катионного красителя JC-1 методом проточной цитофлуориметрии

Э.С. Бельских, О.М. Урясьев, В.И. Звягина, О.Н. Журина, В.Г. Демихов

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань, Россия

Работа посвящена изучению мембранного потенциала митохондрий мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных с хронической обструктивной болезнью легких. 22 исследуемых в возрасте от 40 до 75 лет были разделены на несколько групп. Первая группа служила контролем и включала 5 некурящих добровольцев без сопутствующих хронических заболеваний органов дыхания. В соответствии со спирометрической классификацией GOLD были выделены группы пациентов с ХОБЛ 2 (n = 10) и ХОБЛ 3 (n = 7). Относительно курения исследуемые пациенты были разделены на группы курильщиков (группа 4, n = 8) и экс-курильщиков (группа 5, n = 9). Для определения мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов и моноцитов методом проточной цитофлуориметрии использовали катионный краситель JC-1 и антитела к CD45, конъюгированные с флуорохромом. Было установлено, что больные с тяжелой бронхобструкцией по классификации GOLD характеризуются значительным снижением мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов периферической крови. Отказ от курения способен снизить выраженность митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных с ХОБЛ.

**Ключевые слова:** митохондриальная дисфункция, ХОБЛ, проточная цитометрия, JC-1, курение, лимфоциты.

## Evaluation of mitochondrial dysfunction during exacerbation of copd using cationic dye JC-1 by flow cytometry

E.S. Belskikh, O.M. Uryasev, V.I. Zvyagina, O.N. Zhurina, V.D. Demikhov

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, ul. Vysokovoltная 9, 390026, Russia

The investigation is devoted to the study of membrane potential of mitochondria of mononuclear leukocytes of peripheral blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 22 subjects aged between 40 and 75 years were divided into several groups. The first group served as a control and included 5 non-smoking volunteers without concomitant chronic respiratory diseases. In accordance with the spirometric classification of GOLD, groups of patients with COPD 2 (n = 10) and COPD 3 (n = 7) were isolated. Regarding smoking, the patients studied were divided into groups of smokers (group 4, n = 8) and ex-smokers (group 5, n = 9). To determine the membrane potential of mitochondria of lymphocytes and monocytes, cationic dye JC-1 and antibodies to CD45 conjugated with fluorochrome were used by flow cytofluorimetry. It was found that patients with severe bronchial obstruction according to the GOLD classification are characterized by a significant decrease in the membrane potential of mitochondria of peripheral blood lymphocytes. Smoke cessation can reduce the severity of mitochondrial dysfunction of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with COPD.

**Keywords:** mitochondrial dysfunction, COPD, flow cytometry, JC-1, smoke cessation, lymphocytes.



## Введение

В патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в настоящее время выделяют несколько механизмов. Среди них, например, — усиленный воспалительный ответ на действие токсичных частиц, поступающих с табачным дымом, связан с увеличением количества нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов в альвеолах и дыхательных путях различного калибра [7, 9, 10]. Наряду с этим, большое значение придается дисбалансу между повышенной активностью матриксных металлопротеиназ и снижением уровня ингибиторов протеиназ. Данный механизм, как генетически обусловленный (дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина), так и опосредованный развитием воспалительной реакции, способствует развитию эмфиземы за счет активного разрушения эластических волокон стенок альвеол [7, 9, 12]. Отдельно выделяется роль окислительного стресса, приводящего к дисфункции клеток или их смерти, что сопровождается повреждением легочного экстрацеллюлярного матрикса [6, 7, 9, 10]. Окислительный стресс развивается в результате неэффективности эндогенной антиоксидантной защитной системы в условиях избытка оксидантов: экзогенных — поступающих ингаляционно, и эндогенных, образующихся в воспалительных клетках и эпителиоцитах [11, 12]. Результаты исследований процессов клеточного старения и апоптоза легли в основу представлений четвертого механизма — нарушения соотношения между проапоптотическими процессами и элиминацией апоптотических клеток в легких [13, 14, 17]. Учитывая, что выраженность патологических изменений при ХОБЛ в значительной мере варьируется от пациента к пациенту, повышенный уровень апоптоза клеток дыхательных путей способен объяснить прогрессирование ХОБЛ у ряда больных даже после прекращения курения, одного из важнейших аспектов в ведении больных с ХОБЛ [5, 9, 13, 15].

В настоящее время, наряду с вышеназванными патогенетическими механизмами, активно изучается роль митохондриальной дисфункции в развитии ХОБЛ, которая связана как с избыточной генерацией активных форм кислорода с развитием окислительного стресса, так и с повышенным уровнем апоптоза [1–3, 7, 9]. Выявлено патологическое изменение структуры митохондрий в эпителиальных клетках бронхов, в том числе истощение крист, повышенное разветвление, удлинение и набухание митохондрий у курильщиков-больных с ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести [9]. Установлено, что длительное воздействие сигаретного дыма изменяет уровень маркеров митохондриального биогенеза, окислительного фосфорилирования, повышает показатели окислительного стресса провоспалительных медиаторов [9, 13]. Исследование клеток гладкой мускулатуры стенки дыхательных путей от пациентов с ХОБЛ продемонстрировало снижение потенциала митохондриальной мембраны, содержания АТФ и повышенный

уровень генерации активных форм кислорода [13, 16]. Работы с моделями окислительного стресса, вызванного хроническим воздействием озона на мышей, позволили выявить способность митохондриального антиоксиданта MitoQ восстанавливать функцию митохондрий в легочной ткани, что было связано с предотвращением развития гиперчувствительности дыхательных путей и уменьшало количество воспалительных клеток и медиаторов [17]. Эти результаты демонстрируют, что митохондриальная дисфункция может играть ключевую роль в патогенезе ХОБЛ и потенциально обеспечить новую терапевтическую цель для поддержания и профилактики ХОБЛ [3, 7, 16, 17].

Для пациентов с ХОБЛ характерно поражение не только легких, но и системные проявления. Обнаружено, что митохондриальная дисфункция под длительным воздействием сигаретного дыма также способна развиваться вне легких — в скелетной мускулатуре, сосудистой стенке, клетках крови [1, 4, 5, 8, 12]. С учетом этого, выделение и исследование митохондриальной функции клеток крови, таких как лимфоциты и моноциты, непосредственно от больных более доступно, чем проведение биопсии для получения гладкомышечных клеток стенки бронха, и позволяет получить эти клетки в достаточном количестве для изучения, что не требует их дополнительного культивирования.

Функционирование комплексов дыхательной цепи связано с формированием трансмембранной разности электрохимических потенциалов на внутренней мембране митохондрий. Снижение митохондриального мембранного потенциала указывает на нарушение функции митохондрии и возможное развитие апоптоза и может быть оценено методом проточной цитофлуориметрии при помощи флуоресцентных красителей, позволяющих оценить деполаризацию мембран митохондрий [2–5]. Наиболее распространенным способом определения детекции митохондрий с низким и высоким потенциалом мембраны в настоящее время является проточная цитофлуориметрия с использованием катионного красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолкарбоцианин йодид/ хлорид) [5, 16].

Митохондриальная дисфункция у больных ХОБЛ, тесно связанная с окислительным стрессом и проапоптотическими процессами, может стать новой целью для проведения терапии и профилактики прогрессирования ХОБЛ [7]. При этом исследование показателей функций митохондрий у больных ХОБЛ с различной степенью тяжести, выраженностью симптомов, стажем курения, сможет способствовать выделению групп больных для подбора оптимального режима терапии.

Таким образом, цель работы — пилотное исследование мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов и моноцитов периферической крови с помощью катионного красителя JC-1 методом проточной цитофлуориметрии у больных с ХОБЛ.



Были поставлены следующие задачи: изучить уровень мембранного потенциала митохондрий как маркера митохондриальной дисфункции и определить влияние отказа от курения на уровень мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов и моноцитов крови у больных с обострением ХОБЛ в сравнении со здоровыми добровольцами.

## Материалы и методы

Исследование было одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (от 07.10.2016, протокол №2). Критериями включения для больных с ХОБЛ служили: постбронходилатационный модифицированный индекс Тиффно  $\leq 0,7$ ; возраст от 40 до 75 лет. В качестве группы контроля использовали условно-здоровых некурящих добровольцев без заболеваний органов дыхания. Критериями исключения в отношении обеих групп служили: наличие легочных заболеваний, отличных от ХОБЛ; другие хронические заболевания внутренних органов в фазе декомпенсации; хирургические вмешательства на легких в анамнезе; злоупотребление алкоголем и наркотиками; беременность. Средний возраст включенных в исследование лиц составил 62 лет.

Первая группа служила контролем и включала 5 некурящих добровольцев без сопутствующих хронических заболеваний органов дыхания. В соответствии со спирометрической классификацией GOLD больные с ХОБЛ, госпитализированные в связи с обострением, разделялись на группы ХОБЛ 2 ( $n = 10$ ) и ХОБЛ 3 ( $n = 7$ ). В зависимости от статуса курения включенные в исследование пациенты были разделены на группы курильщиков ( $n = 8$ ) и экс-курильщиков ( $n = 9$ ), которые бросили курить минимум 1 год назад. Забор крови осуществлялся утром натощак на второй день госпитализации путём венопункции с использованием пробирок BD Vacutainer СРТ (США). Выделение моноклеаров проводили путем центрифугирования в течение 16 минут при 1600 G. Полученные суспензии клеток трехкратно отмывали теплым ( $37^{\circ}$ ) солевым буфером Хэнкса (рН 7,4). Ресуспендированные клетки подсчитывали при помощи гемоцитометра SysmexХТ-2000i (Япония) и разводили до концентрации  $10^6$ /мл. Для изучения мембранного потенциала митохондрий ( $\Delta\psi$ ) использовали катионный краситель JC-1 («Molecular Probes», США). Для выделения клеточных популяций в ходе проточной цитометрии использовали антитела к CD45, конъюгированные с флуорохромом (CD45-PC-5, Beckman Coulter, США). Инкубирование проводили в термостате течение 20 минут при  $37^{\circ}$ . Окрашенные клетки однократно отмывали, после чего подвергали проточной цитофлуориметрии на цитометре Cytomics FC 500 (США) с использованием программы СХР. Использованный метод основан на способности мономеров JC-1 в зависимости от уровня  $\Delta\psi$  накапливаться в митохондриальном матриксе с

образованием агрегатов, характеризующихся максимумом флуоресцентного свечения в красном—оранжевом спектре ( $\approx\lambda = 590$  нм). Красная флуоресценция измерялась на FL-2-канале проточного цитофлуориметра. Момеры JC-1 имеют максимум флуоресценции в зеленом спектре ( $\approx\lambda = 529$  нм), которая измерялась на FL-1-канале. В изучаемых образцах определяли соотношение красная/зеленая флуоресценция и принимали его за условный показатель мембранного потенциала митохондрий. Соотношение FL-2/FL-1 измерялось в популяциях клеток, выделенных по показателям бокового светорассеивания (SS) и флуоресценции анти-CD45 (рис. 1).

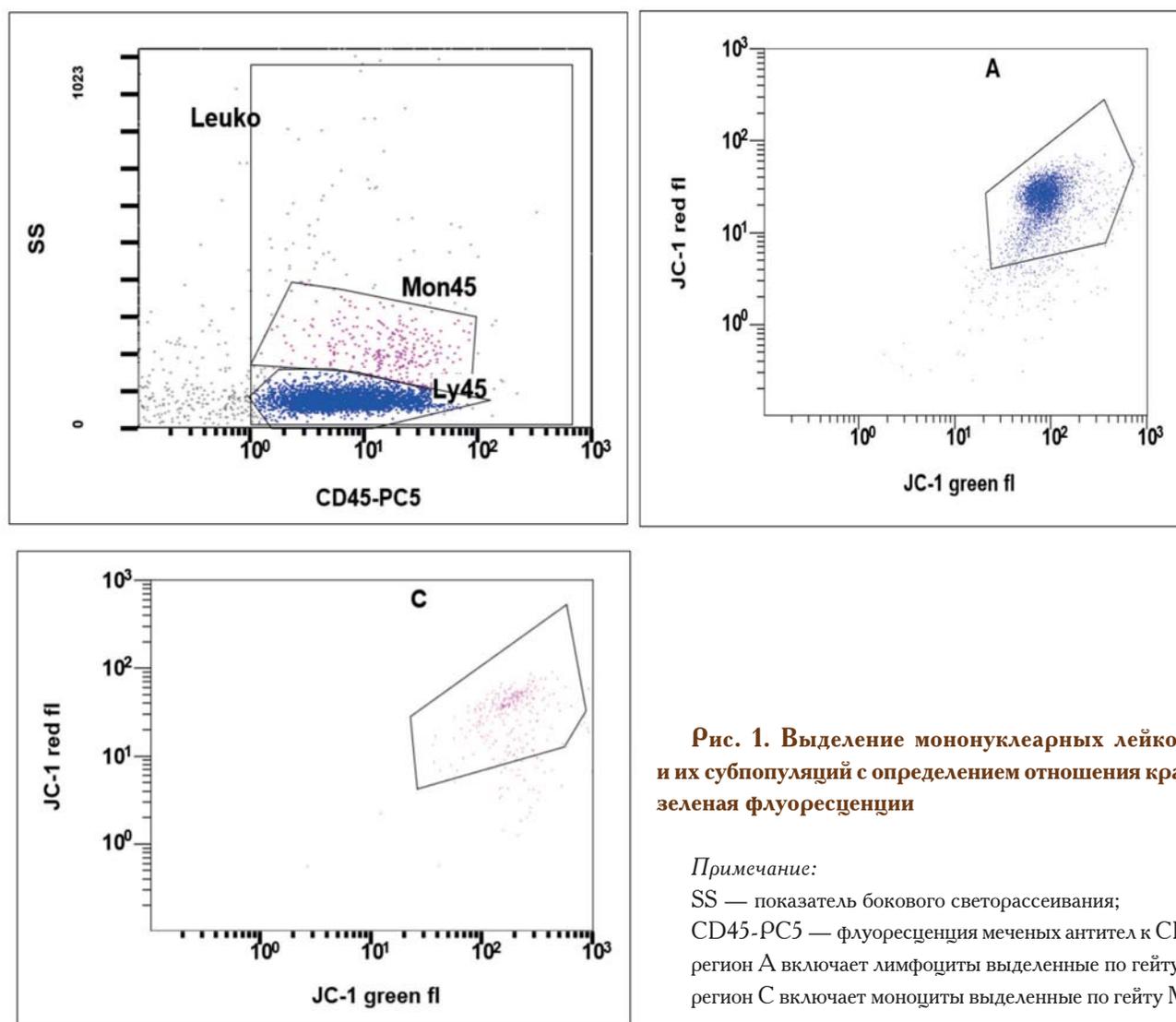
Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0. С помощью критерия Шапиро-Уилка проверяли соответствие выборок нормальному распределению. В связи с тем, что распределение в исследуемых группах было отлично от нормального, для попарного сравнения исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Было установлено значительное снижение показателя  $\Delta\psi$  у исследуемых в группе с ХОБЛ 3 GOLD относительно контрольной, что, возможно, было связано с повреждением митохондрий и могло быть оценено как признак развития проапоптотических процессов в моноядерных лейкоцитах (табл. 1). При сравнении мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов контрольной группы с  $\Delta\psi$  лимфоцитов крови больных с ХОБЛ средней тяжести (ХОБЛ 2 GOLD) статистически значимых отличий обнаружено не было. При сравнении показателей групп 2 и 3 между собой и в сравнении с контрольной группой  $\Delta\psi$  митохондрий моноцитов статистически значимо не изменялся.

Было обнаружено, что уровень мембранного потенциала митохондрий клеток, относящихся к популяции лимфоцитов, у курильщиков с обострением ХОБЛ в сравнении с показателями контрольной группы значительно снижен. Показатели  $\Delta\psi$  контрольной группы и экс-курильщиков при этом статистически значимо не различались (рис. 2). Среди исследуемых больных с ХОБЛ в группе экс-курильщиков уровень  $\Delta\psi$  был значительно выше по сравнению с группой курильщиков, как для популяции лимфоцитов, так и для моноцитов. Показатели мембранного потенциала митохондрий моноцитов экс-курильщиков с ХОБЛ были статистически значимо больше по сравнению с  $\Delta\psi$  популяции моноцитов контрольной группы.

Полученные результаты позволили предположить, что, изменение митохондриального потенциала напрямую не связано с показателями функции внешнего дыхания, характеризующими степень тяжести бронхообструкции. При этом курение, связанное с хроническим воздействием



**Рис. 1. Выделение мононуклеарных лейкоцитов и их субпопуляций с определением отношения красная/зеленая флуоресценции**

*Примечание:*

SS — показатель бокового светорассеивания;  
 CD45-PC5 — флуоресценция меченых антител к CD45. №  
 регион А включает лимфоциты выделенные по гейту Ly45;  
 регион С включает моноциты выделенные по гейту Mon45.

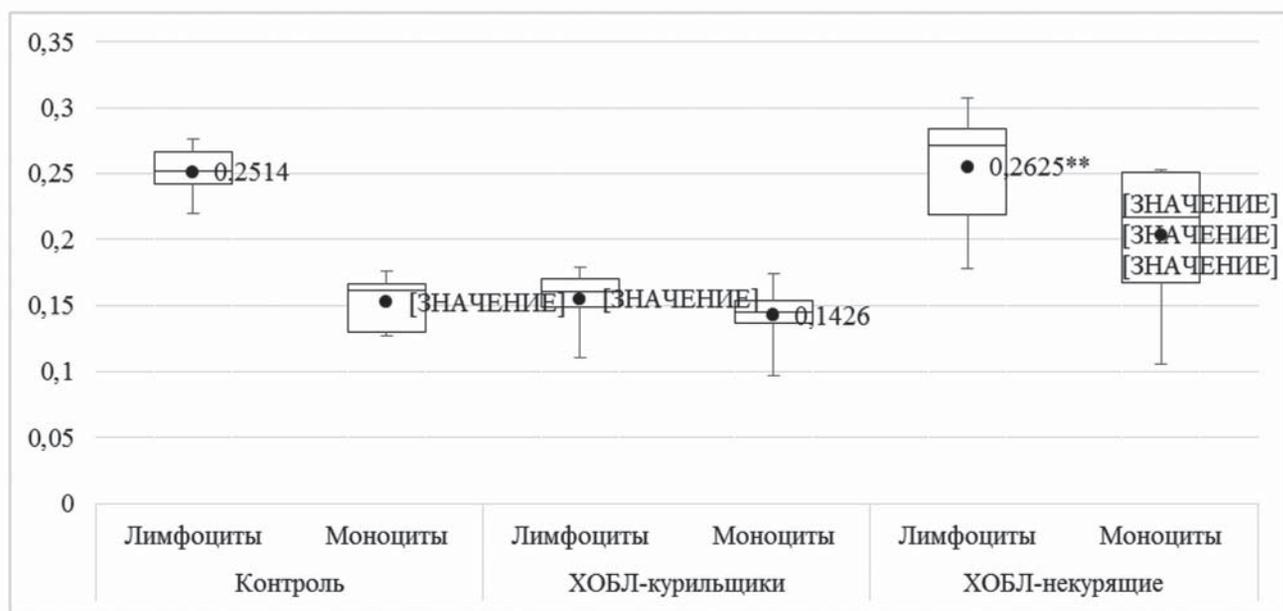
Таблица 1

**Уровень мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов и моноцитов крови в исследуемых группах**

Группа	Red/Green, лимфоциты (гейт А)	Red/Green, моноциты (гейт С)
Контроль, n = 5	0,2517 [0,2421; 0,2628]	0,1613 [0,1300; 0,1647]
ХОБЛ 2, n = 10	0,2663 [0,2000; 0,2687]	0,1055 [0,0908; 0,1659]
ХОБЛ 3, n = 7	0,1722 [0,1548; 0,1914] ↓ на 31,58 %, p <sub>1,2</sub> = 0,0105 ↓ на 17,22 %, p <sub>2,3</sub> = 0,025	0,1597 [0,1447; 0,1665]

*Примечание:*

Red/Green — отношение красного-оранжевой к зеленой флуоресценции, определяющее уровень Δψ митохондрий исследуемых клеток; гейт А включает лимфоциты выделенные по гейту Ly45; гейт С включает моноциты выделенные по гейту Mon45. Результаты представлены в виде Me[Q1;Q3]



**Рис. 2. Уровень мембранного потенциала митохондрий мононуклеаров крови у курящих и экс-курильщиков с ХОБЛ**

*Примечание:* \*↓ Δψ лимфоцитов на 36,4 % ( $p = 0,0143$ ), в группе курильщиков с ХОБЛ по сравнению с контролем, \*\* ↑ Δψ лимфоцитов на 69,7 % ( $p = 0,0045$ ), в группе экс-курильщиков по сравнению с группой курящих, \*\*\* ↑ Δψ моноцитов на 49,62 % ( $p = 0,0321$ ) в группе экс-курильщиков по сравнению с группой курящих, \*\*\*\* ↑ Δψ моноцитов на 34,5 % ( $p = 0,033$ ) в группе экс-курильщиков по сравнению с группой контроля.

табачного дыма, вероятно, оказывало значимое влияние на развитие митохондриальной дисфункции мононуклеаров крови у исследуемых пациентов.

Отсутствие статистически значимых отличий между показателями мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов у исследуемых контрольной группы и группы экс-курильщиков с ХОБЛ способно указывать на обратимость изменений митохондриальной дисфункции заболевания, что требует дальнейшего исследования на большей выборке.

Значительное увеличение Δψ популяции моноцитов у экс-курильщиков больных с ХОБЛ 2 могло быть связано с повышенной функциональной активностью этих клеток при обострении ХОБЛ, что не противоречит современным представлениям о патогенезе ХОБЛ, связанным с повышенной инфильтрацией слизистой бронхов и альвеол макрофагальными клетками.

## Выводы

1. Определение отношения интенсивности флуоресценции с применением катионного красителя JC-1 может быть использовано для выявления снижения мембранного потенциала митохондрий мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных при обострении ХОБЛ.

2. Отмечается положительный эффект предшествующего отказа от курения, связанный с большим уровнем мембранного потенциала митохондрий у больных при обострении ХОБЛ, что требует подтверждения на большей выборке.

## Литература

1. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И. и др. Развитие вторичной митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом // Казанский мед. ж. 2018. -Т. 99, №5. -С. 741–747. DOI: 10.17816/КМЖ2018-741.
2. Попов К.А., Быков И.М., Цымбалюк И.Ю. и др. Изменения мембранного потенциала митохондрий в зависимости от длительности ишемии и реперфузии печени у крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2019. -Т. 14, №-1-2. -С. 231-234. doi:10.14300/mnnc.2019.14022.
3. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И. и др. К вопросу о митохондриальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. -2016. — №.60. -С. 28-33.
4. Лобанова Е.Г., Кондратьева Е.В., Минеева Е.Е. и др. Мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов

у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — Т. 59, № 6. -С. 13-16.

5. Ли Л.А., Лебедько О.А., Козлов В.К. Оценка дисфункции митохондрий при внебольничной пневмонии у детей // Дальневосточный медицинский журнал. — 2015. — №2. — С. 30-36.

6. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol.142, № 4. — P. 233–239. doi: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005

7. Agrawal A., Mabalirajan U. Rejuvenating cellular respiration for optimizing respiratory function: targeting mitochondria // *Am. J. Physiol. — Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2016. — Vol. 310, № 2. — P. 103–113. doi: 10.1152/ajplung.00320.2015

8. Degens H., Gayan-Ramirez G., Van Hees H.W.H. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: From evidence to mechanisms // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 191, № 6. — P. 620–625. doi: 10.1164/rccm.201410-1830PP

9. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M. et al. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells // *Respiratory Research.* — 2013. — Vol. 14, № 1. -P. 97.

10. Lerner C.A., Sundar I.K., Rahman I. Mitochondrial redox system, dynamics, and dysfunction in lung inflammaging and COPD // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2016. — Vol. 81. — P. 294–306. doi: 10.1016/j.biocel.2016.07.026

11. Mailloux R.J. Teaching the fundamentals of electron transfer reactions in mitochondria and the production and detection of reactive oxygen species // *Redox Biology.* — 2015. — Vol. 4. — P. 381–398. doi: 10.1016/j.redox.2015.02.001

12. Miró O., Alonso J.R., Jarreta D. et al. Smoking disturbs mitochondrial respiratory chain function and enhances lipid peroxidation on human circulating lymphocytes // *Carcinogenesis.* — 1999. — Vol. 20, № 7. — P. 1331–1336.

13. Nam H.-S., Izumchenko E., Dasgupta S. et al. Mitochondria in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: where are we now? // *Biomarkers in Medicine.* — 2017. -Vol. 11, №6. — P. 475–489. doi:10.2217/bmm-2016-0373

14. Apoptotic mechanisms in the pathogenesis of COPD / M. Plataki, E. Tzortzaki, P. Ryttila, et al. // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* — 2006. — Vol.1, № 2. -P. 161–171. doi:10.2147/copd.2006.1.2.161

15. Tønnesen, P. Smoking cessation and COPD // *European Respiratory Review.* — 2013. — Vol. 22, № 127. — P.37-43. doi: 10.1183/09059180.00007212.

16. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. 769–780. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.046

17. L. Yue, H. Yao Mitochondrial dysfunction in inflammatory responses and cellular senescence: pathogenesis and pharmacological targets for chronic lung diseases // *Br. J. Pharmacol.* — 2016. — P. 2305–2318. doi: 10.1111/bph.13518

### Сведения об авторах

Бельских Эдуард Сергеевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (ed.bels@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1803-0542>

Урясьев Олег Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (uryasev08@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1803-0542>

Звягина Валентина Ивановна, канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-2800-5789>

Журина Ольга Николаевна, канд. мед. наук, заведующая отделом клинической лабораторной диагностики научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>

Демихов Валерий Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, директор научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-6120-4678>

Belskikh Eduard Sergeevich, Ph. D., assistant of the Department of Faculty Therapy with a course of Therapy FDPO of the Ryazan State Medical University, (ed.bels@yandex.ru), contact phone: +7 (920) 979-68-46

Uryasev Oleg Mikhailovich, M.D., Professor, Head of the Department of Faculty Therapy with a course of Therapy FDPO of the Ryazan State Medical University

Zvyagina Valentina Ivanovna, Ph. D, associate professor, associate professor of the department of biological chemistry with the course of clinical laboratory diagnostics FDPO of the Ryazan State Medical University

Zhurina Olga Nikolaevna, Ph. D, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Scientific and Clinical Center of Hematology, Oncology of Ryazan State Medical University

Valery D. Demikhov, M.D., Professor, Director of the Scientific and Clinical Center of Hematology, Oncology and Immunology of the Ryazan State Medical University

# Антибиотикотерапия при обострении хронической обструктивной болезни легких

С.А. Куликов, А.О. Филатова, А.В. Дорофеев

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань, Россия

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой всего мира. По данным ВОЗ, ежегодно от данного заболевания умирает около 3 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти. Обострение ХОБЛ определяется как внезапное утяжеление общего состояния с нарастанием симптоматики, которое нуждается в медицинском вмешательстве и интенсификации терапии. В таких случаях показана антибактериальная терапия. Важен адекватный выбор антибактериальных препаратов. Не своевременное лечение и не адекватная терапия в период обострения способствует прогрессированию заболевания и снижению качества жизни.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, антибиотики, обострение

## Antibiotic therapy for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

S. A. Kulikov, A. O. Filatova, A. V. Dorofeev

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global problem around the world. According to WHO, about 3 million people die from this disease every year, which is 4.8 % of all causes of death. Exacerbation of COPD is defined as a sudden aggravation of the General condition with an increase in symptoms, which requires medical intervention and intensification of therapy. In such cases, antibacterial therapy is indicated. An adequate choice of antibacterial drugs is important. Untimely treatment and inadequate therapy during the period of exacerbation contributes to the progression of the disease and a decrease in the quality of life.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, antibiotics, exacerbation

ХОБЛ — прогрессирующее хроническое респираторное заболевание, характеризующееся воспалением и структурными изменениями бронхиального дерева, приводящими к ограничению воздушного потока (бронхообструкции) [1].

В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (свыше 20 % в Чили), в других — меньше (около 6 % в Мексике). Причинами такой вариабельности служат различия в образе жизни людей и их контакте с разнообразными повреждающими агентами. Распространенность II стадии заболевания по данным глобального исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) выше среди лиц старше 40 лет. В недавно опубликованном поперечном, популяционном эпидемиологическом исследовании, прове-

денном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции — 15,3 %.

По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, общее количество человек превышает 380 млн человек, ежегодно от ХОБЛ умирает около 3 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [1].

Наиболее распространенные симптомы ХОБЛ включают хронический кашель, одышку и выделение мокроты. Обострение хронической обструктивной болезни легких определяется как внезапное утяжеление с нарастанием симптомов у пациента, которое нуждается в медицинском вмешательстве

и интенсификации терапии. Заболевание может оказать значительное влияние на прогноз, течение и качество жизни пациента [1, 2].

В большинстве случаев обострения носят инфекционный характер. При этом увеличивается количество мокроты, изменяется ее цвет и консистенция, усиливается одышка, появляется лихорадка. В таких случаях пациентам показана антибактериальная терапия. Очень важен выбор адекватной антибактериальной терапии, так как неэффективная терапия является фактором, способствующим прогрессированию заболевания [1, 3].

Наиболее значимыми и частыми возбудителями при обострении ХОБЛ являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [4]. Согласно глобальной инициативе GOLD рекомендуется назначение антибактериальной терапии, отвечающей следующим критериям: 1) ургентные пациенты и/или требующие механической вентиляции легких; 2) наличие гнойной мокроты [1, 5].

В период обострения препаратами выбора становятся следующие антибактериальные препараты: амоксициллин/клавуланат, азитромицин, если не требуется активность в отношении устойчивых организмов, основанная на клинических и анамнестических факторах. В большинстве клинических рекомендаций по антибиотикотерапии обострений ХОБЛ амоксициллин/клавуланат заслуженно рассматривается как препарат стартовой терапии. К его достоинствам относится высокая биодоступность при приеме внутрь, накопление в тканях и жидкостях организма, широкий спектр антибактериальной активности (в т. ч. по отношению к грамотрицательным возбудителям, способным к продукции  $\beta$ -лактамаз — *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторым энтеробактериям (*Klebsiella pneumoniae* и др.),

метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus* и неспорообразующим анаэробам (табл. 1) [1, 6].

Пациентам, использовавшим антибиотики последние 30 дней, при наличии рецидивирующих респираторных инфекций показаны другие классы антибиотиков и/или идентификация микроорганизмов с проведением теста лекарственной чувствительности. Последние исследования, опубликованные в доступной литературе, рекомендуют длительность терапии антибиотиками 5 дней для большинства пациентов, более длительные курсы (7–10 дней) могут быть назначены при тяжелых обострениях. У пациентов с нетяжелыми обострениями ХОБЛ во многих сравнительных исследованиях была показана клиническая эффективность макролидов. Дополнительный вклад в клиническую эффективность макролидов вносят их противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты. В ряде клинических ситуаций может быть рекомендована комбинация бета-лактамов и макролидов [10].

Предотвращение обострений ХОБЛ является важной частью управления течением заболевания. Было проведено несколько исследований, чтобы определить, может ли профилактическое использование антибиотика уменьшить частоту обострений с целью определения категории пациентов, которая может извлечь наибольшую пользу из такой тактики. Дополнительные преимущества макролидов, таких как азитромицин и кларитромицин, включают ингибирование нескольких провоспалительных интерлейкинов и разрушение биопленок у пациентов с инфекцией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [7].

Зарубежными авторами было опубликовано два рандомизированных исследования с использованием азитромицина для профилактики обострения ХОБЛ. В исследование Albert R.K. с соавт., были включены больные с обострением ХОБЛ, потребовавшим назначения стероидов и/или кис-

Таблица 1

**Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и направления антибактериальной терапии**

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ1	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
Легкое и среднетяжелое течение, без факторов риска	> 50 %	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин Макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим
Легкое и среднетяжелое течение, с факторами риска	> 50 %	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
Тяжелое течение	30–50 %	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i> Энтеробактерии, грамотриц.	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	< 30 %	<i>Haemophilus influenzae</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i> Энтеробактерии, грамотрицат. <i>P. aeruginosa</i>	Левифлоксацин, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

лорода, а также имевшие эпизоды обострения с неотложной терапией в течение предыдущего года. Пациенты в группе вмешательства получали азитромицин 250 мг перорально в течение 1 года [8].

Исследование COLUMBUS включало в себя пациентов с  $\geq 3$  обострениями ХОБЛ в год. Пациенты в группе вмешательства получали азитромицин 500 мг по 3 раза в неделю в течение 1 года [9].

Оба исследования показали значительное увеличение времени до первого обострения (266 против 174 дней,  $p < 0,001$  и 130 против 59 дней,  $p = 0,001$ ) и снижение частоты обострения. В вышеуказанных исследованиях было отмечено значительное увеличение числа случаев резистентности к макролидам (81 % против 41 %,  $p < 0,001$ ), также чаще наблюдалось снижение слуха у больных (25 % пациентов,  $p = 0,04$ ). Хотя эти два исследования не оценивали риск сердечно-сосудистых побочных эффектов, риск удлинения интервала QT на фоне лечения азитромицином описан в литературе и не должен игнорироваться при такой длительности терапии. Таким образом, исходя из имеющейся литературы, профилактику обострений ХОБЛ азитромицином нельзя рекомендовать до получения дополнительной информации о ее эффективности и безопасности [8, 9, 11].

Более целесообразной профилактикой обострений ХОБЛ у пациентов является коррекция и усиление проводимой базисной терапии в соответствии со степенью тяжести ХОБЛ, в первую очередь, с применением длительно действующих холинолитиков и использованием ежегодной вакцины против гриппа и соответствующих пневмококковых вакцин (PCV13 и PPSV23). Это снижает частоту обострений и/или частоту госпитализаций больных с ХОБЛ [8, 9].

## Заключение

Фармакотерапия обострения ХОБЛ остается одной из дискуссионных проблем пульмонологии. В настоящее время не получено убедительных данных об эффективности антибактериальных средств для уменьшения частоты и тяжести неинфекционных обострений ХОБЛ [6]. Антибиотики для лечения инфекционных обострений болезни, непосредственно влияют на длительность ликвидации симптомов ХОБЛ и способствуют удлинению межрецидивного интервала. Изменчивость микроорганизмов и их адаптация к действию антибиотиков настолько совершенна и разнообразна, что при появлении любых новых групп антибиотиков вскоре появляется информация о развитии возрастающей резистентности к ним [4, 11].

## Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://goldcopd.org/>
2. Авдеев С.Н. Современные подходы к антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни

легких. // Пульмонология. 2012;(3):109-114. Pul'monologiya, vol. 3, pp. 109–114.

3. Овчаренко С.И. // Рус. мед. Журн. 2002. Т. 10. № 4 (148). С. 153.

4. Sethi S., Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. // N. Engl. J. Med. 2008;359(22):2355–65.

5. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. (2000) Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. CHEST, vol. 117 (6), pp. 1638–1645.

6. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. // Пульмонология. 2017;27(1):13-20.

7. Nseir S., Pompeo C.D., Cavestri B. (2006) Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors and outcome. // Critical Care Medicine, vol. 34 (12), pp. 2959–2966.

8. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. (2011) Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. // The New England Journal of Medicine, vol. 365 (8), pp. 689–698.

9. Uzun S., Djamin R.S., Kluytmans J.A.J. W. (2014) Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // The Lancet Respiratory Medicine, vol. 2 (5), pp. 361–368.

10. Рузанов Д.Ю., Давидовская Е.И., Штанзе В.А., Буйневич И.В. Антибиотикотерапия обструктивной болезни легких с позиции доказательной медицины. // «Рецепт», 2018, том 21, №2, с. 255-262.

11. Урясьев О.М., Варварин В.М. К вопросу о патогенезе нарушений сердечного ритма при обструктивных заболеваниях легких. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2008. Т. 16. №2. С. 140-146.

## Сведения об авторах:

Куликов Сергей Алексеевич, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9 (Kulikov\_sergey88@mail.ru)

Филатова Анастасия Олеговна, студент 4 курса 28 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9 (prctx@gmail.com)

Дорофеев Александр Вадимович, студент 4 курса 28 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9 (dorofew.shura@yandex.ru)

---

# Дифференциальная диагностика пароксизмальных и непароксизмальных тахиаритмий

Н.М. Артемова, Н.П. Павлова, Е.А. Максимцева, О.М. Урясьев

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань, Россия

Описана электрокардиографическая характеристика разновидностей пароксизмальных и непароксизмальных тахиаритмий в зависимости от топической локализации источника и состояния проводящей системы сердца. Представлена сравнительная диагностика аритмий. Сделан вывод о различиях клинической и электрокардиографической картины течения пароксизмальных и непароксизмальных тахиаритмий, что может служить базисным критерием дифференциальной диагностики нарушений ритма сердца.

**Ключевые слова:** пароксизмальная тахикардия, непароксизмальная тахикардия, ре-ентри, эктопический автоматизм

## Differential diagnostics of paroxysmal and non-paroxysmal tachyarrhythmias

N.M. Artemova, N.P. Petrova, E.A. Maksimtseva, O.M. Uryasiev

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

There is a description of the electrocardiographic characteristics of the paroxysmal and non-paroxysmal tachyarrhythmias' varieties depending on the topical localization of the source and the state of the heart's conduction system. The comparative diagnosis of arrhythmias is presented. There is a conclusion about the differences in clinical and electrocardiographic picture of the paroxysmal and non-paroxysmal tachyarrhythmias' course, which can serve as a basic criterion for differential diagnosis of the disturbances in heart's rhythm.

**Keywords:** paroxysmal tachycardia, non-paroxysmal tachycardia, reentry, ectopic automaticity

---

**Н**арушения сердечного ритма относятся к числу часто встречаемых синдромов, популяционная распространенность которых не поддается точной оценке. Присоединение аритмий осложняет течение многих сердечно-сосудистых заболеваний, нередко являясь предиктором внезапной смерти. Трудности в диагностике и выборе лечебной тактики при аритмиях, возникающие в повседневной практике врачей любой квалификации, обусловлены многообразием видов нарушений сердечного ритма, комбинацией нарушений, сложностью прогнозирования течения основного заболевания, наличием разнообразной коморбидной патологии, широким спектром применяемых антиаритмических препаратов. Обязательным условием

эффективной лечебной тактики является электрокардиографическая диагностика нарушения сердечного ритма и заболевания, вызвавшего его появление [3, 4].

Пароксизмальные и непароксизмальные тахикардии представляют собой эктопические тахикардии. Они отличаются друг от друга частотой ритма, характерным началом и окончанием приступа, влиянием на гемодинамику.

Непосредственными причинами возникновения непароксизмальных тахикардий являются острый и хронический коронарный синдромы, хроническая сердечная недостаточность, легочное сердце, оперативные вмешательства на сердце, включая протезирование клапанного аппарата, дигиталисная интоксикация. Непароксизмальная тахикар-

дия нередко выявляется случайно, спустя время существования, из-за своей слабо выраженной клиники. Частый ритм в данном случае может сохраняться длительно, в течение недель, месяцев и лет. При длительном рецидивирующем течении непароксизмальная тахикардия способна индуцировать аритмогенную кардиомиопатию с развитием кардиомегалии и сердечной недостаточности [2]. На частоту ритма при непароксизмальной тахикардии оказывает влияние физическая нагрузка или нервное напряжение, изменение положения тела, прием нитратов. Осложняет терапию пациентов с хронической непароксизмальной тахикардией рефрактерность к антиаритмической терапии. Непароксизмальная тахикардия представляет собой ускоренный эктопический ритм с источником из предсердий, атриовентрикулярного соединения или желудочков. Таким образом, выделяют предсердную, атриовентрикулярную и желудочковую формы непароксизмальной тахикардии. Термин «непароксизмальная тахикардия» подразумевает наличие постоянно учащенного сердечного ритма. От «пароксизмальной» тахикардии ее отличает отсутствие внезапного начала и окончания приступа. Частота ритма при этом, как правило, не превышает 140 в минуту, ритм сокращений правильный. При этих тахикардиях характерно наличие в каждом зарегистрированном комплексе PQRS признаков несинусового (предсердного, из атриовентрикулярного узла или желудочков) водителя ритма.

Предсердный ритм регистрируется в тех случаях, когда источник возбуждения располагается в нижних отделах предсердий, характеризуется наличием отрицательных зубцов P во II, III стандартных отведениях. Поскольку движение волны возбуждения по желудочкам не нарушено, регистрируются обычные неизменные комплексы QRS.

Ритм из атриовентрикулярного соединения характеризуется отсутствием на ЭКГ зубца P, сливающегося с обычным неизменным комплексом QRS, либо наличием отрицательных зубцов P, расположенных после обычных неизменных комплексов QRS.

При идиовентрикулярном ритме источником возбуждения в данном случае является проводящая система желудочков. Характеризуется наличием расширенных и деформированных комплексов QRS, отсутствием закономерной связи комплексов QRS и зубцов P.

О пароксизмальных тахикардиях говорят в тех случаях, когда у больного наблюдается приступ сердцебиения, импульсы для возникновения которого исходят из эктопического очага с частотой 140–250 в минуту. Приступ обычно внезапно начинается и внезапно заканчивается, продолжается от нескольких секунд до нескольких часов. Важным признаком любой пароксизмальной тахикардии является сохранение в течение всего пароксизма (кроме первых нескольких циклов) правильного ритма и постоянной

частоты сердечных сокращений, которая не изменяется после физической нагрузки, эмоционального напряжения, при глубоком дыхании или после инъекции атропина.

В зависимости от локализации эктопического центра повышенного автоматизма или постоянно циркулирующей возвратной волны возбуждения (re-entry) различают предсердную, атриовентрикулярную и желудочковую формы пароксизмальной тахикардии. Выделяют следующие формы пароксизмальной тахикардии:

1. По месту локализации патологических импульсов:
  - предсердная
  - предсердно-желудочковая (атриовентрикулярная)
  - желудочковая.
2. По характеру течения:
  - острая (пароксизмальная)
  - постоянно возвратная (хроническая)
  - непрерывно рецидивирующая.
3. По механизму развития:
  - реципрокная (по механизму re-entry)
  - эктопическая (или очаговая)
  - многофокусная (или многоочаговая).

Основными электрокардиографическими признаками предсердной пароксизмальной тахикардии является внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 250 уд/мин при сохранении правильного ритма, наличие перед каждым желудочковым комплексом сниженного деформированного, двухфазного или отрицательного зубца P, регистрация нормальных неизменных желудочковых комплексов QRS.

Атриовентрикулярная пароксизмальная тахикардия характеризуется наличием во II отведении инвертированных зубцов P, расположенных позади комплексов QRS или сливающихся с ними, псевдозубцов r в отведениях AVR, V1, при этом интервал RP менее 0,09 с (рис. 1).

В других случаях инвертированный зубец P в отведениях II, III, AVF отстоит от зубца R более чем на 0,09 с. Желудочковые комплексы суправентрикулярной формы, при абберации проведения могут быть деформированы по типу блокады одной из ножек пучка Гиса и уширены.

Проводя дифференциальную диагностику аритмий с узкими желудочковыми комплексами, следует оценить регулярность ритма, наличие и морфологию зубца P, продолжительность RP-интервала (рис. 2).

При желудочковой пароксизмальной тахикардии источник эктопических импульсов расположен в проводящей системе желудочков: пучке Гиса, ветвях пучка Гиса или волокнах Пуркинье. Характерными электрокардиографическими признаками являются: относительно правильный желудочковый ритм с частотой 110–250 уд/мин, разница RR интервалов может составлять 0,02–0,03 с, деформация и расширение комплексов QRS более 0,12 с. с изменениями

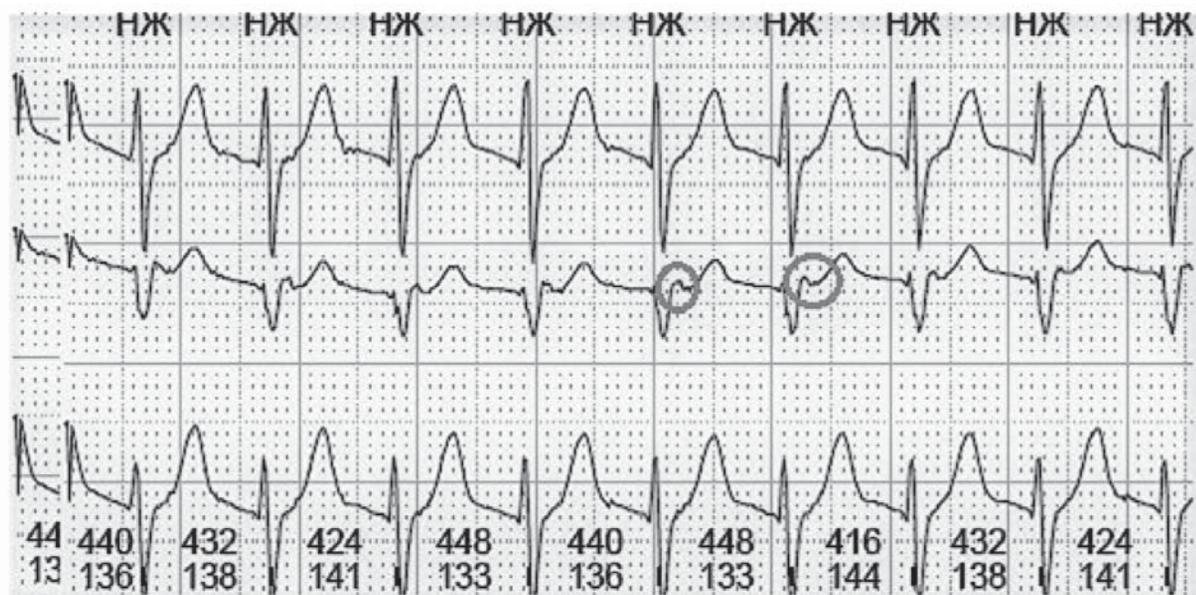


Рис. 1. Фрагмент холтеровского мониторинга с эпизодом атриовентрикулярной тахикардии с частотой 140 уд/мин.

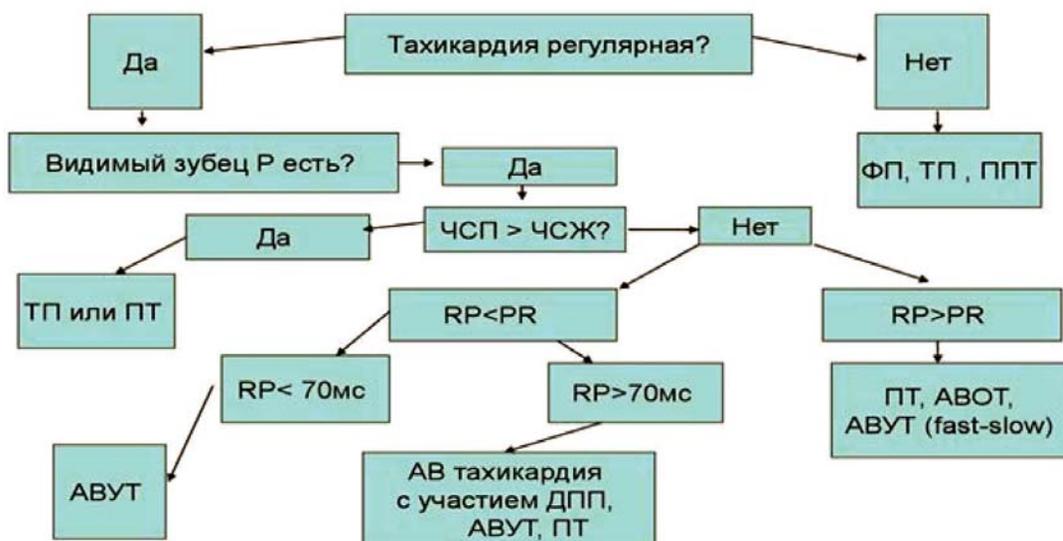


Рис. 2. Дифференциальная диагностика аритмий с узким желудочковым комплексом (ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, АВУТ — атриовентрикулярная тахикардия, ДПП — дополнительный путь проведения, ПТ — пароксизмальная тахикардия, АВУТ-атриовентрикулярная очаговая тахикардия, ЧСП — частота сокращений предсердий, ЧСЖ — частота сокращений желудочков)

конечной части желудочкового комплекса по дискордантному типу, наличие атриовентрикулярной диссоциации. Могут регистрироваться сливные сокращения и комплексы «захвата», последние являются абсолютным признаком желудочковой тахикардии [1]. Наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика аритмий с

широкими желудочковыми комплексами, когда следует распознать желудочковую, наджелудочковую тахикардию с абберацией комплексов QRS, фибрилляцию предсердий с абберацией комплексов QRS, антидромную атриовентрикулярную тахикардию с участием дополнительного пути проведения импульса. Нередко регистрация чреспищевод-

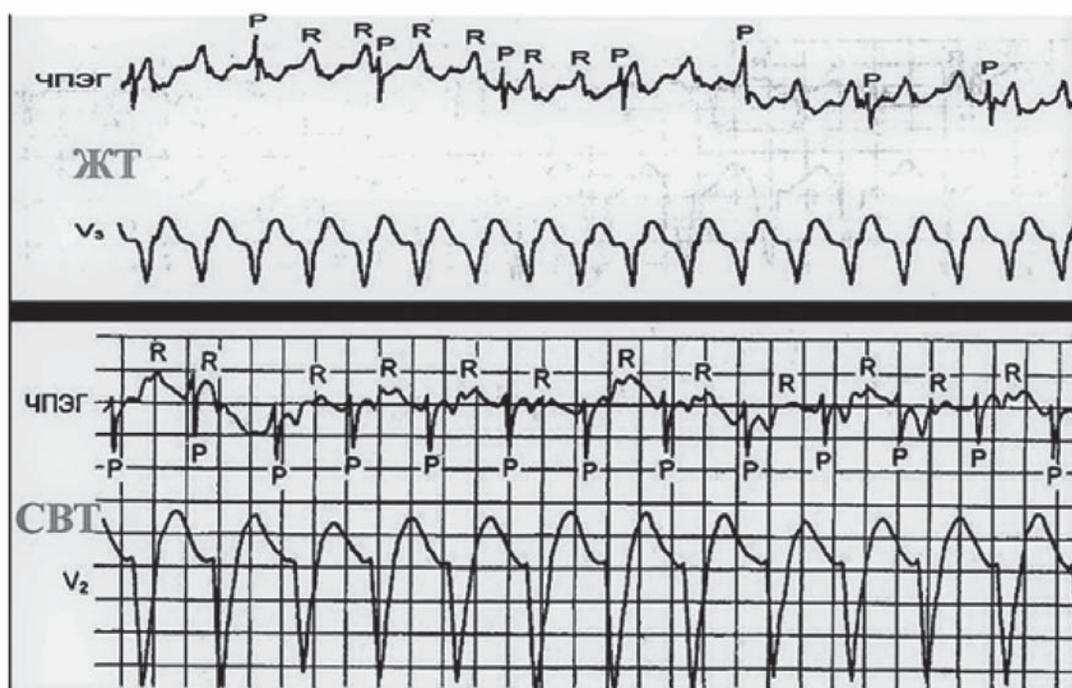


Рис. 3. Дифференциальная диагностика аритмий с широкими желудочковыми комплексами (ЖТ — желудочковая тахикардия, СВТ — суправентрикулярная тахикардия)

ного отведения при электрофизиологическом исследовании лишь позволяет дифференцировать эти разновидности аритмий [4].

Желудочковая пароксизмальная тахикардия, как правило, сопровождается выраженными гемодинамическими нарушениями: снижением ударного выброса, падением артериального давления, появлением болей в прекардиальной области, а также признаков сердечной недостаточности. После приступа на ЭКГ часто фиксируются желудочковые экстрасистолы.

Таким образом, говоря о дифференциальной диагностике непароксизмальной и пароксизмальной тахикардии, необходимо отметить, что основным критерием является постепенное начало и постепенное окончание непароксизмальной тахикардии, частота сердечных сокращений не очень велика, составляет 60-140 в минуту. Тогда как, пароксизмальные тахикардии характеризуются внезапно начинающимся и также внезапно заканчивающимся приступом сердечных сокращений в очень частом ритме — 250 в минуту. В остальном электрокардиографическая картина у пароксизмальных и непароксизмальных тахикардий сходна. Необходимо отметить, что при пароксизмальных тахикардиях страдают в ряде случаев и показатели гемодинамики, особенно это касается пароксизмальных желудочковых тахикардий. При проведении клинических параллелей прослеживаются некоторые отличия. Так, при пароксизмальной тахикардии пациент отмечает нарушение

самочувствия, может точно определить начало и завершение приступа. При проведении аускультации выслушивается ритмичное, резко учащенное сердцебиение на всем протяжении пароксизма. Непароксизмальная тахикардия в свою очередь, обнаруживается чаще случайно, пациент затрудняется в определении дебюта данного нарушения, так как самочувствие, как правило, не страдает. Аускультативная картина характеризуется чередованием эпизодов нормального и учащенного ритмов.

### Литература

1. Барсуков А.В. и др. Унифицированные заключения по электрокардиографии- СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2017.-224с. ISBN: 978-5-93979-246-2
2. Бунин Ю.А. Неотложная терапия пароксизмальных тахиаритмий / Ю.А. Бунин — М.: Прогресс-Традиция, 2005.-128с. ISBN 5-89826-251-2
3. Павлова Н.П., Артемова Н.М., Максимцева Е.А., Урясьев О.М. Клиническое наблюдение пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии при интермиттирующем синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №3. С. 407-412. doi:10.23888/PAVLOVJ2019273407-412
4. Фомина И.Г. Неотложная терапия в кардиологии: Справочник / И.Г. Фомина. — М.: Медицина, 2002. — 255с. ISBN 5-225-04743-2



### Сведения об авторах

Павлова Наталья Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного постдипломного образования, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (natusik.ryazan@mail.ru)

SPIN: 9310-9159, ORCID ID: 0000-0003-1545-7313

Артемова Нина Михайловна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного постдипломного образования, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

SPIN: 7814-0284, ORCID ID: 0000-0002-6170-3442.

Максимцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного постдипломного образования, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Урясев Олег Михайлович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (uryasev08@yandex.ru)

Natalya P. Pavlova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Therapy Course of the Additional Postgraduate Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. (natusik.ryazan@mail.ru)

SPIN: 9310-9159, ORCID ID: 0000-0003-1545-7313.

Nina M. Artemova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Therapy Course of the Additional Postgraduate Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

SPIN: 7814-0284, ORCID ID: 0000-0002-6170-3442

Elena A. Maksimtseva, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Therapy Course of the Additional Postgraduate Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

SPIN: 5505-4415, ORCID ID: 0000-0003-3528-6398.

Oleg M. Uryasev, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy with the Therapy Course of the Additional Postgraduate Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

SPIN: 7903-4609, ORCID ID: 0000-0001-8693-4696, Researcher ID: S-6270-2016.



# Удлинение и укорочение интервала QT-предикторы внезапной сердечной смерти

О.М. Урясев, Л.А. Жукова, С.И. Готов, Е.А. Алексеева, Е.А. Максимцева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань, Россия

Проблема внезапной сердечной смерти является непреходяще актуальной. В статье отражена взаимосвязь между аномалией продолжительности интервала QT (удлинения и укорочения) с риском внезапной сердечной смерти. Приведены диагностические критерии, методы лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, удлинение интервала QT, укорочение интервала QT.

## Qt prolongation and shortening — predictors of sudden cardiac death

O.M. Uryasev, L.A. Zhukova, S.I. Glotov, E.A. Alexeeva, E.A. Maksimtseva

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

The problem of sudden cardiac death is enduringly relevant. The article reflects the relationship between the anomaly in the duration of the QT interval (lengthening and shortening) with the risk of sudden cardiac death. Diagnostic criteria, methods of treatment and prevention are given.

**Keywords:** sudden cardiac death, lengthening of the QT interval, shortening of the QT interval

Внезапная сердечная смерть (ВСС) — ненасильственная смерть, развившаяся моментально в течение 1 часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного. ВСС до настоящего времени остается одной из нерешенных проблем клинической кардиологии, унося ежегодно в России 200–250 тыс. жизней, причем очень часто это пациенты без каких-либо органических изменений в сердце. «Да, человек смертен, но это было бы еще полбеды. Плохо то, что он иногда внезапно смертен, вот в чем фокус!» (Воланд, М.А. Булгаков «Мастер и Маргарита»). Популяционный риск ВСС среди лиц старше 35 лет достигает 0,1–0,2 % в год и не имеет тенденции к снижению. В связи с этим, выявление пациентов высокого риска, понимание механизмов ВСС — не только медицинская, но и социально-значимая проблема.

Основными механизмами ВСС являются желудочковые нарушения ритма: желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков; брадиаритмии, асистолия.

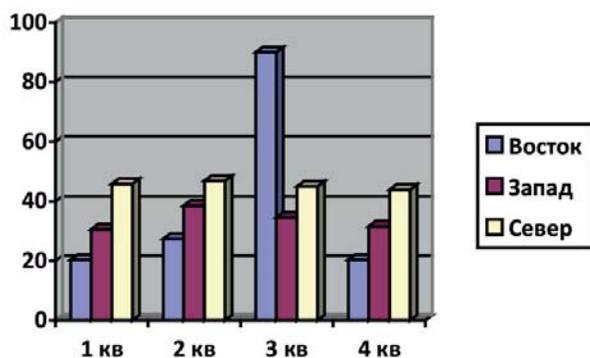
Жизнеугрожающие аритмии клинически нередко проявляются синкопальными или пресинкопальными состояниями, артериальной гипер- или гипотензией, прогрессирующей сердечной недостаточностью, стенокардией. Среди большого количества возможных причинных факторов ВСС особое внимание уделяется продолжительности интервала QT — электрического возбуждения (деполяризации) и восстановления (реполяризации) электрического статуса сердечной мышцы — синдрому удлиненного QT (LQTS) и синдрому укорочения интервала QT.

Длительность интервала QT в норме зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для расчета нормальной

его продолжительности используют различные формулы, номограммы, таблицы.

Наиболее используемой является формула Базетта:

$QT = K \sqrt{RR}$ , где  $K$  — коэффициент, равный 0,37 с для мужчин и 0,40 с для женщин.



Используется формула Хегглина-Хольцмана:

$$QT = 0,39 \sqrt{R-R} \pm 0,04$$

На основании формулы Базетта рассчитывается скорректированный, в соответствии с ЧСС, интервал QT:

$$QT_c = QT / \sqrt{RR}$$

В норме максимальная величина  $QT_c$  составляет 0,42 или 0,44 с. Удлиненным считается QT, превышающий более чем на 50 мс нормативное для данной частоты значение [2, 3]. В.Л. Дощицин и соавт. предложили для практической работы пользоваться таблицами максимальной длительности интервалов QT и QU (там, где фиксируется зубец U) при различной ЧСС, рассчитанными по формуле Базетта и Цукермана [6, 7].

Одной из наиболее распространенных каналопатий является синдром удлиненного интервала QT (LQTS). История LQTS ведет отсчет с 1856 г., когда Т. Meissner описал ВС молодого человека во время стрессовой ситуации, в семье которого еще двое детей умерли при аналогичных условиях. Через 100 лет, в 1957 г., Jervell и Lange-Nielsen представили клиническое описание синдрома удлиненного интервала QT у четырех членов одной семьи, страдающих врожденной глухотой, приступами потери сознания и имеющих стойкое удлинение интервала QT, на ЭКГ фиксировались изменения, позже названные синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена (GLNS), частота которого  $\approx 1,6-6 : 1000000$ . В 1963 г. Romano и Ward представили аналогичный синдром, но без врожденной глухоты [1, 8, 12]. Частота синдрома Романо-Уорда (RWS)  $1 : 5000-7000$ . Оба синдрома — наследственные заболевания, RWS передается аутосомно-доминантным путем, GLNS — по аутосомно-доминантному варианту.

Выделяют следующие клинические варианты синдрома LQTS:

I. Бессинкопальный:

а) изолированное удлинение интервала Q-T (без синкопальных состояний в анамнезе). Эта форма, как правило, диагностируется случайно при обследовании по поводу другого заболевания или в связи с наличием в семье больного с удлиненным интервалом QT;

б) скрытая форма — латентное течение синдрома (синкопальные состояния и удлинение интервала Q-T не регистрируются). Диагноз может быть установлен после ВСС «здорового» родственника больного с удлинением интервала QT.

II. Синкопальный (собственно LQTS):

а) синкопальные состояния на фоне удлинения интервала QT;

б) синкопальные состояния в отсутствие удлинения интервала QT.

Синкопальные состояния состоят из 3-х стадий: пред-синкопальной, синкопальной и восстановительного периода.

Во время синкопального состояния — потеря сознания продолжительностью от нескольких секунд до 3–5 мин. Глубокая утрата сознания с арефлексией, судорогами тонико-клонического характера, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией отмечается примерно у половины больных. У мужчин заболевание протекает в более злокачественной форме. У лиц женского пола синкопе и риск ВСС увеличивается к периоду полового созревания.

LQTS развивается вследствие мутаций в 13 генах, поэтому выделяют 13 генотипов синдрома LQTS. Это мутации в 6 генах калиевых каналов (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5), в 2-х генах натриевых каналов (SCN5A, SCN4B), в одном гене кальциевых каналов (CACNA1C) и в 4 специфических связывающих строительных белков (AKAP9, ANK9, CAV3, SNTA1). Самым распространенным является первый генотип — он чаще встречается при синдроме Джервелла-Ланге-Нильсена.

Наряду с врожденными вариантами удлинения интервала QT существует группа пациентов, у которых удлинение QT вызвано приемом некоторых медикаментов; существует их регистр, который постоянно пополняется. К самым распространенным из этого списка относятся: антиаритмические препараты I A класса — хинидин, новокаинамид, I C — энкаинид, флекаинид, III класса — амиодарон, соталол; сердечно-сосудистые средства — адреналин, эфедрин, другие препараты: прениламин, лиофлазин, пробукол, психотропные (тиоридазин, галоперидол), трициклические антидепрессанты. Антибиотики (макролиды, респираторные фторхинолоны), противогрибковые средства (кетоконазол, флюконазол), диуретики (кроме калийсберегающих). Кроме этого, причиной удлинения интервала QT может быть: электролитный дисбаланс, нарушения со стороны ЦНС (субарахноидальное кровоизлияние, тромбозы, травмы, опухоли, инфекции),



**Рис. 1. Удлинение интервала Q-T различной этиологии.**

А — при синдроме Романо-Уорда; Б — при инфаркте миокарда; В — при гипокальциемии.

иные, более редкие причины — малобелковая диета, алкоголизм, остеогенная саркома, карцинома легкого, операция на шее, яд скорпиона, синдром Кона, феохромоцитома, гипотермия, ваготония, гипогликемия, опухоли мозга, гипотиреоз.

Чертами синкопальных состояний при LQTS являются: возникновение на фоне эмоциональной или физической нагрузки, предсинкопе, быстрое восстановление сознания и отсутствие амнестических нарушений в послеприступном периоде, отсутствие у больных изменений личности, типичных для больных эпилепсией. У ряда больных приступы могут быть без потери сознания, но проявляться резкой слабостью, бледностью, перебоями в работе сердца (эквиваленты пресинкопе).

В 1985 г. Schwartz P.J. предложил большие и малые диагностические критерии. К большим относятся: удлинение скорректированного интервала QTc > 440 мс на ЭКГ покоя, синкопе, случаи удлинения QT в семье. Малые критерии — врожденная глухота, альтернация зубца T, низкая ЧСС и нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков. Наличие 2-х больших или одного большого и двух малых критериев достаточно для постановки диагноза.

Согласно диагностической схеме (табл. 1), в которой каждый критерий оценен в баллах, вероятность наличия синдрома у пациента, набравшего менее 2 баллов, низкая, от 2 до 3 — средняя и более 4 баллов — высокая. Диагностика помогает в сомнительных случаях [13].

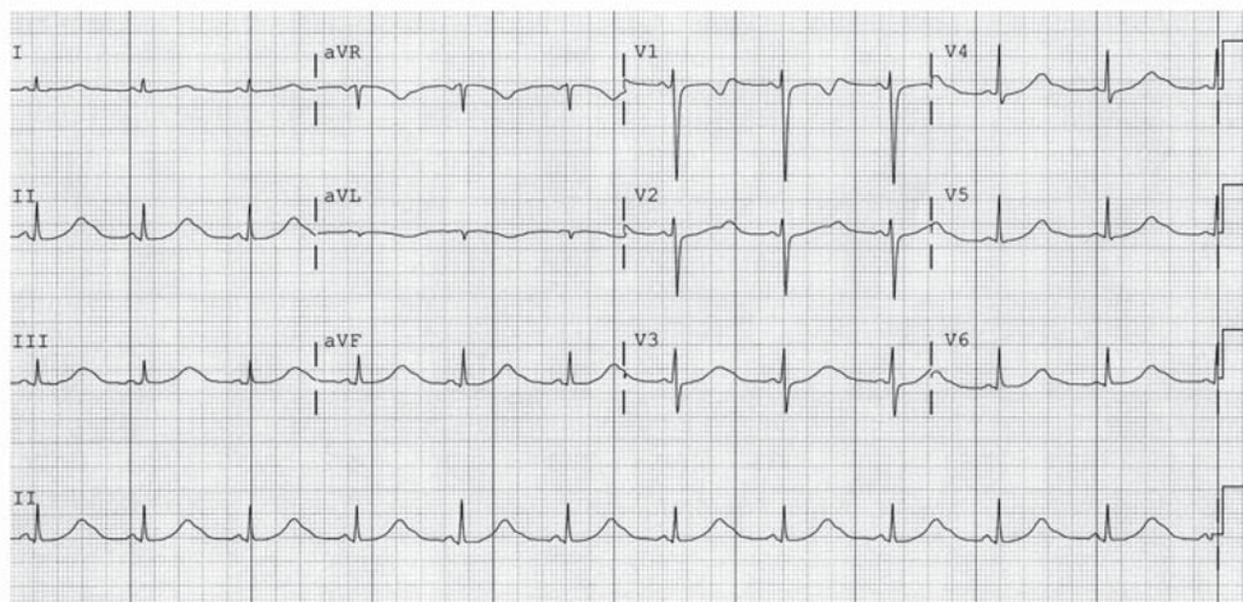


Рис. 2. Удлинение интервала Q-T

Таблица 1

**Модифицированные диагностические критерии LQTS (Schwartz P.J., 1993)**

Диагностические критерии	Баллы
Электрокардиографические	
1) скорректированная величина интервала QT более 480 мс	3
460–470 мс (у женщин)	2
450 мс (у мужчин)	1
2) ЖТ типа «пируэт»	2
3) альтернация зубца Т	1
4) зазубренный зубец Т в трех отведениях	1
5) брадикардия ниже возрастной нормы	0,5
Клинические	
1. синкопальные состояния:	
связанные со стрессом	2
не связанные со стрессом	1
2. врожденная глухота	0,5
Наследственность	
1) доказанный у кого-либо из членов семьи LQTS	1
2) ВСС в возрасте до 30 лет среди ближайших родственников	0,5

Таблица 2

**Диагностические критерии SQTS**

Диагностические критерии	Баллы
Длина QTc, ms	
< 370	1
< 350	2
< 330	3
Интервал от точки J до максимального уровня (пика) T < 120 ms	1
<b>Анамнез</b>	
Сердечный арест в анамнезе	2
Документированная ЖТ или фибрилляция желудочков	2
Синкопе без явных причин	1
Мерцательная аритмия	1
<b>Семейный анамнез</b>	
Родственники 1-й и 2-й линии родства, имеющие высоковероятный SQTS	2
Внезапно необъяснимо умершие родственники 1-й и 2-й линии родства	1
Синдром младенческой внезапной смерти	1
<b>Генотип</b>	
Выявлена описанная ранее мутация	2
Мутация неизвестной значимости, выявленная в генах KCNH2, KCNQ1, KCNJ2	1
<b>Оценка вероятности диагноза SQTS</b>	
Наличие STQS высоковероятно	4 и более
Наличие STQS вероятно	3
Наличие STQS маловероятно	1-2

Подбор индивидуальной терапевтической стратегии осуществляется на основании знания генотипа LQTS, который включает не только рекомендации по изменению образа жизни, но и по применению специфических препаратов (у части пациентов — это β-блокаторы) и имплантации ИКД [4, 5].

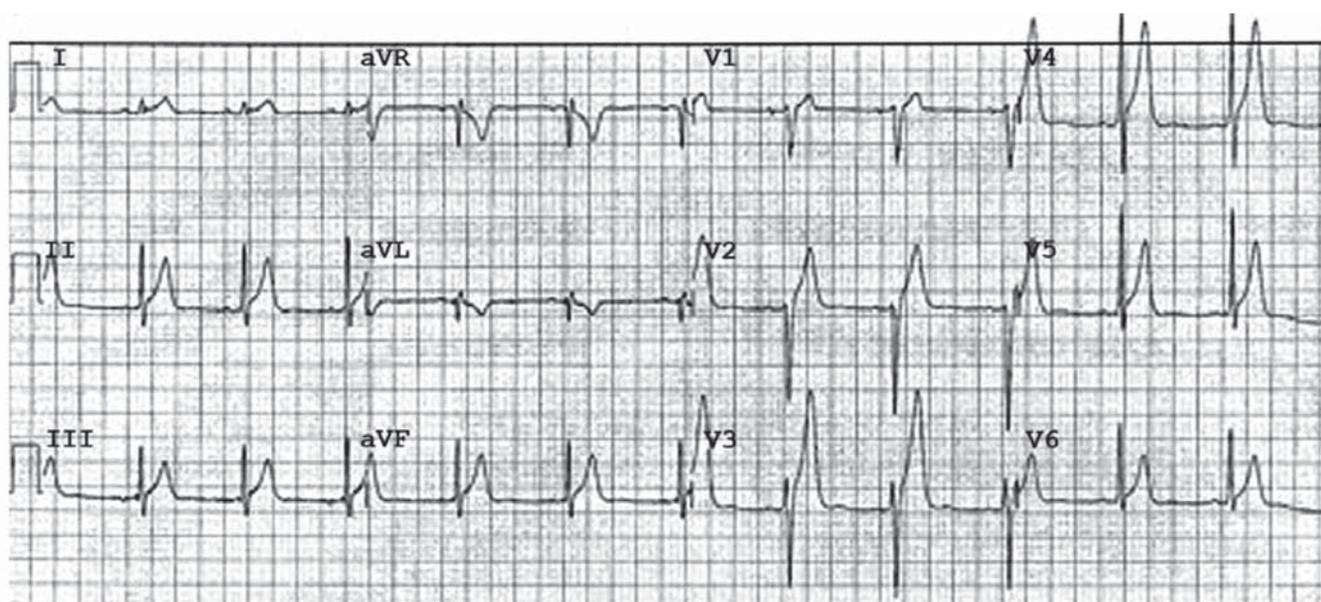


Рис. 3. Укорочение интервала Q-T

Больные не должны применять антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT.

Таким образом, удлинение интервала QT относится к одному из наиболее достоверных маркеров риска ВСС.

Укорочению интервала QT (SQTS) придается меньшее клиническое значение в плане его связи с ВСС. Однако известен факт, что ускорение времени электрической систолы желудочков происходит при электрическом дисбалансе, в первую очередь, гиперкальциемии, действии сердечных гликозидов. В последнее время появилось большое количество работ, подтверждающих связь укорочения интервала QT с ВСС. Впервые связь укорочения интервала QT и угрожающих жизни сердечных аритмий была отмечена в работе L.Fei и A.Samm в 1995 г., ВСС фиксировалась у больных с идиопатическими желудочковыми тахикардиями. В 2000 г. I. Gussak и соавт. предложили термин idiopathic short QT interval (идиопатический короткий интервал QT) (SQTS) [10, 11].

Позже было выделено две его формы:

- идиопатическое (частотонезависимое) укорочение интервала QT, которое было описано у 3 членов одной семьи, у которых значение QTc было меньше 80 % от должной для ЧСС величины.

- парадоксальное (брадизависимое) укорочение интервала QT — описано у 4-летней афроамериканки, имевшей в анамнезе эпизоды потери сознания, связанные с остановкой сердца. У нее фиксировалось укорочение интервала QT до 216 мс с транзиторными изменениями волны T.

Интересно, что у ряда животных, для которых характерно укорочение QT интервала, в частности у кенгуру, отмечен высокий уровень ВСС.

Электрофизиологические механизмы короткого интервала QT пока изучены недостаточно, но наиболее вероятно, что по аналогии с удлиненным интервалом QT — это генетически обусловленное заболевание. Клинически — чаще всего обмороки и ВСС, которые случаются как в состоянии покоя, так и во сне. Обморок при синдроме короткого QT встречается менее часто, чем ВСС, которая может быть первым проявлением данной аномалии [9].

Диагностические критерии SQTS, основанные на балльной оценке клинических данных, представлены в таблице 2.

Единственным методом профилактики ВСС является имплантация ИКД. Назначение хинидина может быть эффективным для снижения риска ВСС у пациентов с синдромом укороченного интервала QT, если отсутствует возможность имплантации ИКД.

Таким образом, как при удлинении, так и при укорочении интервала QT прогноз достаточно серьезен. Больные часто умирают во время приступов вследствие фибрилляции желудочков или асистолии. Частота ВСС при врожденном удлинении интервала QT достигает 73 % (20 % в 1-й год после первого эпизода синкопе и около 50 % в течение 10 лет).

Выявление на ЭКГ укороченного интервала QT, особенно ниже 80 % от должного, даже у асимптомных больных требует исключения заболевания с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий.

### Литература

1. Родионова В.В. [и др.]. Амбулаторная диагностика и тактика ведения детей с синдромом удлиненного интервала QT (Романо-Уорда) // Рос. мед. журн. — 1999. — №6. — С.34-37.



2. Андрейченко Т.А. [и др.]. Врожденный (идиопатический) синдром удлиненного интервала Q-T (LQTS): возможные факторы нестабильности. Часть I // Кардиология. — 2001. — №6. — С.91-94.

3. Андрейченко Т.А. [и др.]. Врожденный (идиопатический) синдром удлиненного интервала Q-T: возможные факторы, предрасполагающие к развитию желудочковых тахикардий. Часть II // Кардиология. — 2002.-№5.- С.96-100.

4. Бутаев Т.Д. [и др.] Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала Q-T: учеб.-метод. пособие — СПб., 2002. — 48с.

5. Шилов А.М. [и др.]. Врожденный синдром удлинения интервала Q-T // Рос. мед. вести. — 2000. №5. — С.60-63.

6. Дощицин В.Л., Орлов Ю.М., Лапин А.Ю. Приобретенный феномен и синдром удлиненного интервала Q-T // Клинич. медицина. — 1989. — №3. — С.140-145.

7. Дощицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала Q-T на ЭКГ: классификация, клиническое значение // Кардиология. — 1981. — №10. — С.22-28.

8. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of QT interval and sudden death // Am. Heart J. — 1956. — V.54. — P.59-68.

9. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. Short QT syndrome: Pharmacological treatment // J.Amer. Coll. Cardiol. — 2004. — V.43. — P.1294-1299.

10. Gussak I., Brugada P., Brugada J. et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? // Cardiology.- 2000.- V.94. — P.99-102.

11. Gussak I., Brugada P., Brugada J. et al. ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short QT interval // Cardiac. Electrophysiol. Rev. — 2002. — V.6. — P.49-53.

12. Tyson J. et al. Mutational spectrum in the cardio-auditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen // Hum Genet. — 2000. — V.107. — P.499-503.

13. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions // Am. Heart J. — 1985. — V.111. — P.399-411.

### Сведения об авторах

Уряшев Олег Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (uryasev08@yandex.ru).

Жукова Лидия Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (Lidiyazhukova1949@yandex.ru)

Глотов Сергей Иванович, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (sergeyglot@mail.ru)

Алексеева Елена Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (ms.elena.alex@yandex.ru)

Максимцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (maximtseva.elena@yandex.ru)



# Реабилитация в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

И.А. Исаева, А.П. Мальчук

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань, Россия

**Резюме:** Увеличение количества случаев заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности артрозами, повлекло за собой поиск эффективных средств лечения. Одним из них стало эндопротезирование суставов. У пациентов существует ряд проблем до и после операции (гипотрофия мышц, отек, боль). Их можно устранить или уменьшить при использовании ранней реабилитации. Цель исследования — оценить эффективность реабилитационных комплексов на 1 этапе реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава. **Материалы и методы.** Обследованы 131 пациент, перенесшие эндопротезирование тазобедренного сустава на базе ГБУ РО ОКБ г. Рязани. Возраст составлял 47–60 лет. Из них 62 женщины, 69 мужчин. Они все находились на 1 этапе реабилитации и получали комплексы восстановительного лечения. В 37 случаях был применён реабилитационный комплекс №1, в 32 случаях — реабилитационный комплекс №2, в 30 — реабилитационный комплекс №3, 32 пациента не получали реабилитационного лечения. Оценка результатов проводилась в процессе лечения и перед выпиской из стационара. **Результаты.** Наиболее выраженное обезболивающее действие было отмечено при применении реабилитационного комплекса №3 (регресс болевого синдрома до 20–25 мм по визуальной аналоговой шкале к 5–6 дню от начала лечения и до 15 мм к 8-му дню). Более выраженным противоотёчным действием обладал реабилитационный комплекс №1 (к 5–6 дню отмечен регресс отёка на 2–3 см и полностью устранён к концу курса лечения). Реабилитационный комплекс №2 обладал умеренным обезболивающим действием и хорошим противоотёчным (регресс болевого синдрома до 20–30 мм по визуальной аналоговой шкале к 5–6 дню и до 18–22 мм к концу курса лечения, уменьшение отёка на 2–3 см к 5–6 дню и устранение к концу курса лечения). **Заключение.** Результаты выполненного исследования показали эффективность проведения реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и необходимость дифференцированного подхода в каждом конкретном случае.

**Ключевые слова:** эндопротезирование тазобедренного сустава, реабилитация, лечебная гимнастика, магнитотерапия, криотерапия, фотоманнитотерапия.

## Application of the non-medicinal treatment methods in the early postoperative period after total hip arthroplasty

I.A. Isaeva, A.P. Malchuk

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

**Actuality.** An increase in the number of cases of diseases of the musculoskeletal system, in particular arthrosis, has led to the search for effective treatments. One of them has become joint arthroplasty. Patients have a number of problems before and after surgery (muscle hypotrophy, edema, pain). These problems can be eliminated



or reduced by using early rehabilitation. **Aim.** To evaluate the effectiveness of rehabilitation complexes at first stage of rehabilitation after hip arthroplasty. **Materials and Methods.** The study included 131 patients after hip arthroplasty. They were all at the first stage of rehabilitation and received rehabilitation treatment complexes. In 37 cases rehabilitation complex No. 1 was used, in 32 cases rehabilitation complex No. 2, and in 30 cases rehabilitation complex No. 3, the comparison group was 32 patients. Evaluation of the results was carried out during treatment and before discharge from the hospital. **Results.** The most pronounced analgesic effect was noted with the use of rehabilitation complex No. 3 (pain regression up to 20–25 mm on a visual analogue scale by 5–6 days from the start of treatment and up to 15 mm by the 8th day). Rehabilitation complex No. 1 had a more pronounced decongestion effect (by 5–6th day regression of edema by 2–3 cm). Rehabilitation complex No. 2 had a moderate analgesic effect and good decongestant effect (pain regression up to 20–30 mm on a visual analogue scale by the 5–6th day and up to 18–22 mm by the end of the course of treatment, reduction of edema by 2–3 cm by the 5–6th day and elimination by the end of the course of treatment). **Conclusion.** The results of the study showed the effectiveness of rehabilitation measures in the early postoperative period after total hip arthroplasty and the need for differentiated approach in each case.

**Keywords:** *hip arthroplasty, rehabilitation, medical gymnastics, magnetotherapy, cryotherapy, photomagnetotherapy.*

В последние годы значительно выросло количество заболеваний опорно-двигательного аппарата во всех возрастных группах, что оказывает общее отрицательное влияние на состояние здоровья населения, увеличивает количество нетрудоспособных лиц и инвалидов. Заболевания опорно-двигательного аппарата значительно снижают качество жизни, приносят ощутимые финансовые затраты для пациентов [1]. Среди взрослого населения России заболевания костно-мышечной системы составляют около 6,5 % в общей структуре заболеваемости. Остеоартроз — наиболее часто встречаемое заболевание опорно-двигательного аппарата. Коксартроз занимает первое место среди заболеваемости артрозом по срокам утраты трудоспособности, как временной, так и стойкой [2, 3]. Инвалидизация при данном заболевании достигает 30 %. В этой связи актуален поиск различных методов комплексной терапии коксартрозов, позволяющих улучшить качество жизни пациентов. Метод тотального эндопротезирования тазобедренного сустава приобрел широкое распространение при такой патологии, как коксартроз, асептический некроз головки бедра, перелом шейки бедра и т. д. [4]. Данное оперативное вмешательство позволяет значительно уменьшить выраженность болевого синдрома или полностью избавить пациента от боли, восстановить амплитуду движений в ТБС и опороспособность конечности [5, 6]. Однако, остаётся ряд проблем, существующих до и после операции (гипотрофия мышц конечности, функциональные нарушения, снижение проприоцептивной чувствительности), что заставляет обратить особое внимание на необходимость ранней реабилитации пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [7, 8].

Цель нашего исследования состояла в сравнительной оценке эффективности 3-х реабилитационных комплексов,

примяемых в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: реабилитационный комплекс №1, реабилитационный комплекс №2, реабилитационный комплекс №3 и с эффективностью восстановления пациентов, не получавших реабилитации.

### Материалы и методы

Нами были проанализированы результаты лечения 131 пациента в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава на базе ортопедического и лечебно-реабилитационного отделений ГБУ РО ОКБ г. Рязани. Продолжительность исследования каждого пациента — 16 дней. Возраст составлял 45–61 лет. Из них 62 женщины, 69 мужчины. Они все находились на 1 этапе реабилитации и получали комплексы восстановительного лечения. В 37 случаях был применён реабилитационный комплекс №1, в 32 случаях — реабилитационный комплекс №2, в 30 — реабилитационный комплекс №3, 32 пациентов не получали реабилитации. Все пациенты были сопоставимы по срокам заболевания, стадии коксартроза, наличию сопутствующей патологии, получаемой медикаментозной терапии. Оценка результатов проводилась в процессе лечения и перед выпиской из стационара. Критериями исключения являлись: наличие противопоказаний для реабилитации, интраоперационные и послеоперационные осложнения, возраст более 65 лет.

### Описание медицинского вмешательства

Ведущее место в каждом реабилитационном комплексе занимала лечебная гимнастика, как основной метод компенсации нарушенной двигательной функции у данной группы больных. Лечебная гимнастика проводилась



с 1-го дня после операции: инструктором в палате индивидуально, ежедневно, длительность занятия — 15–20 минут, 1 раз с инструктором, 2–3 раза самостоятельно, курс занятий составлял 10 дней. Инструктор также обучал больного правильно передвигаться на костылях по палате, коридору, подъёму и спуску по лестнице.

Со 2-го дня после операции лечебная гимнастика дополнялась физиотерапевтическими процедурами. В зависимости от степени выраженности послеоперационного отёка мягких тканей, воспалительного процесса, наличия или отсутствия гематомы и общего соматического статуса больного в реабилитационный комплекс были включены различные методы физиотерапевтического воздействия.

Реабилитационный комплекс №1 включал лечебную гимнастику и магнитотерапию, как метод лечения, способствующий устранению послеоперационного отёка, профилактике воспалительных явлений в послеоперационной ране, улучшению микроциркуляции, стимуляции трофики и регенерации повреждённых тканей. Магнитотерапия назначалась больным с выраженным послеоперационным отёком, воспалительными явлениями в послеоперационной ране, гематомой мягких тканей. Проводилась от аппарата «МАГ-30» по лабильной методике на область бедра с захватом послеоперационной раны, ежедневно по 15 минут, 10 процедур.

Реабилитационный комплекс №2 включал лечебную гимнастику и криотерапию, назначался больным с выраженным послеоперационным отёком. Криотерапия проводилась от аппарата «Холод» (-9 градусов на рабочей поверхности), лабильно по 7–10 минут на область бедра и тазобедренного сустава с оперированной стороны, ежедневно, 10 процедур.

Реабилитационный комплекс №3 включал лечебную гимнастику и фотоманнитотерапию, назначался больным при отсутствии противопоказаний к физиолечению с целью оказания противовоспалительного воздействия и улучшения трофики и регенерации тканей. Процедура проводилась от аппарата «Фотомэг» (сочетанное воздействие переменным магнитным полем, импульсным монохроматическим инфракрасным и синим светом), лабильно, по 10–15 минут, на область бедра и тазобедренного сустава с захватом послеоперационной раны, ежедневно, 10 процедур на курс.

### Критерии оценки эффективности

Критерии оценки: выраженность болевого синдрома, который оценивался по визуальной аналоговой шкале, уменьшение выраженности послеоперационного отёка (оценивалось по замерам окружности бедра сантиметровой лентой), активное сгибание в тазобедренном суставе в положении лежа до 70–80 градусов, освоение ходьбы по коридору в пределах 100 метров, освоение спуска и подъёма по лестнице на один пролёт.

### Статистическая обработка

Проводилась с использованием абсолютных показателей и их долей.

### Результаты исследования

Наиболее выраженное обезболивающее действие было отмечено при применении реабилитационного комплекса №3 (регресс болевого синдрома до 20–25 мм по визуальной аналоговой шкале к 5–6 дню от начала лечения и до 15 мм к 8-му дню; в группе получавших комплекс №1, 30–33 мм к 5 дню и 20 мм к 8–10 дню; в группе, получавшей комплекс №2, 32–34 мм к 5 дню и 25 мм к 10 дню; в группе сравнения к 5 дню 65–70 мм и к 10 дню — 52–55 мм). Более выраженным противоотёчным действием обладал реабилитационный комплекс №1 (к 5–6 дню отмечен регресс отёка на 4–5 см и полностью устранён к концу курса лечения). Реабилитационный комплекс №2 обладал умеренным обезболивающим действием и хорошим противоотёчным (уменьшение отёка на 2–3 см к 5–6 дню и устранение к концу курса лечения). В группе сравнения регресс отека составил 1–2 см к 5–6 дню и 3–4 см по окончании лечения.

К 6–8-му дню от начала лечения ходьбу по коридору при помощи костылей в пределах 100 метров освоили 79 % обследуемых больных, получавших реабилитацию, в группе сравнения 56 %. Спуск и подъём по лестнице на 1 пролёт приставным шагом — 32 %, в группе сравнения 15 %, угол сгибания в тазобедренном суставе в положении лёжа на спине составил 70 градусов у 95 % больных, в группе сравнения у 65 % больных. Перед выпиской ходьба на 100 метров при помощи костылей была освоена всеми исследуемыми больными (100 %), спуск и подъём по лестнице на 1 пролёт приставным шагом — 98 % больных, получавших реабилитацию, в группе сравнения — 63 %. Угол сгибания в тазобедренном суставе в положении лёжа на спине составил 90 градусов у 11 % больных, 85 градусов у 76 %, 70 градусов у 13 %, в группе сравнения 90 градусов у 5 %, 85 градусов — у 52 %, 70 градусов — у 3 % пациентов.

### Обсуждение

При проведении данного исследования показано, что ранняя реабилитация пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава снижает болевой синдром, уменьшает отечность тканей, способствует более полному восстановлению функции опоры и ходьбы. В то же время выявлено, что включение реабилитации магнитотерапии наиболее эффективно способствует устранению послеоперационного отека тканей, криотерапия снижает отечность и обезболивает, фотоманнитотерапия обладает наиболее выраженным обезболивающим действием.



## Заключение

Таким образом, результаты выполненного исследования показали эффективность проведения реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и необходимость дифференцированного подхода в каждом конкретном случае.

## Литература

1. Жирнов В.А., Романченко Ю.С., Шиман А.Г., Марченкова М.И. Восстановительное лечение в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования тазобедренного сустава. // Вестник СПб, государственной медицинской академии им.И.И.Мечникова. 2006;4:180-3.
2. Тицкая Е.В., Смирнова И.Н., Мирютова Н.Ф., Юрьева Н.М., Достовалова О.В., Барабаш Л.В., Шахова С.С., Абдулкина Н.Г., Голосова О.Е. Комплексная реабилитация больных остеоартрозом после тотального эндопротезирования тазобедренных суставов в позднем реабилитационном периоде. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015;14(1):19-25.
3. Макарова М.Р., Сомов Д.А., Ксенофонтова И.В. Реабилитация больных после эндопротезирования тазобедренных суставов на этапе функционального восстановления. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016;93(2-2):99-100
4. Колесников С.В., Чегуров О.К., Дьячкова Г.В., Колесникова Э.С., Скрипников А.А. Динамика морфо-

логических характеристик мышц бедра у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава в различных условиях реабилитации. // Гений ортопедии. 2017; 23(1):59-62.

5. Сидоров В.Д., Осканиян Т.Л., Калюшина Е.Н. Особенности реабилитации пациентов с коксартритом после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. // Физиотерапевт. 2017;1:21-27.

6. Зайцев К.С. Современные подходы к физической реабилитации больных после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. // Современные вопросы биомедицины. 2018;2(2):9.

7. Улащик В.С. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии. // Мн.:Книжный дом; 2013.

8. Физическая и реабилитационная медицина. Под ред. Пономаренко Г.Н. М.:Издательская группа ГЭОТАР-Медиа;2016.

## Сведения об авторах

Исаева Инна Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (inna\_isaeva\_1975@mail.ru)

Мальчук Андрей Петрович, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9 (andrei.malchuk@mail.ru)



# Репродуктивное здоровье женщин Красноярского края. Состояние и перспективы

Т.Г. Захарова<sup>1</sup>, Л.Г. Попова<sup>2</sup>, С.А. Ветушенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

<sup>2</sup> КГБУЗ Межрайонный родильный дом № 4, г. Красноярск, Россия

Красноярский край один из перспективных регионов России. Его природные ресурсы и человеческий потенциал диктуют необходимость совершенствовать систему охраны репродуктивного здоровья населения для сохранения и улучшения демографических показателей. Статистика последних пяти лет уже свидетельствует о положительных результатах данной политики в сфере охраны здоровья населения. Однако потенциал еще не исчерпан.

**Ключевые слова:** беременная, новорожденный, профилактика, здоровье, плод, роды

## Reproductive health of women of Krasnoyarsk region. Condition and perspectives

T.G. Zakharova<sup>1</sup>, L.G. Popova<sup>2</sup>, S.A. Vetushenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Inter-District Maternity Hospital No 4, Krasnoyarsk, Russia

Krasnoyarsk region is one of the most promising regions of Russia. Its natural resources and human potential dictate necessity to improve the system of protecting the reproductive health of the population in order to preserve and improve demographic indicators. Statistics of the last five years show positive results of this policy in the field of public health protection. However, the potential hasn't yet been exhausted.

**Keywords:** pregnant woman, newborn, prevention, health, fetus, childbirth

**Введение.** Одним из стратегических направлений Российского здравоохранения является поиск и выбор эффективных технологий ранней диагностики и профилактики нарушений репродуктивного здоровья женщин, что определит возможность воспроизводства вида и сохранение генофонда, сохранит на должном уровне рождаемость, улучшит здоровье потомства [1, 2].

Анализ данных официальной статистики свидетельствует о неудовлетворительном состоянии репродуктивного здоровья граждан Российской Федерации, отсутствии

реальной возможности выбора поведения в репродуктивной сфере. Свидетельствами неблагополучия в этой области являются данные о реализации репродуктивной функции женщины: снижается рождаемость, регистрируется высокий уровень патологии беременности и родов, на относительно высоком уровне еще держатся показатели материнской и перинатальной смертности, высок уровень аборт и осложнений после них. У 48–50 % женщин фертильного возраста регистрируются гинекологические заболевания, частота бесплодных браков в нашей стране

12–15 %, в регионе Западной Сибири 17,3 % и имеет тенденцию к росту [7–11].

**Цель.** Провести анализ основных демографических показателей в Красноярском крае, характеризующих состояние репродуктивного здоровья женщин.

**Материалы и методы.** Проведен клинико-статистический анализ основных демографических показателей в Красноярском крае и за 1990–2019 гг., углубленный анализ за 2014–2018 гг. Подробный анализ рождаемости, особенностей течения беременности и родов, состояние гинекологического и соматического здоровья женщин детородного возраста, осложнений родов и послеродового периода, а также материнской и перинатальной смертности.

Все показатели анализировались в сравнении с показателями по Российской Федерации (РФ) за исследуемый период времени. Также анализировались мероприятия медико-организационного плана, проводимые для улучшения данных показателей.

Обработка информации проводилась на персональном компьютере с использованием программных продуктов, входящих в состав интегрированного пакета Microsoft Office™ XP и программного пакета для статистической обработки данных Statsoft Statistica 6.1.

**Результаты и обсуждение.** Анализ показателей естественного движения населения за десятилетние интервалы с 1990 по 2010 гг. и ежегодные показатели с 2010 по 2019 гг. свидетельствуют о неустойчивости и отсутствии тенденции к улучшению этих основных показателей. Так, вплоть до 2015 г., как в РФ, так и в Красноярском крае отмечался рост показателей рождаемости, с 2016 г. имеет место снижение этих показателей. Показатели смертности в РФ неуклонно снижаются, а в Красноярском крае с 2013 г. отмечается стабилизация их, при этом они незначительно, но ниже средних по РФ. Отрицательный естественный прирост населения удалось преодолеть в РФ к 2012 г., а в Красноярском крае — к 2005 г. и эта тенденция остается стабильной до 2017 г., как в Красноярском крае, так и в РФ (табл.1).

Начиная с 2005 г. в России растет число родившихся, снижается количество умерших, а в 2013 г., впервые после 1990 г., был зафиксирован положительный естественный прирост населения. В 2017 г. заметно усилилась тенденция сокращения числа родившихся, наметившаяся в 2015 г. Периодические спады и подъемы числа родившихся характерны для России в последние десятилетия. Отчасти это связано с волнообразной деформацией возрастного состава населения (в том числе численности женщин фертильного

Таблица 1

**Коэффициенты естественного движения населения**  
**Рождаемость, смертность, естественный прирост (на 1000 населения)**

Годы	Рождаемость		Смертность		Естественный прирост	
	рф	Красноярский край	рф	Красноярский край	рф	Красноярский край
1990	13,4	13,8	11,2	9,3	2,2	4,5
1995	9,3	9,8	15,0	14,0	-5,7	-4,2
2000	8,7	9,3	15,3	14,8	-6,6	-5,5
2005	10,2	10,8	16,1	15,8	-5,9	-5,0
2010	12,5	13,6	14,2	13,5	-1,7	0,1
2011	12,6	13,5	13,5	13,0	-0,9	0,5
2012	13,3	14,5	13,3	13,0	0,0	1,5
2013	13,2	14,4	13,0	12,7	0,2	1,7
2014	13,3	14,4	13,1	12,7	0,2	1,7
2015	13,3	14,4	13,0	12,7	0,3	1,7
2016	12,9	13,9	12,9	12,5	0,0	1,4
2017	11,5	12,4	12,4	12,3	-0,9	0,1
2018	10,9	11,6	12,5	12,3	-1,6	-0,7
2019	10,1	10,6	12,3	12,3	-2,2	-1,7

возраста), отчасти — с изменением интенсивности рождаемости и ее возрастного профиля.

Тенденция роста числа родившихся, наблюдавшаяся в 2000–2014 гг., отчасти была обусловлена тем, что в фертильный возраст вступали более многочисленные поколения женщин, родившихся в 1980-е годы, отчасти — с повышением интенсивности рождаемости. Далее в детородный период вступают дети 90-х — в это десятилетие был провал рождаемости. Доля женщин 20–34 лет в общей численности женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) с 2014 г. ежегодно снижается с 48,5 % до 44,5 % (табл. 2).

Немаловажное значение имеет изменение возрастного профиля рождаемости — перемещения ярко выраженного экстремума рождаемости с возрастной группы 20–24 года на возрастную группу 25–29 лет. Именно в этих возрастных группах снижение численности женского населения за последний год отмечено на 1,3 %.

С 2005 по 2016 гг. коэффициент суммарной рождаемости в Красноярском крае увеличился на 0,51 рождений (с 1,30 до 1,82). Однако, учитывая снижение рождаемости в 2017–2019 гг., он снизился до 1,51 (табл. 3).

Таблица 2

**Численность женского населения в возрасте 15–49 лет (на начало года) Красноярский край**

Годы	всего	в т.ч. по возрастным группам						
		15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
2014	730886	71706	102401	127893	124180	113387	99456	91863
2015	722398	69025	94841	126212	125915	114108	103027	89270
2016	716539	67870	86560	123781	126812	116045	105337	90134
2017	713028	67944	80378	118684	129125	116897	108163	91837
2018	709240	69547	74943	111838	128924	119666	109820	94502
2019	698465	68324	73924	110583	127856	117651	108725	91402

Таблица 3

**Возрастные коэффициенты рождаемости, Красноярский край**

Годы	Родившиеся живыми на 1000 женщин в возрасте, лет								Суммарный коэффициент рождаемости
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	15-49	
1990	60,0	151,8	88,3	48,1	21,1	5,0	0,2	54,5	1,88
2000	31,0	95,3	64,9	34,1	11,6	2,4	0,1	32,9	1,20
2005	31,5	91,7	74,6	44,3	17,3	2,6	0,1	38,1	1,30
2010	31,3	92,4	100,6	67,0	30,4	5,3	0,2	50,3	1,61
2011	30,7	90,7	100,4	68,3	30,7	6,2	0,2	50,7	1,62
2012	31,5	95,0	109,9	76,3	34,9	7,3	0,2	55,3	1,76
2013	30,3	94,5	109,8	80,1	36,7	7,3	0,2	55,9	1,78
2014	28,8	92,6	113,4	82,3	40,0	7,7	0,3	56,7	1,81
2015	27,4	90,8	116,3	86,1	40,9	8,5	0,6	57,2	1,84
2016	25,7	88,3	113,6	86,9	42,0	8,0	0,7	52,2	1,82
2017	24,7	82,2	110,1	81,5	41,1	7,9	0,5	49,7	1,53
2018	26,4	88,2	112,2	82,7	40,3	6,4	0,5	47,2	1,61
2019	25,3	87,1	111,8	85,7	39,8	5,2	0,5	50,7	1,51

Таблица 4

## Уровень аборт в динамике в Красноярском крае по отношению к родам

Показатель/годы	2014	2015	2016	2017	2018
Число родов	41 005	40 764	39 282	35 215	32041
Общее число аборт (включая мини аборт)	24 313	23580	22 366	20 657	19046
Число аборт (на 1000 женщин фертильного возраста)	33,3	32,6	31,2	28,8	26,1
Показатель на 1000 (на 1 родившихся живыми и мертвыми)	61,0	59,6	58,6	60,2	58,1

Проводимая в Красноярском крае работа по профилактике аборт обеспечила также стойкую тенденцию к снижению абсолютного их числа во всех возрастных группах.

За период с 2014 по 2018 гг. абсолютное число аборт уменьшилось, показатель аборт на 1 000 женщин фертильного возраста (15 – 49 лет) снизился на 21,6 %.

Соотношение числа родов и аборт изменяется в сторону снижения аборт. На 100 родившихся живыми и мертвыми в 2018 г. производилось 58,1 аборт, в 2014 г. — 61,0 (табл. 4).

Профилактика аборт является приоритетным направлением службы охраны материнства и детства. В крае реализуется комплекс мер по профилактике аборт и сохранению репродуктивного здоровья женщин, что обеспечивает стойкую тенденцию по снижению их числа во всех возрастных группах. Абсолютное число аборт за исследуемые пять лет уменьшилось на 21,7%. Распространенность аборт на 1000 женщин фертильного возраста в 2018 г. на 19,5 % меньше, чем в 2014 г. Врачи проводят специализированные приемы подростков, в женских консультациях развернуты кабинеты медико-социальной помощи. Кроме того, организована работа телефонов доверия, куда могут обращаться женщины, нуждающиеся в психологической помощи. Особое внимание специалисты уделяют подросткам. В школах проводятся семинары и консультации. В 2018 г. в них приняли участие 21987 подростков.

Мероприятия по профилактике аборт включают:

- организован специализированный прием для подростков в женской консультации
- организована работа телефонов доверия
- организованы и функционируют кабинеты медико-социальной помощи, предназначенные для работы с женщинами группы социального риска.

Координацию деятельности кабинетов осуществляет «Центр медико-социальной поддержки беременных женщин, оказавшихся в трудной жизненной ситуации» на базе консультативной поликлиники КГБУЗ «Красноярский

краевой клинический центр охраны материнства и детства». Осуществляются консультации психологами, специалистами по социальной работе, юристами. В 2018 г. проведено до-абортное консультирование 14 175 женщин, от прерывания беременности отказались 11,2 % (1 582) пациенток.

Организовано межведомственное взаимодействие министерства здравоохранения Красноярского края и министерства социальной политики Красноярского края с целью реализации медико-социальных мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья женщин. Работает методический центр для психологов кабинетов медико-социальной помощи женских консультаций (поликлиник) по теме «Методы и приемы работы психолога, консультирующего женщин с кризисной беременностью». В крае ведется ежеквартальный мониторинг ситуации с абортами и принятия оперативных мер, направленных на снижение распространенности аборт.

Однако соматическое и гинекологическое здоровье женщин оставляет желать лучшего. За пять лет увеличилась заболеваемость сахарным диабетом, несколько увеличилась частота такого грозного осложнения беременности как пре-эклампсия и эклампсия (табл. 5).

В структуре гинекологической заболеваемости особую тревогу вызывает рост женского бесплодия (табл. 6).

Женское бесплодие за пять лет наблюдения, остается на одном уровне, не имея тенденцию к снижению. Одним из резервов сохранения уровня рождаемости является увеличение объемов медицинской помощи по лечению бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий ЭКО/ИКСИ. Применение репродуктивных технологий осуществляется в перинатальных центрах г. Красноярска, Норильска, Ачинска, межрайонных центрах города Канска, Лесосибирска, Минусинска. По профилю «акушерство и гинекология» за период с 2014 по 2018 гг. высокотехнологичная медицинская помощь оказана 6148 женщинам, при лечении бесплодия с применением ЭКО/ИКСИ, беременность наступила у 1877 пациенток, родилось 1377 детей.

Таблица 5

**Динамика заболеваемости и осложнений беременности у беременных женщин в Красноярском крае за 2014-2018 гг. (% к числу закончивших беременность)**

Заболеваемость/годы	2014	2015	2016	2017	2018
Анемия	27,6	27,8	27,3	27,7	31,1
Болезни мочеполовой системы	10,8	11,0	10,8	9,7	11,7
Болезни системы кровообращения	9,4	7,8	8,0	7,0	5,3
Венозные осложнения	4,7	4,8	5,8	5,4	6,0
Сахарный диабет	0,6	0,8	0,9	1,6	2,2
Болезни щитовидной железы	3,8	2,3	2,5	2,4	2,3
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства	9,1	5,5	6,0	5,0	4,4
в том числе преэклампсия и эклампсия	0,1	0,2	0,3	0,4	0,4

Таблица 6

**Гинекологическая заболеваемость в Красноярском крае за 2014–2018 гг. (на 1000 женщин соответствующего возраста)**

Заболеваемость/годы	2014	2015	2016	2017	2018
Сальпингит и оофорит	6,0	2,7	4,5	3,5	2,6
Эндометриоз	2,1	2,3	2,3	2,4	1,6
Эрозия и эктропион шейки матки	9,4	8,8	7,6	5,6	3,3
Расстройства менструации	16,3	17,0	15,5	14,7	15,5
Женское бесплодие	5,5	8,0	5,5	4,9	5,4
Беременность, роды и послеродовой период	87,3	78,6	70,2	77,8	77,6

Таблица 7

**Осложнения при родах в Красноярском крае за 2014–2018 гг. (на 1000 родов)**

Осложнения / годы	2014	2015	2016	2017	2018
Кровотечения в связи с отслойкой плаценты	7,5	5,9	5,3	5,8	5,2
Кровотечения в связи с предлежанием плаценты	2,0	1,9	1,9	2,0	2,5
Кровотечения в послеродовом и послеродовом периоде	7,5	7,8	9,1	10,4	10,8
Аномалии родовой деятельности	140,7	139,5	129,1	132,5	115,1
Разрывы матки	0,07	0,1	0,1	0,1	0,3
Сепсис, в том числе:	0,1	0,1	0,2	0,5	0,3
Перитонит после операции кесарево сечение (на 1000 оперированных)	-	-	-	-	-



На этапе женских консультаций и кабинетов акушеров-гинекологов формируются потоки женщин с бесплодием для направления на обследование и лечение в межрайонных центрах и перинатальных центрах городов края. На базе перинатального центра г. Красноярск работает комиссия по отбору пациентов на лечение методом ЭКО.

Репродуктивное здоровье женщин Красноярского края также характеризует частота и тяжесть осложнений беременности и родов (табл. 7).

За период с 2014 г. по 2018 г. уменьшилось число следующих осложнений при родах: кровотечения в связи с отслойкой плаценты — на 33,3 %, разрывы матки — на 50 %, сепсис — на 28,5 %. Отмечается рост кровотечений в послеродовом и послеродовом периоде на 18,1 %, кровотечений в связи с предлежанием плаценты — на 5,2 %, аномалий родовой деятельности — на 4,6 %. В 2017 и 2018 гг. кровотечения в связи с нарушением свертываемости крови не зарегистрированы.

Интегральным показателем репродуктивного здоровья женщин является материнская и перинатальная и смертность. За последние пять лет удалось значительно снизить

материнскую смертность, показатели которой несколько уступают показателям РФ, но значительно лучше, чем в Сибирском Федеральном округе (табл. 8).

В структуре материнской смертности в Красноярском крае в 2016 г. явились непрямыми акушерскими причинами (тяжелая экстрагенитальная патология) — 75 % и акушерская тромбоэмболия — 25 %; в 2017 г. также непрямыми акушерскими причинами (тяжелая экстрагенитальная патология) — 66 %, а также сепсис во время и после родов — 33 %; в 2018 г. в 50,0 % причиной материнской смертности явилась экстрагенитальная патология и в 50,0 % акушерская тромбоэмболия [3–6].

За этот же период показатель перинатальной смертности значительно снизился, достигнув своего исторического минимума 4,0 % в г. Красноярске (табл. 9).

Показатель перинатальной смертности в Красноярском крае в 2018 г. составил — 7,2 умерших на 1000 родившихся живыми и мертвыми (2013 г. — 9,6; 2016 г. — 8,3 умерших на 1000 родившихся живыми и мертвыми). В 2018 г. показатель перинатальной смертности в Красноярском крае уменьшился по отношению к 2013 г. на 25,0 %.

Таблица 8

Материнская смертность в Красноярском крае, РФ и СФО за 2014–2018 годы

Годы	Умерло всего	Показатель на 100000 родившихся живыми		
	Абс. число	Красноярский край	РФ	СФО
2014	4	9,7	10,8	14,8
2015	6	14,6	10,1	15,5
2016	4	10,1	10,5	11,6
2017	3	8,4	8,8	10,2
2018	4	12,0	9,1	11,6

Таблица 9

Перинатальная смертность по Красноярскому краю за 2014–2018 гг.

Годы	Умершие в перинатальный период			Коэффициент перинатальной смертности (на 1000, родившихся живыми и мертвыми)		
	Всего	Мертворожденные	Умершие от 0–6 дн.	Всего	Мертворожденные	Умершие от 0–6 дн.
2014	420	288	132	10,1	6,9	3,2
2015	350	262	88	8,4	6,3	2,1
2016	333	253	80	8,3	6,3	2,0
2017	308	226	82	8,6	6,3	2,3
2018	242	171	71	7,2	5,1	2,1



В 2018 г. по отношению к 2014 г. снижение показателя перинатальной смертности за счет уменьшения мертворождаемости на 40,6% и ранней неонатальной смертности на 46,2 %.

В 2018 г. доля мертворождаемости в общем числе случаев перинатальной смерти составила 70,6 % в 2014 г. — 68,3 %, доля ранней неонатальной смертности составила 29,3%, а в 2014 г. — 31,4%. Таким образом, все медико-организационные мероприятия, осуществляемые различными уровнями системы охраны материнства и детства в Красноярском крае имеют положительные результаты.

Рождаемость зависит не только от численности населения репродуктивного возраста, она зависит еще и от готовности граждан иметь детей. Основная причина — утрата смыслов, ценности большой семьи. Ориентир смещен в пользу семьи с 1–2 детьми, которым родители могут обеспечить хорошее образование. Русская семья уже переняла европейскую модель.

**1. Позднее вступление в брак и увеличение возраста материнства.** В 2016 г. в Красноярском крае самый распространенный возраст рождения первого ребенка составил 25–26 лет. Со временем этот возраст будет и дальше расти. Исходя из скорости прироста коэффициента рождаемости приходим к выводу, что устойчиво направление к выходу на лидирующие позиции возраста 30–34 года.

**2. Малодетность стала нормой российской жизни.** Наиболее распространенная модель семьи с одним — двумя детьми. По очередности рождения доля детей третьих и выше по счету составляет всего одну пятую. Модели семей с детьми больше двух распространены в основном в национальных республиках, в то время как в регионах с доминированием русского населения распространена модель малодетности.

**3. Переход к свободным отношениям.** Утрата ответственности у пар за судьбу ребенка, как следствие — внебрачная рождаемость в России сохраняется на высоком уровне. Как показывает статистика, матери или отцы с детьми, то есть неполные семьи, чаще всего имеют одного ребенка.

**4. Пожить для себя, а не создавать семью.** Как правило, незарегистрированный брак не ставит своей целью продолжение рода.

- материальные трудности
- неуверенность в завтрашнем дне
- жилищные трудности
- женщинам не хватает мужчин, а мужчинам — работы с достойным заработком

## Выводы

Анализ основных показателей, характеризующих репродуктивное здоровье женщин Красноярского края,

свидетельствует о более благополучном состоянии некоторых из них по сравнению с общими показателями по РФ. Учитывая тот факт, что это богатый своими ресурсами регион страны, который привлекает молодое население своим производственным потенциалом, Красноярский край имеет очень оптимистические перспективы в улучшении демографических показателей. На сегодняшний день имеются реальные возможности сохранить на должном уровне и увеличить показатель рождаемости, снизить материнскую и перинатальную смертность и залогом всего является хорошее репродуктивное здоровье населения, забота о котором — это постоянная работа практического здравоохранения и органов управления здравоохранением.

## Литература

1. Джамалудинова А. Ф., Гонян М. М. Репродуктивное здоровье населения России // Молодой ученый. — 2017. — №14.2. — С. 10-13.
2. Кулаков В. И. // Репродуктивное здоровье женщин, проблемы и перспективы. // Федеральный справочник здравоохранения России. 2008. Т.8. С. 141–143.
3. Красноярский край в цифрах 2017: Стат.сб. // Красноярскстат. — Красноярск, 2018.— 105 с.
4. Красноярский краевой статистический ежегодник, 2017: Стат.сб.// Красноярскстат. — К78 Красноярск, 2017. — 513 с.
5. Красноярский краевой статистический ежегодник, 2015: Стат.сб./Красноярскстат. — Красноярск, 2015. — 513 с.
6. Красноярскстат / Официальная статистика. Красноярский край. Население. ЕМИСС.
7. Летопись городов Сибири. Красноярск — 390 лет: Стат.сб. / Красноярскстат.- Красноярск, 2018.- 145 с.
8. Петров Ю. А. Клинические особенности течения беременности, родов и послеродового периода у первородящих повторнородящих женщин /Петров Ю. А., Байкулова Т. Ю. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. -2016. - № 8–5. —С.719–723.
9. Социально-экономическое положение Красноярского края в январе-июле 2018 года // Доклад, № 1.37.2
10. Тихвинский С. Б. Здоровье населения — приоритетное направление современной России. // Труды Всероссийской научной конференции. СПб.: Изд-во Политех. Ун-та.- 2006. — 249 с.
11. Цвелев Ю.В., Абашин В.Г., Гайворонских Д.И., Рябинин Г.Б. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщин России. // Труды Всероссийской научной конференции. СПб.: Изд-во Политех. Ун-та. — 2006. — 249 с.



### Сведения об авторах

Татьяна Григорьевна Захарова, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии, семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 (tania.zah2012@yandex.ru)

Людмила Геннадьевна Попова, главный врач КГБУЗ Межрайонный родильный дом №4, 660073, г. Красноярск, ул. Устиновича, д. 7; (rd4.web-registratura.ru)

Ветушенко Светлана Анатольевна (акушер-гинеколог), заведующая отделением патологии беременности КГБУЗ Межрайонный родильный дом №4; 660073, г. Красноярск, ул. Устиновича, д. 7 (vetushenko1978@mail.ru)

Tatiana Grigorievna Zakharova, Professor, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Family Medicine and a Healthy Lifestyle with a Postgraduate Education Course, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Address: 1, P. Zheleznyak Street, 660022, Krasnoyarsk, Russia, (tania.zah2012@yandex.ru)

Lyudmila Gennadievna Popova, Hospital Administrator, Inter-district Maternity Hospital No 4, Krasnoyarsk. Address: 7, Ustinovich Street, 660073, Krasnoyarsk, Russia, (rd4.web-registratura.ru)

Svetlana Anatolievna Vetushenko, Head of Pregnancy Pathology Department, Inter-District Maternity Hospital No 4, Krasnoyarsk. Address: 7, Ustinovich Street, 660073, Krasnoyarsk, Russia, (vetushenko1978@mail.ru)



# Медико-организационные мероприятия по улучшению здоровья новорожденных у женщин с туберкулезом

Т.Г. Захарова<sup>1</sup>, С.А. Ветушенко<sup>2</sup>, Л.Г. Попова<sup>2</sup>, М.Н. Старцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

<sup>2</sup>КГБУЗ Межрайонный родильный дом № 4, г. Красноярск, Россия

Нами установлено прогрессивное увеличение частоты встречаемости беременных с туберкулезом за исследуемый период времени (13 лет); изменение социального портрета беременных с туберкулезом в сторону увеличения социально адаптированных и материально благополучных женщин, имеющих образование, работу, семью; выявлена основная сопутствующая патология у таких женщин, а именно вирусные гепатиты; выявлена ведущая патология у новорожденных, разработана и представлена методика ее профилактики у беременных с туберкулезом.

**Ключевые слова:** беременная, туберкулез, новорожденный, профилактика, здоровье, плод, роды

## Medical and organizational measures to improve the health of newborn infants born to women with tuberculosis

T.G. Zakharova<sup>1</sup>, S.A. Vetushenko<sup>2</sup>, L.G. Popova<sup>2</sup>, M.N. Startseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky Ministry of Health of RF. Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Inter-district Maternity Hospital No. 4, Krasnoyarsk, Russia

First, we revealed the increase in the occurrence of tuberculosis in pregnant women over the study period (13 years). Second, the study results indicated the change in social characteristics of pregnant women with tuberculosis. We found more adapted, affluent, family, educated and employed women among them. Viral hepatitis was identified as a major comorbidity in these women. We also revealed a leading pathology in newborns and developed a technique for its prevention in pregnant women with tuberculosis.

**Keywords:** pregnant woman, tuberculosis, newborn, prevention, health, fetus, childbirth.

### Ведение

Клиническая практика за последнее десятилетие в Красноярском крае свидетельствует о постоянном увеличении численности беременных женщин с туберкулезом различной локализации, как основным заболеванием, так и с другими сопутствующими заболеваниями инфекционной и неинфекционной этиологии [2, 5, 12]. У женщин с туберкулезом и сопутствующими заболеваниями, как правило, наблюдаются неблагоприятные перинатальные исходы,

ведущим из которых является низкая масса тела ребенка при рождении, отставание его в развитии [9, 11, 13]. В этой ситуации, когда растет численность таких беременных, в результате повторных и последующих родов у них, возникла необходимость совершенствования лечебно-профилактических мероприятий для улучшения состояния здоровья новорожденных, снижения уровня перинатальных рисков. Однако не всегда учитываются особенности протекания данного инфекционного процесса во время беременности и

влияние его на гестационный процесс, особенно в условиях сочетания туберкулеза и вирусных гепатитов [3, 4, 6].

### Цель работы

Снижение риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с туберкулезом на основе разработки и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

### Материалы и методы исследования

В сплошное исследование включены 558 беременных женщин с туберкулезом различной локализации без бактериовыделения за период 2006–2018 гг., родоразрешенных на базе межрайонного родильного дома № 4 г. Красноярска. В исследуемую группу вошли беременные с различными формами туберкулеза:

- завершившие химиотерапию данного заболевания и снятые с учета;
- завершившие химиотерапию, но еще не снятые с учета;
- не завершившие химиотерапию, но без бактериовыделения.

Группа сравнения сформирована по методу копии-пара из 558 беременных без туберкулеза. В группу сравнения вошли беременные того же возраста, рожавшие в том же родильном доме, в том же временном периоде (2006–2018 гг.), порядковый номер беременности и родов аналогичны основной группе.

Для реализации поставленной цели и сформулированных на ее основе задач использовались методики:

- скрининговое УЗИ для пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода в 12–13, 18–21, 30–34 недели;
- доплерометрия для выявления гемодинамических нарушений (ГДН) в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоке в 18–21 и 30–34 недели, в стационаре по показаниям;
- общеклиническое акушерское исследование, наружное и внутреннее;
- клинические анализы крови, мочи, содержимого влагалища, уретры, цервикального канала;
- биохимическое исследование крови (общий белок, электролиты, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза);
- обследование на гепатиты HbsAg, HCV, качественный, при необходимости количественный;
- клинко-антропометрическое обследование новорожденных;
- клинко-статистическое исследование первичной медицинской документации;
- статистическая обработка полученных результатов.

Для определения прогностических переменных, позволяющих классифицировать пациенток исследуемых групп, использовали метод дискриминантного анализа, то есть пошаговый отбор информативных признаков на обучающей

выборке с получением решающих правил в виде линейных классификационных функций и канонических дискриминантных функций. Обработка информации проводилась на персональном компьютере с использованием программных продуктов, входящих в состав интегрированного пакета Microsoft Office™ XP и программного пакета для статистической обработки данных Statsoft Statistica 6.1.

### Результаты и обсуждение

Нами выявлен тренд увеличения количества роженец с туберкулезом. Данная ситуация объясняется увеличением повторных и третьих родов у таких женщин в силу серьезной материальной поддержки деторождения государством, а не увеличением заболеваемости туберкулезом в стране (рис. 1). Однако это не умаляет проблему, а ставит задачу разработки эффективных, научно обоснованных мероприятий по снижению негативного влияния такой серьезной инфекции, как туберкулез, на течение беременности, развития плода и характер осложнений в родах с целью улучшения состояния здоровья новорожденных у этих женщин.

Увеличение рождаемости в исследуемой группе женщин объясняется также изменением их социального портрета. В начале исследуемого периода в 2006 году беременные с туберкулезом в 100 % были домохозяйками с начальным и средним образованием, 89,1 % курили табак, 89,0 % состояли в браке. На 2018 г. каждая третья была с высшим образованием (35,0 %), более половины (51,7 %) женщин заняты в производстве, домохозяйками были только 45,0 %, в 6 раз меньше женщин имели вредные привычки (алкоголь, курение), однако в 2 раза уменьшилось количество женщин, состоящих в браке.

По данным нашего исследования основная масса беременных имели легочные формы туберкулеза. Так туберкулезу легких имели 124 женщины (22,4 %), диссеминированный туберкулез легких — 112 (20,1 %), инфильтративный туберкулез — 277 (49,7 %), кавернозный туберкулез — 15 (2,6 %), другие локализации туберкулеза (внелегочные формы) — у 30 (5,3 %). Внелегочные формы туберкулеза представлены: туберкулезом лимфатических узлов у 11 (1,9 %), туберкулезом почек у 4 (0,7 %), туберкулезным сальпингитом у 11 (1,9 %), туберкулезом ребер у 3 (0,5 %) женщин и туберкулезом селезенки у 1 (0,2 %) женщины.

Беременность у 275 женщин (49,3 %) протекала с клиническими проявлениями фетоплацентарной недостаточности (ФПН). В 160 случаях диагностирована гипоксия плода (28,7 %), в 52 случаях отмечалась задержка развития плода (ЗРП) (24,9 %), у 61 беременной ЗРП сочетался с гипоксией (11,0 %). У 37 беременных (17,7 %) отмечалось многоводие, у 7 (3,3 %) — маловодие. В группе беременных с ФПН отмечается высокий уровень преэклампсий — 31,1 %, аномалий родовой деятельности — 10,0 %, пре-

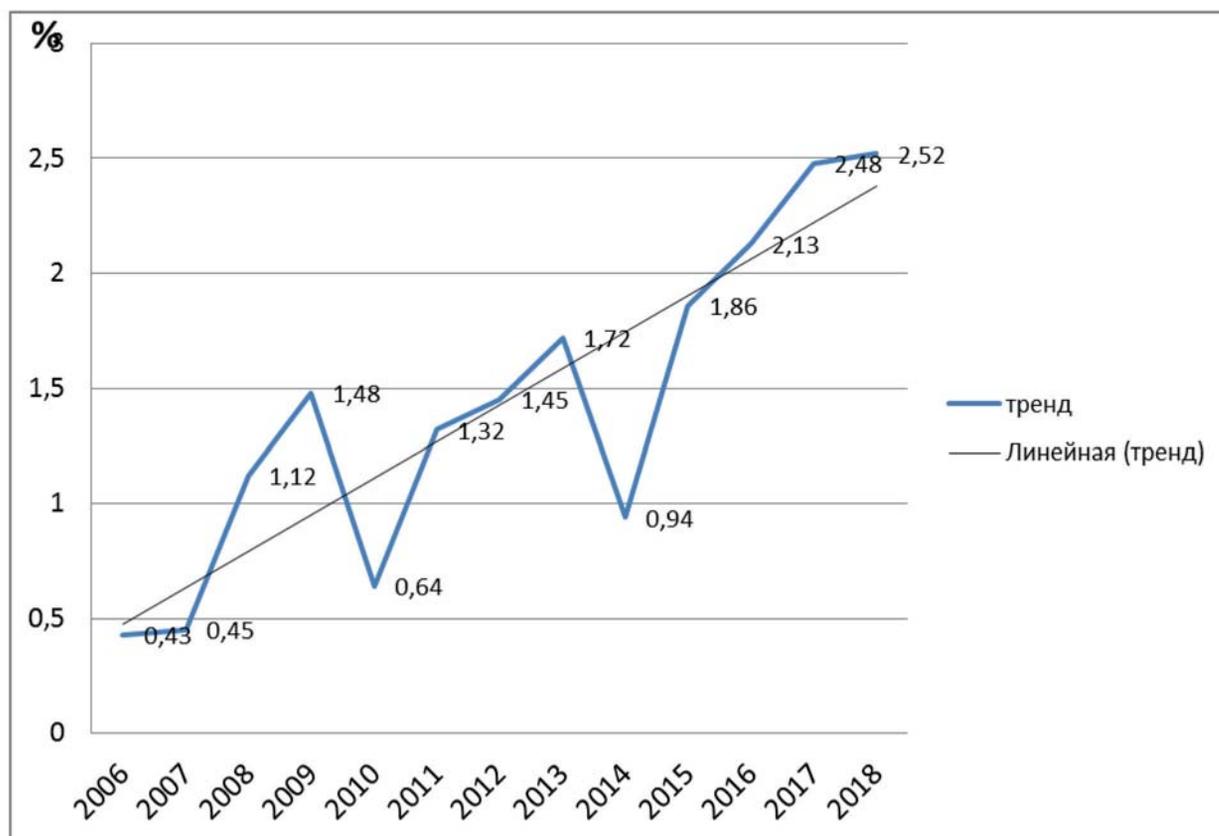


Рис. 1. Частота туберкулеза у беременных 2006–2018 гг.

ждевременными родами завершилась беременность в 9,0 % ( $P = 0,05$ ). У 70 % (298) беременных с туберкулезом различной локализации имелись сопутствующие экстрагенитальные заболевания.

По данным нашего исследования, соматические и инфекционные заболевания, кроме туберкулеза, имели 296 женщин (53,0 %) в основной группе. В группе сравнения только 191 беременная имели соматическую и инфекционную патологию, что составило 34,2 %. Ведущее значение как в основной группе, так и в группе сравнения, принадлежит анемии беременной, при этом такой диагноз в 1,5 раза чаще встречается в основной группе. И очень высокий уровень в основной группе вирусных гепатитов, особенно гепатита С (табл.1). При этом следует отметить, что одно заболевание имели 34,75 % беременных с туберкулезом и 9,61 % беременных без туберкулеза. Статистически выявлена абсолютная достоверность разности показателей ( $P = 0,0025$ ;  $\chi^2 = 10,65$ ). По два экстрагенитальных заболевания имели 13,94 % беременных с туберкулезом и 5,91 % без туберкулеза, разница абсолютно достоверна ( $P = 0,0025$ ;  $\chi^2 = 10,32$ ). По три и более экстрагенитальных

заболеваний имели 4,72 % женщин с туберкулезом и 0,94 % без туберкулеза, установлена достаточная достоверность показателей ( $P = 0,001$ ;  $\chi^2 = 6,63$ ).

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что беременные с туберкулезом в 2,2 раза чаще болеют трихомонозом, чем беременные в контрольной группе. Такие тяжелые в плане перинатальных осложнений заболевания как гонорея, сифилис и хламидиоз, встречаются чаще в 2, 5, и 1,6 раза, соответственно, у беременных в исследуемой группе, чем в группе сравнения. ВИЧ-инфекция имела только в исследуемой группе. Грибковая инфекция встречалась в исследуемой группе в 1,7 раза чаще, чем в контрольной, а частота встречаемости такого заболевания, как папилломовирусная инфекция, имеет примерно равное распределение в обеих группах.

В исследуемой группе одну половую инфекцию имеют 49 женщин, а 22 — по 2 и 3 инфекции, в группе сравнения у 5 женщин имеется одновременно две инфекции и у 33 имеется по одной инфекции, передаваемой половым путем (табл. 3).

Таблица 1

## Экстрагенитальная заболеваемость у беременных в исследуемой группе и группе сравнения

Экстрагенитальная патология	Беременные с туберкулезом		Беременные без туберкулеза		p	$\chi^2$
	Абс.	На 100 бер.	Абс.	На 100 бер.		
Заболевания ЖКТ	62	11,1	55	9,92	> 50,2	1,10
Заболевание почек и мочевыделительной системы	70	12,7	45	8,03	95,5	6,65
Заболевания органов дыхания	97	17,5	59	10,63	99,7	10,83
Анемия	270	48,5	172	30,96	99,7	10,63
Гепатит В	9	1,7	2	0,35	< 95,5	7,65
Гепатит С	62	11,1	2	0,35	< 99,7	10,83

Таблица 3

## Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) у беременных в исследуемой группе и группе сравнения

ИППП	Беременные с туберкулезом		Беременные без туберкулеза		p	$\chi^2$
	Абс.	На 100 бер.	Абс.	На 100 бер.		
Трихомониаз	32	5,7	14	2,6	95,5	5,35
Гонорея	3	0,5	1	0,2	85,3	3,84
Хламидиоз	27	4,9	17	3,1	75,3	2,70
Сифилис	38	6,9	6	1,2	< 99,7	10,83
ВИЧ	7	1,2	-	-	-	-
ВПЧ	11	1,9	9	1,7	30,3	2,42
Урогенитальный кандидоз	13	2,4	7	1,4	40,2	2,55

Результаты исследований, в ходе которых установлена структура и количество ИППП у беременных с туберкулезом различной локализации в Красноярском крае, свидетельствуют о том, что на первом месте по частоте встречаемости ИППП находится подгруппа беременных с инфильтративным туберкулезом (49,4 %). На втором месте находятся подгруппы с диссеминированным туберкулезом (21,1 %) и туберкулезом легких (21,1 %). На третьем и четвертом местах находятся, соответственно, подгруппа с кавернозным туберкулезом легких (5,6 %) и с другими локализациями туберкулеза (2,8 %).

У беременных женщин основной группы отмечается высокий уровень гинекологической патологии. Так общее

количество беременных с гинекологическими заболеваниями составляет 307 человек. В контрольной группе общее количество беременных с гинекологическими заболеваниями составляет 281 человек (табл. 4).

Заболевания матери неблагоприятно сказываются на состоянии плода и новорожденного. Наиболее тяжелое нарушение роста и развития плода отмечалось у женщин с туберкулезом, имевших другие сопутствующие заболевания [1, 10, 12].

Одним из наиболее ярких проявлений внутриутробного страдания плода, свидетельствующим о «низком» («очень низким») состоянии питания на фоне туберкулезной инфекции, химиотерапии туберкулеза и прочих сопутствующих

Таблица 4

## Гинекологические заболевания у беременных в исследуемой группе и группе сравнения

Гинекологические заболевания	Беременные с туберкулезом		Беременные без туберкулеза		p	$\chi^2$
	Абс.	На 100 бер.	Абс.	На 100 бер.		
Вагинит	85	15,36	29	5,20	99,7	10,85
Хронический аднексит	74	13,23	29	5,20	99,5	10,65
Киста яичника	27	4,96	19	3,54	32,2	< 2,7
Эндометриоз	8	1,44	14	2,60	41,2	< 2,2
Хронический эндометрит	21	3,78	7	1,41	87,1	3,84
Эктопия шейки матки	296	53,19	213	38,29	96,5	10,72
НМЦ	14	2,60	27	4,96	55,6	3,84
Миома матки	21	3,78	29	5,20	33,5	< 2,2

заболеваний, является ЗРП, диагностированная при его рождении как следствие плацентарной недостаточности. Массо-ростовой индекс (Кетле I) или индекс Тура, вычисляется как отношение массы тела (г) к длине тела (см), отражает состояние питания во внутриутробном периоде [10, 11]. При нормотрофии величина индекса составляет 60–70. Так, в нашем исследовании в основной группе 87 (16,5 %) новорожденных имели различные степени ЗРП. Все 13 женщин, родившие детей с гипотрофией III степени, имели наряду с туберкулезом хронические вирусные гепатиты; восемь из них кроме туберкулеза и гепатита имели сифилис, шесть — в острой стадии. У 38 женщин, родивших детей с гипотрофией II степени,

ведущим сопутствующим заболеванием был пиелонефрит и анемия. У 36 женщин, родивших детей с гипотрофией I степени, ведущими сопутствующими заболеваниями были анемия, пиелонефрит и заболевания ЖКТ (рис.2).

На основании полученных данных нами разработана система, позволяющая совершенствовать лечебно-профилактические мероприятия беременным женщинам с туберкулезом различной локализации, а особенно в сочетании с вирусными гепатитами.

На основании результатов индивидуального прогноза состояния здоровья новорожденного, который используется во всех женских консультациях согласно Приказу МЗ РФ № 572 н, применять комплекс разработанных медико-

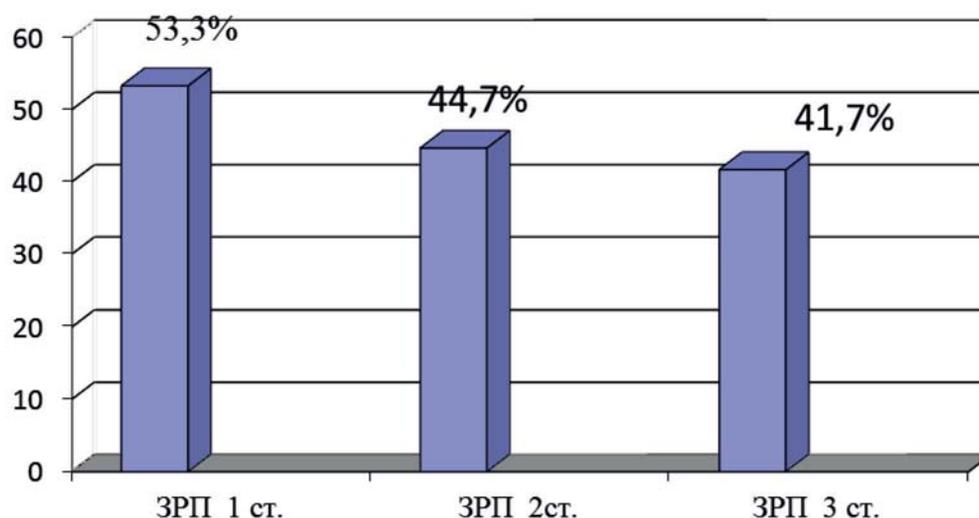


Рис. 2. Степени ЗРП плода в группе женщин с туберкулезом и сопутствующими заболеваниями



социальных и лечебно-профилактических мероприятий, сформированных на основании анализа их предпосылок, к каждой беременной с туберкулезом.

При низкой степени риска заболеваемости новорожденного и благоприятном прогнозе рекомендуется:

- активизировать внимание беременной с туберкулезом на формировании у нее здорового образа жизни (исключить вредные привычки) и подготовке к материнству;
- шире использовать возможность обеспечения беременной с туберкулезом из семей с низким и очень низким уровнем душевного дохода бесплатным питанием и бесплатными медикаментами и витаминами, используя субвенции муниципальных образований, выделяемые из региональных бюджетов (согласно Закону о защите прав ребенка);
- лечение (амбулаторное, стационарное) по показаниям;
- обязательная консультация фтизиатра, инфекциониста, (при сочетании туберкулеза с гепатитами В и С) в начале беременности, при постановке на учет; по показаниям; перед родоразрешением.

При средней и высокой степени риска заболеваемости новорожденных и неблагоприятном прогнозе рекомендуется:

- взять на диспансерный учет в группу высокого риска по перинатальной заболеваемости;
- провести полное обследование (комплексное обследование и наблюдение женщин с любого срока беременности):
  - УЗ-исследования (3–5 раз),
  - доплерометрия (3–5 раз),
  - кардиомониторный контроль за состоянием плода (количество по показаниям),
  - исследование крови на Rh-фактор, группу крови, на RW, ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С, при наличии антител к вирусным гепатитам: АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза для определения активности процесса (дважды),
  - гемостазиограмма (по показаниям, но не менее 2-х раз),
  - биохимический анализ крови (по показаниям, но не менее 2-х раз)
  - развернутый анализ крови (по показаниям),
  - регулярные исследования мочи,
  - исследования влагалищного отделяемого на флору (по показаниям, но не менее 2-х раз),
  - урогенитальные инфекции методом ПЦР (по показаниям),
  - исследование крови на ЦМВ, герпес, токсоплазмоз, краснуху, цитологическое исследование влагалищного мазка (по показаниям, но не менее 2-х раз),
- обязательная консультация фтизиатра, инфекциониста, (при сочетании туберкулеза с гепатитами В и С) в начале беременности, при постановке на учет; по показаниям; перед родоразрешением;
- своевременно проводить лечение основного заболевания и его осложнений (анемии, токсических гепатитов

и др.), что и обеспечит профилактику развития ФПН и, как следствие, внутриутробную гипоксию плода, нарушение нутриентной функции печени и рождение детей с низкой массой;

- шире использовать возможность обеспечения беременных женщин с туберкулезом из семей с низким и очень низким уровнем душевного дохода бесплатным питанием и бесплатными медикаментами и витаминами, используя субвенции муниципальных образований, выделяемые из региональных бюджетов (согласно Закону о защите прав ребенка);

- лечение (амбулаторное, стационарное) по показаниям;

- госпитализировать в отделение дородовой подготовки специализированного родильного дома в 36 недель для решения вопроса о сроке и методе родоразрешения;

- провести комплекс лечебно-профилактического лечения по схеме:

— беременным с незавершенной химиотерапией туберкулеза, высоким и средним пренатальным риском:

— рекомендовать с 12 недель беременности прием витаминно-минерального комплекса для беременных Femibion Natal car I (ранние сроки беременности). Регистрационное удостоверение RU.77.99.11.003.E.002915.02.15. Принимать по 609 мг ± 3 %, ежедневно по 1 таблетке и одной мягкой капсуле в течение 10 дней;

— повторить данный курс витаминно-минерального комплекса Femibion Natal car II (после 20 недель беременности) в 22–24 недели и 32–34 недели. Регистрационное удостоверение RU.77.99.11.003.E.002136.10.10. Принимать ежедневно по одной таблетке и одной мягкой капсуле одновременно во время еды, запивая холодным напитком 12 дней.

— беременным с незавершенной химиотерапией туберкулеза и вирусными гепатитами в неактивной стадии к терапии добавить гепатопротектор (Essentiale forte N), который содержит масло соевых бобов с этилвинилином, твердый жир с касторовым маслом, α-токоферол с этанолом 96 %-м, 4-метоксиацетофенол, применение при беременности по назначению врача. Регистрационное удостоверение № П N011496/01. Применять по 300 мг, по 2 капсулы 3 раза в день аналогично тремя курсами в 12–14 недель, 22–24 недели и 32–34 недели.

— беременным с незавершенной химиотерапией и диагностированным отставанием в росте плода добавить метаболический препарат (Corylip — пео), содержащий кокорбоксилазу, рибофлавин, липоевую кислоту, применяется при вирусных и бактериальных инфекциях, гипоксии и задержке развития плода. Регистрационное удостоверение № ЛП — 000092, 2010-12-17. Суппозитории ректальные 12,5 мг + 1 мг + 6 мг + 1 мг + 6, 1 раз в сутки в течение 10 дней;



Таблица 5

**Беременные с туберкулезом легких и вирусными гепатитами,  
прошедшие лечебно-профилактический курс ЗРП плода**

Клинические формы туберкулеза	Беременные, не завершившие лечение		Беременные, завершившие лечение		Беременные, имевшие вирусные гепатиты	
	Абс.	На 100 бер.	Абс.	На 100 бер.	Абс.	На 100 бер.
Диссеминированный туберкулез легких	21	67,74	12	52,17	2	28,57
Инфильтративный туберкулез легких	10	32,25	11	47,82	4	57,14
Туберкулема	1	3,22	-	-	1	14,28
<b>ИТОГО</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>

**беременным с завершенной химиотерапией туберкулеза и снятых, либо еще не снятых с учета, но имеющих высокий и средний пренатальный риск:**

— рекомендовать с 12 недель беременности прием витаминно-минерального комплекса для беременных Femibion Natal car I (ранние сроки беременности). По 1 таблетке и одной мягкой капсуле в день

— повторить данный курс витаминно-минерального комплекса Femibion Natal car II (после 20 недель беременности) в 22–24 недели и 32–34 недели. По 1 таблетке и одной мягкой капсуле.

— беременным с вирусными гепатитами в неактивной стадии к терапии добавить гепатопротектор (Essentiale forte N), который содержит масло соевых бобов с этилвинилином, твердый жир с касторовым маслом,  $\alpha$ -токоферол с этанолом 96 %-м, 4-метоксиацетофенон, применение при беременности по назначению врача. Регистрационное удостоверение № П N011496/01. Применять по 300 мг, по 2 капсулы 3 раза в день аналогично тремя курсами в 12–14 недель, 22–24 недели и 32–34 недели.

— беременным с диагностированным отставанием в росте плода добавить метаболический препарат (Corylip — нео), содержащий кокорбоксилазу, рибофлавин, липоевую кислоту; применяется при вирусных и бактериальных инфекциях, гипоксии и задержке развития плода. Регистрационное удостоверение № ЛП — 000092, 2010-12-17. Суппозитории ректальные 12,5 мг + 1 мг + 6 мг + 1 мг + 6, 1 раз в сутки в течение 10 дней.

В течение 2016–2019 гг. нами проведены беременные по предложенной выше лечебно-профилактической схеме. Получен положительный результат (табл. 5). Все женщины родоразрешены через естественные родовые пути. Гипотрофии у новорожденных II и III степени не встречались, гипотрофия I степени диагностирована у одной женщины

с незавершенным лечением диссеминированного туберкулеза легких. Данная беременная была госпитализирована в родильный дом с токсическим гепатитом на фоне химиотерапии, что потребовало консультации фтизиатра и смены антибиотикотерапии на более щадящие препараты.

Применение разработанной схемы медикаментозной профилактики зарекомендовало себя положительно и может быть использовано в практическом здравоохранении на этапе диспансерного наблюдения беременных с туберкулезом и, особенно, в сочетании с вирусными гепатитами.

### Заключение

Туберкулез остается «белой чумой» нашего века и в структуре смертности населения от инфекционной патологии занимает свое почетное первое место. Но деторождение заложено в генетику женщин, и они стремятся к материнству, невзирая на состояние своего здоровья. Задача врачей — предотвратить осложнения беременности и родов и, что не менее важно, получить здоровое потомство; медико-организационными, лечебно-профилактическими мероприятиями снизить перинатальные риски у женщин с туберкулезом [7, 8].

### Литература

1. Авдеева Р.А., Старых Э.Ф., Нейман Е.Г., Прокопцева Н.Л. и др. Здоровье новорожденных детей, родившихся от матерей, больных или переболевших туберкулезом. // Сиб. мед. обозрение. 2008; 5: 79-82.
2. Алексеева Т.В., Ревякина О.В., Филиппова О.П., Краснова В.А. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном Федеральном округах (2007 -2016 гг.) // Туберкулез и болезни легких. 2017; 8. Т 95: 12-17.
3. Ветушенко С.А. Результаты мониторинга исходов беременности и профилактика врожденной гипотрофии



плода у пациентов с туберкулезом. // Врач-аспирант. 2014; 4.1(65): 209-218.

4. Ветушенко С.А., Зеньков И.В., Захарова Т.Г. Организация профилактики заболеваемости новорожденных у беременных с туберкулезом и сопутствующими гепатитами В и С. Красноярск. // СФУ; 2014. 188 с.

5. Гайдаров Г.М., Апханова Н.С., Душина Е.В., Толстых А.С. Методология определения потребности в коечном фонде противотуберкулезных учреждений на региональном уровне: методические рекомендации. // Иркутск. РИО ИНЦХТ; 2017. 16 с.

6. Гайдаров, Г. М. Туберкулез: проблемы, доступность и качество стационарной помощи (монография). // Иркутск: РИО ИНЦХТ; 2017. 128 с.

7. Макаров О.В., Каюкова С.И., Стаханов В.А. Беременность и туберкулез. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2004; 1: 23-26.

8. Рейхруд Т.А., Кульчавеня Е.В., Мышкова Е.П., Жукова И.И., Жукова Е.М. Туберкулез и беременность. // Акушерство и гинекология. 2017; 10: 124-129.

9. Салина Т.Ю. Морозова Т.И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ и гепатитом. // Туберкулез и болезни легких. 2017; 9 Т 95: 25-29.

10. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С. Кузнецова А.С. Прогнозирование синдрома задержки плода у беременных высокого риска. // Акушерство и гинекология. 2017; 7: 34-44.

11. Тур А.Ф., Тарасова О.Ф., Шабалова Н.П. Детские болезни. // М.: Медицина; 1985. 608 с.

12. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2020. 121 с.

13. Gudzera OI, Golub AG, Bdzholva VG, Volynets GP, Lukashov SS, Kovalenko OP, Kriklivyi IA, Yaremchuk AD, Starosyla SA, Yarmoluk SM, Tukalo MA. Discovery of potent anti-tuberculosis agents targeting leucyl-tRNA synthetase. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016; 1023–1031.

## Сведения об авторах

Татьяна Григорьевна Захарова, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии, семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 (tania.zah2012@yandex.ru)

Светлана Анатольевна Ветушенко, заведующая отделением патологии беременности КГБУЗ Межрайонный родильный дом №4, 660073, г. Красноярск, ул. Устиновича, д. 7 (vetushenko1978@mail.ru)

Людмила Геннадьевна Попова, главный врач КГБУЗ Межрайонный родильный дом №4, 660073, г. Красноярск, ул. Устиновича, д. 7 (rd4.web-registratura.ru)

Марина Николаевна Старцева, заместитель главного врача по лечебной работе КГБУЗ Межрайонный родильный дом №4, 660073, г. Красноярск, ул. Устиновича, д. 7 (rd4.web-registratura.ru)

Tatiana Grigorievna Zakharova, Professor, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Family Medicine and a Healthy Lifestyle with a Postgraduate Education Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Address: 1, P. Zheleznyak Street, 660022, Krasnoyarsk, Russia (tania.zah2012@yandex.ru)

Svetlana Anatolievna Vetushenko, Head of Pregnancy Pathology Department, Inter-District Maternity Hospital No 4, Krasnoyarsk, Address: 7, Ustinovich Street, 660073, Krasnoyarsk, Russia (vetushenko1978@mail.ru)

Lyudmila Gennadievna Popova, Hospital Administrator, Inter-district Maternity Hospital No 4, Krasnoyarsk. Address: 7, Ustinovich Street, 660073, Krasnoyarsk, Russia (rd4.web-registratura.ru)

Marina Nikolaevna Startseva, Clinical Director, Inter-district Maternity Hospital No 4, Krasnoyarsk, Address: 7, Ustinovich Street, 660073, Krasnoyarsk, Russia (rd4.web-registratura.ru)





<http://logospress.ru/zvrach>

ISSN: 2077-8392